**Esimerkki 1.3318**

Sian epidemiaripuli (PED) on suolistoperäinen koronavirustartunta, joka aiheuttaa vakavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta imettäville sioille, mutta lievempää tautia vanhemmille sioille. Näin ollen se aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita sianliha-alalle. PED-viruksen (PEDV) synnynnäisistä immuunivasteista sioilla on vain vähän tutkimuksia. Tutkimuksemme tavoitteena oli tutkia eroja synnynnäisissä immuunivasteissa PEDV-infektioon imettävillä ja vieroitetuilla sioilla ja tutkia, onko taudin vakavuus samanaikainen heikentyneiden synnynnäisten immuunivasteiden kanssa. Vieroitetut 26 päivän ikäiset siat (n = 20) ja 9 päivän ikäiset imettävät siat (n = 20) jaettiin PEDV:llä rokotettuihin tai rokottamattomiin kontrolliryhmiin. Sikoja tarkkailtiin päivittäin kliinisten oireiden ja viruksen irtoamisen varalta, ja ne lopetettiin rokottamisen jälkeisinä päivinä (PID) 1 ja 5 immuunivasteen määrittämiseksi. Verinäytteet kerättiin PID-päivinä 1, 3 ja 5. Luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) frekvenssit, NK-solujen aktiivisuus (K562-kohteena olevien kasvainsolujen lyysi in vitro), CD3+CD4+ T-solujen ja CD3+CD8+ T-solujen frekvenssit mitattiin verestä ja ileumista PID-päivinä 1 ja 5. PEDV-tartunnan saaneilla imettävillä sioilla esiintyi vakavaa ripulia ja oksentelua PID 1:ssä, kun taas PEDV-tartunnan saaneilla vieroitetuilla sioilla esiintyi lievempiä kliinisiä oireita PID 3:sta alkaen. PEDV-tartunnan saaneilla imettävillä sioilla oli huomattavasti korkeammat ripuliarvot, varhaisempi PEDV RNA:n irtoaminen ulosteesta ja huomattavasti korkeampi viremiapitoisuus (viruksen RNA:n pitoisuus seerumissa) kuin vieroitetuilla sioilla. Kuolleisuutta ei esiintynyt tartunnan saaneilla imeväisillä eikä tartunnan saaneilla vieroitetuilla sioilla. Kontrollisioissa, joita ei ollut rokotettu PEDV:llä, ei ilmennyt kliinisiä oireita eikä PEDV:n RNA:ta ollut havaittavissa ulosteessa tai seerumissa. PEDV-tartunnan saaneilla imettävillä sioilla oli huomattavasti alhaisempi NK-solujen esiintymistiheys, havaitsematon NK-soluaktiivisuus ja vähemmän IFN:ää tuottavia NK-soluja veressä ja ileumissa kuin PEDV-tartunnan saaneilla vieroitetuilla sioilla. PEDV-tartunnan saaneiden imettävien sikojen pro-inflammatoriset sytokiiniprofiilit poikkesivat PEDV-tartunnan saaneiden vieroitettujen sikojen profiileista, ja ne osuivat yksiin ulosteen PEDV RNA:n irtoamisen ja seerumin PEDV RNA-tiitterien alkamisen kanssa. Tartunnan saaneilla imettävillä sioilla seerumin IFN␣-tasot nousivat korkeammiksi ja aikaisemmin, mutta seerumin IL-8- ja TNF␣-tasot olivat alhaisemmat kuin tartunnan saaneilla vieroitetuilla sioilla. CD3+CD4+ T-solujen frekvenssit olivat merkitsevästi korkeammat imettävien sikojen ileumissa kuin vieroitetuilla sioilla, kun taas CD3+CD8+ T-solujen frekvensseissä ei ollut eroa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että havainnot NK-solujen heikentyneestä lytisestä aktiivisuudesta ja IFN-␥-tuotannosta imettävillä sioilla osuivat yksiin PEDV-infektion lisääntyneen vakavuuden kanssa imettävillä sioilla verrattuna vieroitettuihin sikoihin.

**Tulos**

Iästä riippuvainen vaihtelu synnynnäisissä immuunivasteissa sikojen epidemiallisen ripulin virusinfektioon imettävillä ja vieroitetuilla sioilla.

**Esimerkki 1.3319**

Informaatioteoria (IT) käsittelee viestintäjärjestelmien analysointia, ja sitä on sovellettu laajalti molekyylibiologiassa. Etenkin sekvenssianalyysi ja -vertailu, joissa ei ole kohdistuksia, hyötyvät suuresti IT:stä johdetuista käsitteistä, kuten entropiasta ja keskinäisestä informaatiosta. Tässä katsauksessa käsitellään useita IT-sovellusten näkökohtia, jotka vaihtelevat genomin globaalista analyysistä ja vertailusta, mukaan lukien lohkoentropian estimointi ja iteratiivisiin karttoihin perustuvat resoluutiosta vapaat metriikat, paikalliseen analyysiin, joka käsittää motiivien luokittelun, transkriptiotekijöiden sitoutumiskohtien ennustamisen ja sekvenssin luonnehdinnan kielellisen monimutkaisuuden ja entrooppisten profiilien perusteella. Tietotekniikkaa on sovellettu myös korkean tason korrelaatioihin, joissa yhdistetään DNA:n, RNA:n tai proteiinien ominaisuuksia sekvenssistä riippumattomiin ominaisuuksiin, kuten geenikartoitukseen ja fenotyyppianalyysiin, ja se on myös tarjonnut viestintäjärjestelmäteoriaan perustuvia malleja tiedonsiirtokanavien kuvaamiseksi solutasolla ja myös evoluutioprosessien aikana. Vaikka tämä katsaus ei ole tyhjentävä, siinä pyritään luokittelemaan nykyiset menetelmät ja osoittamaan niiden suhde laajempiin monialaisiin aiheisiin, kuten genomisiin allekirjoituksiin, datan pakkaamiseen ja kompleksisuuteen, aikasarja-analyysiin ja fylogeneettiseen luokitteluun, ja tarjoamaan resursseja tämän lupaavan alan tulevaa kehitystä varten.

**Tulos**

Tietoteorian sovellukset biologisen sekvenssianalyysin yhteydessä

**Esimerkki 1.3320**

Äskettäin on raportoitu koirien koronaviruksen (CCoV) pantrooppisen muunnoksen (kanta CB/05) aiheuttamasta kuolemaan johtaneesta infektiosta. Tässä tutkimuksessa esitetään näyttöä siitä, että luonnollisen CCoV:lle altistumisen aiheuttama immuniteetti ei suojaa täysin CB/05-kannalta. Kaksikymmentäkaksi 10 viikon ikäistä beaglea, joilla oli äskettäin saatu luonnollinen infektio suolistoperäisellä CCoV:llä, jaettiin satunnaisesti kahteen kahdeksan koiran koeryhmään (ryhmät A ja B) ja yhteen kuuden koiran kontrolliryhmään (ryhmä C). Ryhmien A ja B koirat inokuloitiin oronasaalisesti eri annoksilla (4 × 10 5 tai 4 × 10 3 TCID 50 ) pantrooppista kantaa CB/05, kun taas ryhmän C koiria käytettiin negatiivisina kontrolleina. Kliiniset, post mortem- ja virologiset tutkimukset osoittivat, että huolimatta aikaisemman luonnollisen CCoV-infektion aiheuttamista korkeista seerumin vasta-ainetittereistä koirat olivat alttiita CB/05-kannan kokeelliselle tartunnalle. Tämä kävi ilmi ulosteperäisen irtoamisen esiintymisestä ja koirien kohtalaisista kliinisistä oireista, lähinnä oksentelusta ja ripulista. Imukudosten osallistuminen oli ilmeistä, kuten osoitti akuutti lymfopenia (alle 70 prosenttia alkuperäisestä määrästä), pernan ja imusolmukkeiden karkeat vauriot ja CB/05 RNA:n havaitseminen kateenkorvassa, pernassa ja imusolmukkeissa joillakin tartunnan saaneilla koirilla. Viruksen RNA:ta imukudoksissa havaittiin vain koirilla, jotka lopetettiin tartunnan alkuvaiheessa, eikä tartunnan kliininen kulku liittynyt annettuun virusannokseen. Tämä tutkimus osoittaa, että kanta CB/05 kykenee aiheuttamaan infektion ja taudin koirille, jotka ovat seropositiivisia suolistoperäiselle CCoV:lle, mikä korostaa tarvetta laajoihin epidemiologisiin tutkimuksiin ja uusien antigeenisesti merkityksellisten rokotteiden mahdolliseen kehittämiseen.

**Tulos**

Luonnollisen altistumisen jälkeinen immuniteetti ei anna täydellistä suojaa uuden pantrooppisen CB/05-kannan aiheuttamaa tartuntaa vastaan.

**Esimerkki 1.3321**

Taustaa: Clostridium difficile -bakteerin kuljetusta on pidetty mahdollisena tappavan infektion lähteenä, mutta sen merkitys syöpäpotilailla on edelleen epäselvä. Tarkoituksenamme oli selvittää kliiniset ja immunologiset tekijät, jotka liittyvät C. difficile -kuljetukseen kiinalaisilla syöpäpotilailla. Menetelmät: Yhteensä 400 ulostenäytettä kerättiin syöpäpotilailta, jotka saivat kemoterapiaa kolmessa itäisen Kiinan sairaalassa. Bakteerin genominen DNA uutettiin ja kaksi toksiinigeeniä (tcdA ja tcdB) havaittiin. PCR-ribotyypin määritys tehtiin kapillaarigeelielektroforeesilla. Prostaglandiini E2:n (PGE2), transformoivan kasvutekijä beetan (TGF-β) ja interleukiini-10:n (IL-10) pitoisuudet mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityssarjoilla (ELISA). Tulokset: Kahdeksankymmentäkaksi (20,5 %) näytettä todettiin C. difficile -positiivisiksi ja positiivisiksi tpi-, tcdA- ja tcdB-geeneille. C. difficile -positiivisten osuus potilaista, joilla oli ripuli, oli 35 % ja 19,7 % (p = 0,09). Alle 50-vuotiailla potilailla, jotka olivat olleet sairaalahoidossa vähintään 10 päivää, C. difficile -positiivisten osuus oli jopa 35 %. Sitä vastoin yli 50-vuotiailla potilailla, jotka olivat sairaalahoidossa alle 10 päivää, C. difficile -positiivisten osuus oli vain 12,7 % (p = 0,0009). C. difficile -tartunnan ja kemoterapiaohjelman, antibioottilääkkeiden käytön tai immunosuppressiivisten välittäjäaineiden, kuten prostaglandiini E2:n (PGE2), transformoivan kasvutekijä beetan (TGF-β) tai interleukiini-10:n (IL-10) välillä ei havaittu yhteyttä. C. difficilestä tunnistettiin kaksitoista ribotyyppiä, mutta yksikään niistä ei kuulunut ribotyyppiin 027. Päätelmät: Johtopäätöksenä voidaan todeta, että nuoremmat potilaat ja potilaat, joilla on pidempi sairaalahoitojakso, voivat olla alttiimpia C. difficile -tartunnalle. Suurempia väestöryhmiä koskevat tutkimukset ovat perusteltuja, jotta voidaan selvittää C. difficile -kannatuksen tarkka merkitys sairaalahoidossa olevilla syöpäpotilailla Kiinassa.

**Tulos**

Clostridium difficile -kuljetus sairaalahoitoa saavilla syöpäpotilailla: prospektiivinen tutkimus Itä-Kiinassa.

**Esimerkki 1.3322**

Positiivisjuosteiset RNA-virukset (+RNA-virukset) ovat merkittävä ryhmä ihmisten ja eläinten patogeenejä, joilla on merkittäviä maailmanlaajuisia terveys- ja talousvaikutuksia. Niihin kuuluvat muun muassa Länsi-Niilin virus, Dengue-virus, Chikungunya-virus, SARS-koronavirus ja Picornaviridae-heimoon kuuluvat enterovirukset.Valitettavasti ennaltaehkäiseviä ja terapeuttisia hoitoja näitä taudinaiheuttajia vastaan on vain vähän. +RNA-viruksilla on rajallinen koodauskapasiteetti, ja siksi ne ovat pitkälti riippuvaisia isäntätekijöistä tartunnan ja leviämisen onnistumiseksi. Yhteistä näille viruksille on niiden kyky muuttaa dramaattisesti solukalvoja, jotta ne toimisivat alustoina genomin replikaatiolle ja uusien virionien kokoamiselle. Näillä virusten replikaatiokomplekseilla (VRC) on kaksi päätehtävää: Ne lisäävät replikaation tehokkuutta keskittämällä kriittisiä tekijöitä ja suojaavat viruksen genomia isännän antiviraalisilta järjestelmiltä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä tietämyksestä kriittisistä isäntätekijöistä, jotka rekrytoidaan +RNA-viruksen VRC:iden biogeneesiin ja stabilointiin tai joiden on osoitettu osallistuvan niihin.

**Tulos**

Viruksen ja isännän vuorovaikutus: +RNA:n replikaatiokompleksien biogeneesi.

**Esimerkki 1.3323**

Jotta hevoseläimille tarkoitettu SARS-CoV F(ab′) 2 -vasta-aine olisi oikeutettu mahdolliseen kliiniseen testaukseen, se on arvioitava mahdollisimman monessa eläinmallissa ja sen turvallisuutta on testattava kädellisillä. Tässä tutkimuksessa arvioimme tällaisen vasta-aineen farmakokinetiikkaa, sietokykyä ja immuniteettia makakeilla ja rotilla. Tulokset osoittivat, että F(ab′) 2 -fragmenttien aineenvaihdunta oli ruiskutetuissa eläimissä normaali. Yleiset fysiologiset indeksit eivät eronneet niiden eläinten välillä, joille oli injisoitu anti-SARS-CoV F(ab′) 2 -valmistetta tai suolaliuosta. Paikallisessa injektiokohdassa havaittiin kuitenkin lievä tulehdusreaktio ja kohtalainen immuunivaste tätä vasta-ainetta vastaan peräkkäin pistetyissä eläimissä, jotka kuitenkin toipuivat 3 viikkoa viimeisen injektion jälkeen. Hevosen anti-SARS-CoV F(ab′) 2 -vasta-aineen titraus 1:100:sta 400:aan inokuloiduissa isännissä voitiin havaita viikolla 2 hevosen F(ab′) 2 -vasta-aineen peräkkäisten injektioiden aikana. Tämän kädellisillä käytetyn vasta-aineen huomattava turvallisuus ja se, että isännän immuunijärjestelmää voidaan motivoida F(ab′) 2 -injektion jälkeisellä injektiolla, osoittavat, että tämäntyyppistä anti-SARS-CoV-vasta-ainetta voidaan käyttää SASR:n ennaltaehkäisyyn ja hoitoon erityisesti tämän virusinfektion alkuvaiheessa. Lisäksi se voi myös tarjota arvokasta aikaa muiden SARS-CoV-vasta-aineiden, kuten viruslääkkeen ja rokotteen, yhdistetylle käytölle.

**Tulos**

Outstanding Youth Scientist Foundation of China (nro 30325020) ja National Natural Science Foundation (kansallinen luonnontieteellinen säätiö)

**Esimerkki 1.3324**

Sian epidemiaripulivirus (PEDV) tarttuu sikojen suolistosoluihin ja aiheuttaa suolistosairauden. Tutkimukset ovat osoittaneet, että virus tunkeutuu näihin soluihin sian aminopeptidaasi N (pAPN) -reseptorin kautta. PEDV-pAPN-vuorovaikutusten mekanismeja koskevan näkemyksen saamiseksi tässä tutkimuksessa pyrittiin tunnistamaan PEDV:n sitoutumisen kannalta kriittinen domeeni. Tätä varten luotiin NIH3T3-solulinjoja, jotka ilmentävät konstitutiivisesti pAPN:ää tai pAPN-mutantteja. Mutaatiot olivat: domeenin VII deletoitumismutantti ja domeenien IV-VI deletoitumismutantti. Jälkimmäisessä domeeni VII oli yhdistetty transmembraaniseen segmenttiin domeenin III kautta. Tulokset osoittivat, että PEDV-infektio rajoittui pAPN- ja pAPN-domeenia VII ilmentäviin NIH3T3-soluihin. Lisäksi PEDV-tiitterin vähentäminen 10-kertaiseksi johti 37,8 prosentin vähenemiseen, mikä osoittaa positiivista korrelaatiota. Ajanjaksotesti 12, 24, 36, 48 ja 60 tunnin kohdalla osoitti, että fokaalit lisääntyivät 6-kertaisiksi koko ajanjakson aikana. Myös pAPN:ää tai domain VII:ää ilmentävistä NIH3T3-soluista kerätty PEDV indusoi epäsuoria plakkeja Vero-soluissa, mikä vahvisti onnistuneen pääsyn ja replikaation. Tuloksemme osoittavat, että PEDV tunnistaa pAPN:n ja että tärkein vuorovaikutuskohta sijaitsee pAPN:n domeenissa VII. Nämä havainnot ovat tärkeitä terapeuttisen kehityksen kannalta ja luovat alustan tuleville PEDV:tä koskeville tutkimuksille.

**Tulos**

Sian aminopeptidaasi N-domeenilla VII on kriittinen rooli sikojen epidemiallisen ripuliviruksen sitoutumisessa ja kulkeutumisessa.

**Esimerkki 1.3325**

Tarttuva ruumiinavaus on ruumiinavauksen jälkeinen tutkimus vainajalle, jolla on todennäköisesti vakava tartuntatauti, joka voi tarttua ruumiinavauksessa. Ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), B- ja C-hepatiitin sekä tuberkuloosin aiheuttamat infektiot ovat yleisiä oikeuslääketieteellisissä ruumiinavauksissa. Ruumiinavaus- ja laboratoriohenkilökunta on vaarassa saada näitä kuolemanjälkeisiä infektioita. Koska ruumiinavaus on usein välttämätön kuolinsyyn ja -tavan selvittämiseksi ja/tai elossa olevien auttamiseksi, tiettyjen tavanomaisten varotoimenpiteiden käyttö voi minimoida ammatillisten tartuntojen riskin. Tässä luvussa tarkastellaan usein esiintyviä ammatillisia infektioita ja esitetään ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, mukaan lukien altistumisen jälkeinen hoito.

**Tulos**

Ruumiinavaus: tartuntataudit ja vakavat tartuntataudit

**Esimerkki 1.3326**

SARS-koronaviruksen (SCV) pääsy soluihin alkaa sen piikkikuoriglykoproteiinin (S) sitoutumisesta reseptoriin, ACE2:een. Me ja muut tunnistimme reseptoria sitovan domeenin (RBD) käyttämällä eripituisia S-fragmentteja, jotka kaikki sisältävät aminohappojäännöksen 318 ja kaksi muuta mahdollista glykosylaatiokohtaa. Glykosylaation roolin tarkemmaksi luonnehtimiseksi ja sellaisten jäännösten tunnistamiseksi, jotka ovat tärkeitä sen toiminnalle ACE2:n vuorovaikutuskumppanina, olemme kloonanneet, ekspressoineet ja luonnehtineet erilaisia liukoisia S:n fragmentteja, jotka sisältävät RBD:n, ja mutaationneet kaikkia mahdollisia glykosylaatiokohtia ja 32 muuta jäännöstä. Lyhin näistä fragmenteista, joka vielä kykeni sitomaan reseptori ACE2:ta, ei sisältänyt jäämää 318 (joka on potentiaalinen glykosylaatiokohta), vaan se alkoi jäämästä 319, ja siinä on vain kaksi potentiaalista glykosylaatiokohtaa (jäämät 330 ja 357). Kummankin näistä kohdista mutaatio joko alaniiniksi tai glutamiiniksi sekä jäännöksen 318 mutaatio alaniiniksi pidemmissä fragmenteissa johti samaan molekyylipainon laskuun (noin 3 kDa:lla), mikä viittaa siihen, että kaikki glykosylaatiokohdat ovat toiminnallisia. Kaikkien glykosylaatiokohtien samanaikainen mutaatio johti ekspression puuttumiseen, mikä viittaa siihen, että ainakin yksi glykosylaatiokohta (mikä tahansa kolmesta) vaaditaan ekspressioon. Glykosylaatio ei vaikuttanut sitoutumiseen ACE2:een. Fragmentin S319-518 alaniiniskannausmutageneesin tuloksena tunnistettiin kymmenen jäämää (K390, R426, D429, T431, I455, N473, F483, Q492, Y494, R495), jotka vähensivät merkittävästi sitoutumista ACE2:een, ja yksi jäämä (D393), joka näyttää lisäävän sitoutumista. Jäännöksen T431 mutaatio vähensi sitoutumista noin 2-kertaisesti ja muiden kahdeksan jäännöksen mutaatio yli 10-kertaisesti. Näiden tietojen analyysi ja näiden mutaatioiden kartoitus äskettäin määritettyyn kiderakenteeseen, joka on peräisin ACE2:n kanssa kompleksoituneesta RBD:n sisältävästä fragmentista (Li, F, Li, W, Farzan, M ja Harrison, S. C., toimitettu), viittaa siihen, että S RBD:n pinnalla on kaksi kuumaa pistettä, R426 ja N473, joiden osuus sitoutumisenergiasta on todennäköisesti merkittävä. Havainto, että suurin osa mutaatioista (23 mutaatiota 34:stä, mukaan lukien glykosylaatiokohdat) ei vaikuta RBD:n sitoutumistoimintoon, viittaa mahdollisiin mekanismeihin, joilla immuunivasteet voidaan kiertää.

**Tulos**

Virology Journal The SARS Coronavirus S Glycoprotein Receptor Binding Domain: Hienokartoitus ja toiminnallinen karakterisointi

**Esimerkki 1.3327**

Norovirusinfektio on akuutin virusperäisen gastroenteriitin ensisijainen syy. Norovirusinfektion hoitoon ei ole tällä hetkellä saatavilla rokotteita tai norovirusspesifisiä viruslääkkeitä. Noroviruksen 3C:n kaltainen proteaasi on välttämätön viruksen replikaatiolle, joten tämän entsyymin estäminen on hedelmällinen tutkimuskohde, joka voi johtaa noroviruksen vastaisten terapeuttisten lääkkeiden kehittämiseen. Kuvaamme tässä noroviruksen 3C-kaltaisen proteaasin dipeptidyyli-inhibiittoreiden optimointia iteratiivisten SAR-, röntgenkristallografisten sekä entsyymi- ja solupohjaisten tutkimusten avulla. Osoitamme tässä myös erään inhibiittorin in vivo -tehokkuuden käyttämällä hiirimallin norovirusinfektiota. . Accession Codes. Noroviruksen 3CL-proteaasin koordinaatit ja rakennetekijät kompleksissa inhibiittorien kanssa on talletettu Protein Databank -tietokantaan liittymäkoodeilla NVpro:17 (4XBB), NVPro:44-h (4XBC) ja NVPro:44-o (4XBD). Keskityimme aluksi suunnittelemaan NV 3CLpro:n peptidyyli- siirtymätilan inhibiittoreita, joiden rakenteeseen sisältyy tunnistuselementti (peptidyylifragmentti), joka vastaa entsyymin tunnettua substraattispesifisyyttä (ks. edellä), ja taistelukärki (aldehydi tai α-ketoamidi), latentti taistelukärki (bisulfiittiaddukti) tai siirtymätilan jäljitelmä (α- Kankanamalage et al., s. 1). Syntetisoituja yhdisteitä arvioitiin niiden inhiboivan aktiivisuuden suhteen NV 3CLpro:ta vastaan sekä niiden noroviruksen vastaisen aktiivisuuden suhteen solupohjaisessa replikonijärjestelmässä, kuten aiemmin Kankanamalage et al. Entsyymin ja α-hydroksifosfonaatti-inhibiittoreiden välisten spesifisten vuorovaikutusten arvioimiseksi inhibiittoria 17 inkuboitiin NV 3CLpro:n kanssa Tris-puskurissa, pH 8,0. Yllättäen muodostunut entsyymi-inhibiittorikompleksi vastasi aldehydin 16 ja 3CL-proteaasin välillä muodostunutta kompleksia. Tämän kompleksin muodostuminen viittaa siihen, että aluksi α-hydroksifosfonaatti 17 muuntuu ei-entsymaattisesti (puskurissa) tai entsyymikatalysoidusti vastaavaksi aldehydiksi 16, minkä jälkeen muodostuu tetraedrinen addukti aktiivisen alueen kysteiinin (Cys139) kanssa. Tämän hypoteesin paikkansapitävyyden varmistamiseen tähtäävät tutkimukset ovat parhaillaan käynnissä. Vetysidosten ja hydrofobisten vuorovaikutusten kokonaisuus Kankanamalage et al.

**Tulos**

Norovirus 3CL-proteaasin dipeptidyyli-inhibiittorien rakenneohjattu suunnittelu ja optimointi. Rakenne-aktiivisuussuhteet sekä biokemialliset, röntgenkiteiset, solupohjaiset ja in vivo -tutkimukset.

**Esimerkki 1.3328**

Hiirten koronaviruksen hiiren hepatiittiviruksen (MHV) virheellinen häiritsevä (DI) RNA kehitettiin vektoriksi interferoni-g:n (IFN-g) ilmentämiseen. Hiiren IFN-g-geeni kloonattiin DI-vektoriin MHV:n transkriptiopromoottorin ohjaamana ja transfektoitiin MHV-infektoituihin soluihin. IFN-g erittyi elatusaineeseen jo 6 tuntia transfektion jälkeen ja saavutti huipputason (jopa 180 U/ml) 12 tuntia transfektion jälkeen. DI-ekspressoidulla IFN-g:llä (DE-IFN-g) oli rekombinanttisen IFN-g:n kanssa verrattavissa oleva viruslääkeaktiivisuus, ja sen esti IFN-g:tä vastaan neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine. Makrofagien käsittely DE-IFN-g:llä indusoi selektiivisesti solun indusoituvan typpioksidisyntaasin ja IFN-g:tä indusoivan tekijän (IGIF) ilmentymistä, mutta ei vaikuttanut MHV-reseptorin mRNA:n määriin. Antiviraalista aktiivisuutta havaittiin vain silloin, kun soluja esikäsiteltiin IFN-g:llä 24 tuntia ennen infektiota; viruksen replikaatiota ei estetty, kun soluja käsiteltiin IFN-g:llä infektion aikana tai sen jälkeen. Lisäksi IFN-g:n lisääminen yhdessä MHV:n kanssa ei estänyt infektiota, mutta näytti estävän viruksen myöhempää leviämistä. MHV:n variantit, joilla on hiirissä erilainen neurovirulenssiaste, olivat vastaavasti eriasteisesti herkkiä IFN-g-hoidolle in vitro, ja virulentein kanta oli kaikkein vastustuskykyisin IFN-g-hoidolle. Alttiiden hiirten infektio DE-IFN-g:tä sisältävällä viruksella aiheutti huomattavasti lievemmän taudin, johon liittyi voimakkaampia mononukleaaristen solujen infiltraatioita keskushermostoon ja vähäisempää viruksen replikaatiota, kuin viruksen aiheuttama infektio, joka sisälsi DI-kontrollivektorin. Tämä tutkimus osoittaa siten tämän MHV:n DI-vektorin toteutettavuuden ja hyödyllisyyden sytokiinien ilmentämisessä, ja se voi tarjota mallin sytokiinien roolin tutkimiseen MHV:n patogeneesissä. ᭧ 1997 Academic Press

**Tulos**

Interferoni-g:n ilmentyminen koronaviruksen virheellisen häiritsevän RNA-vektorin avulla ja sen vaikutus viruksen replikaatioon, leviämiseen ja patogeenisyyteen.

**Esimerkki 1.3329**

Kun raivotaudin virus (CVS-kanta) annettiin hiirelle intranasaalisesti, se infektoi selektiivisesti hajureseptorisoluja. Pääasiallisessa hajupolvessa (MOB) infektio havaittiin periglomerulaarisissa, tuppisoluissa ja mitraalisoluissa sekä sisäisessä plexiformisessa kerroksessa sijaitsevissa interneuroneissa. MOB:n ulkopuolella CVS levisi aivoihin hajuratoja pitkin. Tämä infektio on spesifinen toiminnallisesti toisiinsa liittyvien neuronien ketjuille, mutta eläimen kuollessa jotkin ytimet pysyvät infektoitumattomina. CVS tunkeutui myös kolmoishermojärjestelmään. Avirulentti mutantti AvOl, jossa on mutaatio glykoproteiinin asemassa 333, infektoi hajuepiteelin ja kolmoishermon yhtä tehokkaasti kuin CVS. Toisen infektiosyklin aikana mutantti pystyi tehokkaasti infektoimaan MOB:n periglomerulaarisia soluja ja diagonaalikaistan horisontaalisen raajan neuroneja, mikä osoittaa, että infektiivisten partikkelien kypsyminen ei vaikuta ensisijaisesti infektoituneisiin hermosoluihin. Toisaalta muut CVS:n sallivat neuronisolut, kuten mitraalisolut tai etummainen hajuydin, ovat täysin vapaita mutantin aiheuttamasta infektiosta, mikä osoittaa, että rajoitus liittyy AvOl:n kykyyn tunkeutua useisiin neuroniluokkiin. Näistä havainnoista päättelimme, että CVS:n pitäisi pystyä sitoutumaan useisiin eri reseptoreihin tunkeutuakseen neuroneihin, kun taas mutantti ei pysty tunnistamaan joitakin niistä.

**Tulos**

Raivotautiviruksen CVS-kannan ja avirulentin mutantin AvOl leviäminen hiiren hajuratoja pitkin lntranasaalisen inokulaation jälkeen.

**Esimerkki 1.3330**

hengitysteiden kautta ja aiheuttaa vakavan akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän tartuttamalla keuhkojen epiteelisoluja ja makrofageja. Makrofagit tunnistavat viruksen helposti ja eliminoivat sen. MERS-CoV tarttuu soluihin Spike (S) -glykoproteiininsa kautta, joka sitoutuu makrofageissa olevaan Dipeptidyyli-Peptidaasi 4 (DPP4) -reseptoriin. Ei tiedetä, vaikuttaako tämä Spike/DPP4-yhteys makrofagien vasteeseen. Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että makrofagien infektointi MERS-CoV:n S-glykoproteiinilla pseudotyypillisillä lentiviraalipartikkeleilla johtaa makrofagivasteiden suppressioon, koska se vähentää makrofagien kykyä tuottaa TNFα:ta ja IL-6:ta naiiveissa ja LPS-aktivoiduissa THP-1-makrofageissa ja lisää LPS:n aiheuttamaa immunosuppressiivisen sytokiinin IL-10:n tuotantoa. MERS-CoV S -glykoproteiini indusoi TLR-signaloinnin negatiivisen säätelijän IRAK-M:n sekä transkriptionaalisen repressorin PPARγ:n ilmentymistä. DPP4:n estäminen sen inhibiittorilla sitagliptiinilla tai siRNA:lla kumosi MERS-CoV S -glykoproteiinin vaikutukset IRAK-M:ään, PPARγ:hen ja IL-10:een, mikä vahvisti, että sen immunosuppressiiviset vaikutukset välittyvät DPP4-reseptorin kautta. Vaikutus havaittiin sekä THP-1-makrofageissa että ihmisen primaarisissa perifeerisen veren monosyyteissä. Nämä havainnot tukevat MERS-CoV:n DPP4-välitteistä suppressiivista vaikutusta makrofageissa ja viittaavat potentiaaliseen kohteeseen sen patogeenisuuden tehokkaaksi eliminoimiseksi.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen piikkiglykoproteiini tukahduttaa makrofagivasteet IRAK-M:n ja PPARγ:n DPP4-välitteisen induktion kautta.

**Esimerkki 1.3331**

Koronaviruksen piikki (S)-glykoproteiini on vastuussa reseptorien sitoutumisesta ja kalvojen fuusioitumisesta. Useita S-proteiinin deleetioita ja mutaatioita sisältäviä variantteja on eristetty luonnollisesti ja pysyvästi tartunnan saaneista eläimistä ja kudosviljelmistä. Tässä raportoimme kahden lämpötilaherkän (ts) mutaation ja yhden revertantin syntymisestä ja eristämisestä koronaviruksen tarttuvan bronkiittiviruksen (IBV) kylmäadaptaatioprosessissa apinan munuaissolulinjassa. Villityypin (wt) viruksen, kahden ts-mutaation ja revertantin täydellisiä sekvenssejä verrattiin ja fenotyyppeihin liittyvät muunnokset kartoitettiin. Yksittäinen aminohappo (L 294 -Q) S-proteiinissa riittää kumoamaan ts-fenotyypin. Mielenkiintoista on, että toisin kuin wt-virus, revertantti kasvaa hyvin 32 jC:n lämpötilassa ja sen alapuolella, koska siinä on muita mutaatioita useissa geeneissä, jotka saattavat liittyä kylmään sopeutumisen fenotyyppiin. Jos molempien ts-mutaatioiden annettiin päästä soluihin 32 jC:n lämpötilassa, S-proteiini syntetisoitui, glykosyloitui ja muuntui ainakin osittain 40 jC:n lämpötilassa. Verrattuna wt-virukseen ja revertanttiin näiden ts-mutaatioiden infektiivisiä hiukkasia ei kuitenkaan koottu ja vapautettu ts-mutaatioiden infektoimista soluista 40 jC:ssa. Esitetyt todisteet osoittivat, että Q 294 -L 294 -mutaatio, joka sijaitsee S1-alayksikön erittäin konservoituneella domeenilla, saattaa estää S-proteiinin prosessoinnin kypsäksi 180 kDa:n endoglykosidaasi H:lle vastustuskykyiseksi glykoproteiiniksi ja proteiinin translokaation solun pinnalle. Näin ollen eräät S-proteiinin olennaiset toiminnot, kuten solujen välisen fuusion välittäminen ja sen sisällyttäminen virioneihin, hävisivät kokonaan. D

**Tulos**

Koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen piikkiproteiinissa oleva yhden aminohapon mutaatio estää sen kypsymisen ja liittymisen virioneihin lämpötilassa, joka ei ole suotuisa.

**Esimerkki 1.3332**

Nisäkkäiden ruoansulatuskanava on monimutkainen ekosysteemi, jossa on erilaisia ympäristöjä ja joka koostuu sadoista erityyppisistä bakteerisoluista. Suolistomikrobistolla voi olla kriittinen rooli isännän suolistoterveyden kannalta. Pyrimme tässä yhteydessä tunnistamaan mikrobiston siirtymän, johon sikojen epidemiallinen ripuli (PED) saattaa vaikuttaa. Havaitsimme merkittäviä eroja mikrobistossa kontrolliryhmän ja PED-viruksen (PEDV) tartunnan saaneiden ryhmien välillä sekä heimo- että sukutasolla. Useimmat terveen ruoansulatuskanavan yhteisbakteerit (eli Psychrobacter, Prevotella ja Faecalibacterium) vähenivät PEDV-infektion aiheuttaman dysbioosin vuoksi.

**Tulos**

Lyhyt tiedonanto Sian suolistomikrobiston muutokset sikojen epidemiallisen ripulin aiheuttaman infektion seurauksena.

**Esimerkki 1.3333**

Taustaa: Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ahdistuneisuus- ja masennusoireiden sekä itsearvioidun terveyden esiintyvyyttä ja kriittisiä ennustetekijöitä Hongkongin sateenvarjoliikkeen jälkeen. Menetelmät: Satunnaisotannalla rekrytoitiin väestöä edustava otos 1208 hongkongilaisesta kiinalaisesta Hongkongin kansalaisesta (keski-ikä¼ 46,89 vuotta; 63 % naisia) helmikuun 2015 kahden ensimmäisen viikon aikana. Vastaajat antoivat tietoon perustuvan suostumuksensa ja ilmoittivat henkilökohtaisten, sosiaalisten ja taloudellisten resurssien menetyksestä sateenvarjoliikkeen jälkeen (Conservation of Resources-Evaluation), nykyisistä ahdistusoireista (State-Trait Anxiety Inventory) ja masennusoireista (Patient Health Questionnaire-9) sekä itsearvioidusta terveydestä (1 ¼ erittäin hyvä, 4¼ erittäin huono). Tulokset: Yhteensä 47,35 prosenttia (95 prosentin CI ¼44,55, 50,17) vastaajista ilmoitti kohtalaisista/vaikeista ahdistusoireista ja 14,4 prosenttia (95 prosentin CI ¼12,54, 16,50) kohtalaisista/vaikeista masennusoireista; 9,11 prosenttia (95 prosentin CI¼ 7,61, 10,86) ilmoitti terveydentilansa olevan "huono" tai "erittäin huono". Monimuuttujaregressiot osoittivat, että henkilökohtaisten ja sosiaalisten voimavarojen menetys oli yhteydessä suurempaan ahdistuneisuuteen ja masennusoireisiin sekä suurempaan todennäköisyyteen saada "erittäin huono" terveydentila (oikaistut kertoimien suhteet/esiintyvyyslukujen suhteet¼5-102 %) riippumatta alhaisemmasta koulutustasosta ja tuloista sekä naimattomuudesta. Rajoitukset: Tämä tutkimus oli luonteeltaan poikkileikkaustutkimus, joten siinä ei voitu määrittää syy-yhteyttä resurssien menetyksen ja lopputulosmuuttujien välisistä yhteyksistä. Toiseksi puhelinkysely perustui itsearviointeihin; vastausharha ja sosiaalinen suotavuus voivat vaikuttaa vastaajien vastauksiin ja vähentää tietojen validiteettia. Kolmanneksi ei arvioitu mahdollisia sekoittavia tekijöitä, kuten jo olemassa olevia mielenterveys- ja fyysisiä terveysongelmia ja samanaikaisia ennustetekijöitä, kuten altistumista sateenvarjoliikkeelle. Päätelmät: Tämä on yksi ensimmäisistä viimeaikaisen poliittisen liikkeen (esim. arabikevät) jälkeisistä tutkimuksista, joissa mitataan ahdistusta ja siihen liittyviä korrelaatioita kansalaisten keskuudessa, joita asia koskee. Koetut psykososiaalisten resurssien menetykset olivat kriittisiä ennusteita huonoille tuloksille.

**Tulos**

Uhka demokratialle: Hongkongin demokratialiikkeen vaikutukset fyysiseen ja mielenterveyteen.

**Esimerkki 1.3334**

Taustaa: Astrovirusten (AstV) on raportoitu tartuttavan ja aiheuttavan gastroenteriittiä useimmilla eläinlajeilla. Ihmisen AstV-viruksia pidettiin lasten virusperäisen ripulin aiheuttajana. Koirilla AstV-infektion epidemiologiasta ja kliinisestä merkityksestä tiedetään vain vähän. Tulokset: Näytteistä 64 näytettä (25,3 %) oli positiivisia AstV-viruksille, joilla oli ripuli, ja 15 näytteessä (5,9 %) todettiin myös AstV-virus, mutta ilman kliinisiä oireita. Näistä näytteistä saatujen 39 osittaisen ORF1b-sekvenssin fylogeneettinen analyysi osoitti, että ne ovat samankaltaisia kuin AstV:t, jotka voidaan jakaa kolmeen sukulinjaan. Mielenkiintoista on, että 39:stä sekvensoidusta isolaatista 16 isolaattia kuuluu Mamastrovirus 5/canine astrovirus (CAstV) -linjaan, ja loput 23 isolaattia ovat samankaltaisempia tunnettujen sian astrovirusten (PoAstV) 5 ja 2 kanssa. Lisäksi näiden isolaattien 13 kapsidisekvenssin analyysi osoitti, että ne ovat läheisessä klusterissa kiinalaisten tai italialaisten CAstV-isolaattien kanssa. Tulokset osoittavat, että CAstV:t ovat yleisesti levinneet lemmikkikoirilla, ja sekvensointituloksemme ovat osoittaneet, että CAstV:iden genominen monimuotoisuus johtaa klustereiden määrän kasvuun.

**Tulos**

Koirien astrovirusten havaitseminen ja geneettinen karakterisointi lemmikkikoirilla Guangxissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.3335**

Rotavirusinfektio on osoittautunut tärkeäksi komplikaatioiden aiheuttajaksi elinsiirron saaneilla henkilöillä, ja sillä saattaa olla merkitystä tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) patogeneesissä. 6-thioguaniinia (6-TG) on käytetty laajalti immunosuppressiivisena lääkkeenä elinsiirron vastaanottajille ja IBD:n hoidossa klinikassa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia 6-TG:n vaikutuksia ja vaikutustapaa rotaviruksen replikaatioon. Tutkimuksessa käytettiin ihmisen suoliston Caco2-solulinjaa, ihmisen primaaristen suolisto-organoidien 3D-mallia, laboratorion rotaviruskantaa (SA11) ja potilaista peräisin olevia rotavirusisolaatteja. Osoitimme, että 6-TG estää merkittävästi rotaviruksen replikaatiota näissä suolen epiteelimalleissa. Tärkeää on, että Rac1:n, 6-TG:n solukohdepisteen, geenin knockdown tai knockout esti merkittävästi rotaviruksen replikaatiota, mikä osoittaa Rac1:n tukevan rotavirusinfektiota. Olemme lisäksi osoittaneet, että 6-TG voi tehokkaasti estää Rac1:n aktiivisen muodon (GTP-Rac1), joka välittää olennaisesti 6-TG:n rotaviruksen vastaista vaikutusta. Johdonmukaisesti GTP-Rac1:n ektooppinen yliekspressio helpottaa, mutta inaktiivinen Rac1 (N17) tai spesifinen Rac1:n estäjä (NSC23766) estää rotaviruksen replikaation. Yhteenvetona voidaan todeta, että olemme tunnistaneet 6-TG:n tehokkaaksi rotaviruksen replikaation estäjäksi Rac1-aktivaation estämisen kautta. Näin ollen 6-TG:n valinta hoidoksi rotavirusinfektion saaneille tai rotavirusinfektion riskissä oleville elinsiirtopotilaille tai IBD-potilaille vaikuttaa järkevältä.

**Tulos**

6-Tioguaniini estää rotaviruksen replikaatiota tukahduttamalla Rac1:n GDP/GTP-sykliä.

**Esimerkki 1.3336**

Kiinassa on vakava tilanne vuoden 2019 uuden koronaviruksen (2019-nCoV) tartunnan suhteen. Terveydenhuoltolaitokset ovat osallistuneet aktiivisesti taudin ennaltaehkäisyyn, diagnosointiin ja hoitoon. Sairaaloiden sisäisen politiikan asianmukainen sääntely voi auttaa hillitsemään viruksen leviämistä. Kehitimme seitsemän keskeistä kliinistä kysymystä 2019-novel-koronavirusinfektion ennaltaehkäisystä ja valvonnasta sairaalassa ja annoimme suosituksia, jotka perustuvat parhaaseen saatavilla olevaan näyttöön ja asiantuntijoiden kokemukseen. Tulkitsemme suositukset paremmin toteutettaviksi kiinalaisessa sairaalassa. Toivomme tarjoavamme näyttöä ja viitteitä kotimaisille lääketieteellisille laitoksille sairaalan työnkulun kohtuulliseksi mukauttamiseksi 2019-nCoV-infektiokauden aikana.

**Tulos**

Precison Clinical Medicine Supplementary Material Vuoden 2019-novel coronavirusinfektion taudintorjunta sairaalassa: Länsi-Kiinan kiireellinen suositus

**Esimerkki 1.3337**

Tarkoitus: Kudosnäytteitä kerättiin epäillyistä broileriparvista, joissa esiintyi hengitystieoireita, tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) tunnistamiseksi, uusien kenttäkantojen luonnehtimiseksi ja niiden suhteiden tutkimiseksi Massachusettsin H120-kantaan, joka on ainoa Tunisiassa käytetty IB-rokote. Näytteet ja menetelmät: Useita IBV-isolaatteja tunnistettiin kenttänäytteistä, jotka kerättiin eri alueilla Koillis-Tunisiassa sijaitsevista parvista. IBV-isolaatit karakterisoitiin ja niitä verrattiin yleisesti käytettyihin rokotekantoihin (mukaan lukien 793B-, D274- ja H120-tyypit), muihin eurooppalaisiin IBV-referenssikantoihin sekä äskettäin karakterisoituihin tunisialaisiin kenttävariantteihin TN20/00, TN200/01 ja TN335/01. S1-geenin hypervariaabelien alueiden käänteistranskriptio-polymeraasiketjureaktio- ja nukleotidisekvensointianalyysit suoritettiin. Tulokset: Vuosina 2007-2010 eristettiin neljä uutta IBV-varianttia, jotka nimettiin TN295/07, TN296/07, TN556/07 ja TN557/07. Aminohapposekvenssitiedot osoittivat 100 prosentin samankaltaisuutta TN295/07:n ja TN296/07:n välillä, mikä viittaa siihen, että nämä kaksi isolaattia ovat identtisiä ja kuuluvat samaan genotyyppiin. Samanlaiset tulokset saatiin myös TN556/07:n ja TN557/07:n osalta. Sekvenssi-identiteettiarvot osoittivat, että TN296/07:llä ja TN556/07:llä on 55 prosentin aminohappohomologia keskenään, mutta ne eroavat suuresti IBV-vertailuserotyypeistä, erityisesti H120-kannasta. Osoittautui myös, että niillä on 50-77 prosentin yhtäläisyyksiä vuosina 2000-2001 eristetyn tunisialaisen viruksen kanssa. Fylogeneettinen klusterointi mahdollisti näiden tunisialaisten isolaattien luokittelun uusiksi genotyypeiksi, jotka ovat lähempänä TN200/01, TN335/01 Tunisian kenttävariantteja ja Italy02-variantteja kuin MassH120-rokotekantaa. Päätelmät: S1-sekvenssianalyysit vahvistivat H120-rokotekannan ja Tunisian kentältä eristettyjen uusien IBV-varianttien yhteisvaihtelun.

**Tulos**

S1-geenin sekvenssianalyysi uusista lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen variantti-isolaateista Tunisiassa.

**Esimerkki 1.3338**

Toxoplasma gondii on maailmanlaajuisesti leviävä alkueläin, joka voi tartuttaa lähes kaikki lämminveriset eläimet. Toksoplasmoosiin ei ole kliinisesti saatavilla tehokkaita lääkkeitä. Kiinalaiset perinteiset kasviperäiset lääkkeet ovat tarjonneet lääkkeitä moniin terveysongelmiin. On mahdollista, että kiinalaiset yrtit suojaavat T. gondii -kasvintuhoojalta. Tässä työssä pyritään arvioimaan yhdistettyjen kiinalaisten yrttien suojaavaa tehoa T. gondii -bakteeria vastaan. Seuloimme viisi kasviperäistä lääkettä, joilla on erilaisia farmakologisia vaikutuksia, ja yhdistimme ne reseptiksi perinteisen kiinalaisen lääketieteen yhteensopivuusperiaatteen mukaisesti. Lääkeainepotentiaalia ja suojaavaa tehoa arvioitiin hiirimallilla määrittämällä elossaoloaika, loiskuormitus veressä ja kudoksissa, solujen osuuksien muutos veressä ja histologinen toteaminen. Tulokset osoittivat, että 500 mg kiinalaisia yrttejä sisältävän ryhmän ja sulfadiatsiiniryhmän hiirten elossaoloaika oli huomattavasti pidempi kuin PBS-kontrolliryhmän. Myös loiskuormitus veressä ja kudoksissa 500 mg kiinalaisia yrttejä ja sulfadiatsiiniryhmässä oli merkittävästi pienempi kuin PBS-ryhmässä 7 päivää tartunnan jälkeen (dpi), mikä oli yhdenmukainen histologisen havaitsemisen tuloksen kanssa. Tartunnan saaneiden hiirten monosyytit ja neutrofiilit lisääntyivät huomattavasti, kun taas lymfosyyttien määrä väheni dramaattisesti verrattuna tyhjään ryhmään 7 dpi:n kohdalla. Tulokset osoittivat, että 500 mg:n annos kiinalaisia yrttejämme voisi hidastaa T. gondii -bakteerin lisääntymistä ja pidentää hiirten elossaoloaikaa, ja sitä voitaisiin pitää mahdollisena lääkekandidaattina toksoplasmoosia vastaan.

**Tulos**

Yhdistettyjen perinteisten yrttien mahdollisen toksoplasmoosin vastaisen tehon arviointi hiirimallissa \*

**Esimerkki 1.3339**

Mikrobilääkkeiden stewardship-ohjelma (ASP) on yksi tärkeimmistä strategioista tartuntatautien hoidon hallinnassa ja mikrobilääkeresistenssin ehkäisemisessä. ASP:n menestyksekäs toteuttaminen kunnallisessa terveydenhuoltojärjestelmässä (CHS) on ollut haastavaa. Arvioimme CHS:n lääkäreiden ja farmaseuttien käsityksiä nykyisestä ASP:stä, ASP:n täytäntöönpanon mahdollisista takaiskuista ja ASP-palvelujen tulevista vaatimuksista. Kvalitatiivinen tutkimus toteutettiin 11 lääkärin ja 11 farmaseutin syvähaastatteluilla ja fokusryhmäkeskusteluilla. Lisäksi tehtiin kvantitatiivinen puuteanalyysi, jossa arvioitiin ASP-palvelujen ja ensisijaisten mikrobilääkkeisiin liittyvien ongelmien (ARP) erilaista tunnettuutta ja vaatimuksia. Yleisesti ottaen käsitykset ASP:stä vaihtelivat ammattikunnittain. Tunnistettuja takaiskuja olivat järjestäytymätön institutionaalinen johto, terveydenhuollon ammattilaisten määrittelemättömät roolit, korvausten puute, terveydenhuoltojärjestelmän hierarkkinen rakenne ja apteekkipalvelujen työvoimavaltainen työympäristö. Vaikka ammattilaisten vaatimukset ASP:n parantamiseksi olivat samankaltaisia, heillä oli erilaisia mieltymyksiä kunkin ASP:n/ARP:n kehittämisen palvelukohdan ja kustakin palvelusta vastaavan ammattikunnan priorisoinnissa. Jatkuvia hallinnollisia ja taloudellisia investointeja, ASP:n sisällön ymmärtämistä, ASP-kohtaista tietotekniikkaa ja monialaista yhteistyötä sekä hyvää viestintää terveydenhuollon ammattien välillä tarvitaan ASP:n edistymisen jatkamiseksi.

**Tulos**

antibioottien torjuntaohjelmat yhteisön terveydenhuoltojärjestelmissä lääkäreiden ja farmaseuttien käsityksen mukaan: Kvalitatiivinen tutkimus ja puuteanalyysi

**Esimerkki 1.3340**

Johdanto: Ne kuuluvat terveydenhuollon yleisimpiin haittatapahtumiin, ja niistä keuhkokuume on yleisimmin raportoitu. Tavoitteenamme oli arvioida hengitystievirusten esiintyvyyttä ja kliinistä lopputulosta sairaalassa saadussa keuhkokuumeessa (HAP). Menetelmät: Tämä oli prospektiivinen kohorttitutkimus, johon kuuluivat 0-18-vuotiaat potilaat, jotka täyttivät tautien valvonnan ja ennaltaehkäisyn keskuksen (CDC) kriteerit HAP:lle. Demografiset ja kliiniset tiedot saatiin, ja nenänielusta otettiin näyte hengitystievirusten osoittamiseksi. Kaikkia mukana olleita potilaita seurattiin kotiuttamiseen asti, jotta saatiin tietoja mekaanisen hengityskoneen tarpeesta, tehohoitoyksikköön joutumisesta ja kuolleisuudesta. Myös 30 päivän kokonaiskuolleisuus selvitettiin. Tulokset: Neljätuhatta kolmesataa kaksikymmentäseitsemän potilasta seurattiin 42 658 potilaspäivän ja 5150 hengityskonepäivän ajan. Kahdeksankymmentäkahdeksan potilasta (2,03 %) täytti CDC:n HAP-kriteerit, 63 potilasta otettiin mukaan, ja kliiniset ja epidemiologiset ominaisuudet eivät osoittaneet tilastollisesti merkittäviä eroja potilaiden välillä, joilla oli virusperäinen hoitoon liittyvä pneumonia (VAHAP), ja potilaiden välillä, joilla oli muu kuin virusperäinen hoitoon liittyvä pneumonia (NVHAP). Vähintään yksi hengitystievirus havaittiin 65 prosentissa [95 % CI (53-77)] HAP-episodeista, ja 53,9 prosentissa tapauksista havaittiin yksi viruspatogeeni ja 11,1 prosentissa tapauksista samanaikainen infektio kahden viruksen kanssa. Teho-osastolle joutumisen, mekaanisen ventilaation ja 30 päivän kuolleisuuden osalta ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa. Päätelmät: Kahdella kolmasosalla potilaista tunnistettiin hengitystievirus. Kuolleisuudessa tai muissa kliinisissä tulosmuuttujissa ei ollut eroa. Noin puolet potilaista tarvitsi mekaanista hengityskonehoitoa ja 10 prosenttia kuoli, mikä korostaa näiden taudinaiheuttajien huomioon ottamisen tärkeyttä sairaalainfektioissa, koska niiden tunnistaminen voi vaikuttaa sairaalakustannusten alenemiseen ja ne voidaan ottaa huomioon infektioiden torjuntapolitiikassa.

**Tulos**

Terveydenhuoltoon liittyvä keuhkokuume: Älä unohda hengitystieviruksia!

**Esimerkki 1.3341**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) mikään yksittäinen eläinmalli ei toistaisi kaikkia ihmisen taudin piirteitä. Nuoret sisäsiitoshiiret tukevat SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) lisääntymistä hengitysteissä, ja niitä on saatavilla riittävästi tilastollista arviointia varten. Ne ovat suhteellisen edullisia ja helposti saatavilla, mutta niiden käyttö SARS-tutkimuksessa on rajallista, koska ne eivät sairastu tartunnan jälkeen. Vanhemmat (12-14 kuukauden ikäiset) BALB/c-hiiret sairastuvat kliinisesti ja saavat keuhkotulehduksen, mutta niitä voi olla vaikea hankkia, ja immuunijärjestelmän vanheneminen vaikeuttaa patogeneesitutkimuksia. Mukautimme SARS-CoV:n (Urbani-kanta) sarjapassituksella nuorten BALB/c-hiirten hengitysteihin. Viidentoista passage-toimenpiteen tuloksena saatiin virus (MA15), joka on tappava hiirille intranasaalisen inokulaation jälkeen. Kuolemaan johtanutta kuolevuutta edeltää nopea ja korkea viruksen replikaatio keuhkoissa, viremia ja viruksen leviäminen keuhkojen ulkopuolisiin alueisiin, johon liittyy lymfopeniaa, neutrofiliaa ja patologisia muutoksia keuhkoissa. Runsas virusantigeeni on levinnyt laajalti keuhkoputkien epiteelisoluihin ja alveolaarisiin pneumosyytteihin, ja hengitysteissä ja keuhkorakkuloissa on nekroottista solujätettä, ja pneumoniitti on vain lievä ja fokaalinen. Nämä havainnot viittaavat siihen, että MA15:llä infektoituneet hiiret kuolevat ylivoimaiseen virusinfektioon, johon liittyy laajaa, viruksen välittämää pneumosyyttien ja säikeisten epiteelisolujen tuhoutumista. MA15-viruksessa on kuusi koodaavaa mutaatiota, jotka liittyvät sopeutumiseen ja lisääntyneeseen virulenssiin; kun nämä mutaatiot viedään rekombinanttiin SARS-CoV:hen, ne johtavat erittäin virulenttiin ja tappavaan virukseen (rMA15), joka kopioi biologisesti johdetun MA15-viruksen fenotyypin. MA15-viruksen intranasaalinen inokulaatio toistaa monia vakavissa SARS-tapauksissa ihmisillä esiintyviä taudin piirteitä. MA15-viruksen saatavuus parantaa hiirimallin käyttöä SARSia varten, koska MA15-infektio aiheuttaa sairastuvuutta, kuolleisuutta ja keuhkopatologiaa. Tämä virus on arvokas tiukka haaste rokotteiden ja viruslääkkeiden tehokkuuden arvioinnissa. Viittaus: Roberts A, Deming D, Paddock CD, Cheng A, Yount B, et al. (2007) Hiirelle mukautettu SARS-koronavirus aiheuttaa tautia ja kuolleisuutta BALB/c-hiirissä. PLoS Pathog 3(1): e5. Tämä on avoimen julkaisun artikkeli, jota jaetaan Creative Commons Public Domain -julistuksen mukaisesti, jossa määrätään, että kun tämä teos on saatettu yleiseen käyttöön, sitä saa vapaasti jäljentää, siirtää, muokata, rakentaa sen pohjalta tai muuten käyttää kuka tahansa mihin tahansa lailliseen tarkoitukseen. Lyhenteet: b 2 M, b 2 -mikroglobuliini; ALP, emäksinen fosfataasi; d.p.i.

**Tulos**

Hiiriin mukautettu SARS-koronavirus aiheuttaa tautia ja kuolleisuutta BALB/c-hiirissä.

**Esimerkki 1.3342**

Rekombinaatio on prosessi, joka irrottaa naapurilokusten välisiä yhteyksiä, mikä mahdollistaa monien organismien genomissa itsenäiset evoluutiopolut. Jos rekombinaatiota ei oteta asianmukaisesti huomioon, se voi vaarantaa monet evoluutioanalyysit. Kun kyseessä ovat organismit, jotka eivät ole pakollisesti sukupuolisesti lisääntyviä, rekombinaatio antaa lisäksi tietoa siitä, kuinka nopeasti eri geneettiset linjat kohtaavat. Kesäkuusta 2012 lähtien Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on aiheuttanut 1 106 laboratoriossa vahvistettua tartuntaa, ja 16. huhtikuuta 2015 mennessä MERS-CoV:n aiheuttamia kuolemantapauksia oli 421. Vaikka lepakoita pidetään zoonoottisten beetakoronavirusten todennäköisenä perimmäisenä lähteenä, dromedaarikamelit on johdonmukaisesti todettu Lähi-idässä nykyisten ihmistartuntojen lähteeksi. Tässä artikkelissa käytämme fylogeneettisiä menetelmiä ja simulaatioita osoittaaksemme, että MERS-CoV:n genomi on todennäköisesti kokenut viime aikoina lukuisia rekombinaatioita. MERS-CoV:n rekombinaatio viittaa siihen, että MERS-CoV:n eri linjojen kanssa esiintyy usein samanaikaisia infektioita, todennäköisesti kameleilla, kun otetaan huomioon nykyinen käsitys MERS-CoV:n epidemiologiasta.

**Tulos**

MERS-CoV:n rekombinaatio: reservoarin vaikutukset ja sopeutumismahdollisuudet

**Esimerkki 1.3343**

Olemme kehittäneet yksinkertaisen sähkökemiallisen biosensointistrategian B-hepatiittiviruksen (HBV) leimattomaan diagnosointiin kultaelektrodin pinnalla. Käytettiin kultaa sitovaa polypeptidiä (GBP), joka on fuusioitu yhden ketjun vasta-aineeseen (ScFv) HBV:n pinta-antigeenia (HBsAg) vastaan, geneettisesti muunnetun proteiinin muodossa. Tämä GBP-ScFv-fuusioproteiini Sensors 2012, 12 10098 voi sitoutua suoraan kultasubstraattiin GBP:n ja kultapinnan välisen vahvan sitoutumisaffiniteetin ansiosta, kun taas tunnistuskohta suuntautuu samanaikaisesti kohti näytettä kohteen sitoutumista varten. Lisäksi tämä yksivaiheinen immobilisointistrategia yksinkertaistaa huomattavasti valmistusprosessia ilman kemiallisia muutoksia sekä ylläpitää biologisten tunnistuselementtien aktiivisuutta. Tämä järjestelmä mahdollistaa proteiinien spesifisen immobilisoinnin ja kohteiden herkän havaitsemisen, mikä varmistettiin pintaplasmoniresonanssianalyysillä ja jota sovellettiin onnistuneesti sähkökemialliseen sykliseen voltammetriaan ja impedanssispektroskopiaan 0,14 ng/ml HBsAg:hen asti.

**Tulos**

Virusantigeenien sähkökemiallinen diagnosointi ilman merkintöjä geenitekniikalla kehitetyllä fuusioproteiinilla

**Esimerkki 1.3344**

Patogeenisten mikro-organismien aiheuttamat tartuntataudit voivat levitä nopeasti ja kauas, ihmisestä toiseen, suoraan tai välillisesti. Tartunnan saaneiden nopea eristäminen muista ja kontaktien jäljittäminen ovat olleet tehokkaita toimenpiteitä tautipesäkkeiden torjumiseksi. Kaupunkielämä ja kansainvälinen matkustaminen vaikeuttavat kuitenkin leviämisen rajoittamista. Lisäksi joidenkin tarttuvien tautien, kuten SARSin, itämisaikojen pituus mahdollistaa sen, että tartunnan saaneet matkustajat voivat välttyä terveystarkastuksilta ennen ensimmäisten oireiden ilmaantumista ja siten levittää tautia eteenpäin. Kontaktinjäljitysverkostojen havaitseminen ja visualisointi sekä tartuntareittien välitön tunnistaminen ovat näin ollen tärkeitä. Sovellamme tiedon visualisointia ja piilotettujen klustereiden havaitsemista löytääkseen mahdollisesti tartunnan saaneiden ihmisten klikkejä itämisaikana. Ennakoiva torjunta ja varhainen karanteeni ovat siten mahdollisia menetelmämme avulla. Tässä asiakirjassa esitellään prototyyppimme Infectious Disease Detection and Quarantine Management System (IDDQMS), joka voi tunnistaa ja jäljittää tartuntaklustereita louhimalla potilaiden historiaa.

**Tulos**

Piilotettujen klusterien havaitseminen tartuntatautien valvontaa ja karanteenin hallintaa varten

**Esimerkki 1.3345**

Taustaa: Vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) syndroomaattinen seuranta on tärkeää taudin vakavuuden arvioimiseksi, kuten WHO suosittelee influenssan osalta. Vuonna 2015 Robert Koch-instituutti (RKI) aloitti yhteistyön yksityisen sairaalaverkoston kanssa SARI-seurantajärjestelmän kehittämiseksi käyttäen ICD-10-koodeihin perustuvia tapauskohtaisia tietoja. Tässä ensimmäistä kertaa esitettävässä kuvauksessa järjestelmästä esitetään sen soveltaminen viiden influenssakauden analysointiin. Menetelmät: Viikosta 40/2015 lähtien verkoston tietokeskuksesta siirretään viikoittain päivitetyt anonymisoidut tiedot kotiutetuista potilaista yleensä ja hengityselinsairauksista kärsivistä potilaista, mukaan lukien ensisijaisten ja toissijaisten diagnoosien ICD-10-koodit, RKI:lle. Myös retrospektiivisiä tietokokonaisuuksia toimitettiin. Kuvaileva analyysimme perustuu 47 sentinel-sairaalan tietoihin, jotka on kerätty viikkojen 1/2012-20/2016 välisenä aikana. Sovelsimme kolmea erilaista SARI-tapauksen määritelmää (CD), jotka perustuivat ICD-10-koodeihin hengitystieinfektioiden kotiutusdiagnoosien (J09 -J22) osalta: perus-CD (BCD), jossa käytettiin vain ensisijaisia diagnooseja; herkkä-CD (SCD), jossa käytettiin ensisijaisia ja toissijaisia diagnooseja; oikea-aikainen-CD (TCD), jossa käytettiin vain ensisijaisia diagnooseja enintään viikon sairaalahoidossa olleista potilaista. Vertailimme CD:tä vakavuuden, ikäjakauman ja oikea-aikaisuuden suhteen sekä kansallisen perusterveydenhuollon sentinel-järjestelmän tuloksiin. Tulokset: 47 sentinel-sairaalaa kattoi 3,6 prosenttia kaikista Saksan sairaaloista vuonna 2013 kotiutetuista potilaista. SCD:hen kuului 2,2 kertaa enemmän potilaita kuin BCD:hen ja 3,6 kertaa enemmän kuin TCD:hen. SARI-tapausten ajallinen kulku vastasi hyvin perusterveydenhuollon seurannasta ja influenssaviruksen leviämisestä saatuja tuloksia. TCD:n täyttävät potilaat oli raportoitu kokonaan 3 viikon kuluttua, mikä oli nopeinta CD:n joukossa. SARI-tapausten osuus potilaista oli suurin nuorimmassa, alle 5-vuotiaiden ikäryhmässä. Eniten SARI-tapauksia oli kuitenkin 60-vuotiaiden ja sitä vanhempien ikäryhmässä. Tämä oli riippumaton käytetystä CD:stä. Päätelmät: Käytettävissä olevat tiedot ja käytössä oleva raportointijärjestelmä ovat yleisesti ottaen sopivia antamaan ajantasaista ja luotettavaa tietoa SARI-infektioista Saksan sairaalahoidossa. ICD-10-pohjainen lähestymistapamme osoittautui hyödylliseksi SARI-seurannan vaatimusten täyttämisessä. Eksploratiivinen lähestymistapa antoi arvokasta tietoa tietojen rakenteesta ja korosti eri CD-järjestelmien etuja.

**Tulos**

ICD-10-koodeihin perustuvan SARI-valvonnan käyttöönotto Saksassa - järjestelmän kuvaus ja ensimmäiset tulokset viideltä viimeisimmältä influenssakaudelta.

**Esimerkki 1.3346**

Taustaa: Serratia marcescens on tärkeä sairaaloissa esiintyvä patogeeni, eikä laajennetun spektrin beetalaktamaasin tai uuden AmpC-kefalosporinaasin aiheuttama resistenssi ollut Taiwanissa epätavallista. Tässä tutkimuksessa selvitettiin S. marcescensin mikrobilääkeresistenssin suuntauksia Taiwanin valtakunnallisen seurannan perusteella. Materiaalit ja menetelmät: S. marcescens -isolaatteja kerättiin kahden vuoden välein vuosina 2002-2010 lääketieteellisistä keskuksista ja aluesairaaloista eri puolilta Taiwania osana Taiwanin mikrobilääkeresistenssin valvontaohjelmaa. Minimaaliset inhiboiva pitoisuudet määritettiin Clinical and Laboratory Standards Institute -instituutin referenssiliemi-mikrolaimennusmenetelmällä. Tulokset: S. marcescens -isolaatteja kerättiin yhteensä 403 kappaletta, joista suurin osa oli peräisin hengitystienäytteistä (157, 39,0 %), ja seuraavaksi eniten virtsateiden näytteistä (90, 22,3 %). Kaiken kaikkiaan 99,3 % isolaateista oli herkkiä imipeneemille, 93,8 % keftatsidiimille, 89,2 % minosykliinille, 87,8 % amikasiinille, 86,8 % kefepiimille, 82.9 % atsreonaamille, 73,2 % keftriaksonille, 72,7 % levofloksasiinille, 63,8 % siprofloksasiinille, 60,8 % trimetopriimille/sulfametoksatsolille (TMP/SMX) ja 59,6 % gentamisiinille. A significantly increased susceptibility rate after 2004 was observed for the following antibiotics: amikacin (73.8% vs. 97.1%), gentamicin (40.0% vs. 72.4 %), siprofloksasiini Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2014) 47, 387e393 (53,8 % vs. 70,4 %), keftriaksoni (53,8 % vs. 86,0 %), kefepiimi (74,4 % vs. 95,1 %), atsreonaami (72,5 % vs. 89,7 %) ja TMP/SMX (41,3 % vs. 73,7 %). Johtopäätökset: Tässä kahdeksan vuotta kestäneessä tutkimuksessa S. marcescensin herkkyys keftatsidiimille ja imipeneemille pysyi Taiwanissa jatkuvasti korkeana. S. marcescens -isolaatit osoittivat suhteellisen korkeampaa resistenssiä siprofloksasiinille ja levofloksasiinille, ja siksi mikrobilääkeresistenssin, erityisesti fluorokinoloniresistenssin, jatkuva seuranta on perusteltua.

**Tulos**

Serratia marcescens -bakteerin mikrobilääkeresistenssin monikeskuksinen seuranta Taiwanissa.

**Esimerkki 1.3347**

on yksi yleisimmistä akuutin virushepatiitin aiheuttajista maailmassa, ja sen arvioidaan aiheuttavan vuosittain noin 20 miljoonaa tartuntaa. Vaikka kuolleisuus on alle 1 % väestössä, raskaana olevilla naisilla kuolleisuus voi olla jopa 30 %. Lisäksi kroonisesta E-hepatiitista on tullut yhä useammin merkittävä kliininen ongelma immuunipuutteisilla henkilöillä. HEV:tä vastaan tarvitaan tehokkaita viruslääkkeitä. Tässä katsausartikkelissa käsitellään HEV-infektioita koskevan tietämyksen nykytilaa viruslääkkeiden löytämisen ja testaamisen kannalta tärkeiden eläin- ja soluviljelymallijärjestelmien osalta, nykyistä käsitystämme viruksen replikaation molekyylimekanismeista, käsitystämme kunkin virusproteiinin toiminnasta sekä alueita, joita voidaan mahdollisesti hyödyntää terapeuttisina kohteina. Asiantuntijalausunto - HEV:n levittämiseen tarkoitetun tehokkaan soluviljelyjärjestelmän puute, HEV:n elinkaarta koskevan tiedon rajallisuus ja normaaliväestön itsestään rajoittuva infektio tekevät uusien HEV:n vastaisten terapeuttisten aineiden kehittämisestä haastavaa. On olemassa monia lupaavia terapeuttisia kohteita, ja työkalut mahdollisten viruslääkkeiden tunnistamiseksi ja testaamiseksi kehittyvät nopeasti. Tehokkaiden HEV-lääkkeiden kehittäminen heikentyneen immuunijärjestelmän omaaville ja raskaana oleville potilaille on perusteltua.

**Tulos**

Hepatiitti E -virusinfektion hoidon terapeuttiset kohteet HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.3348**

Tässä asiakirjassa esitetään suositukset COVID-19:n fysioterapian hoidosta akuuttisairaalassa. Siihen sisältyy: suosituksia fysioterapiahenkilöstön suunnittelua ja valmistelua varten, seulontatyökalu fysioterapian tarpeen määrittämiseksi sekä suosituksia fysioterapiahoitojen ja henkilökohtaisten suojavarusteiden valintaa varten. Se on tarkoitettu käytettäväksi fysioterapeuteille ja muille sidosryhmille, jotka hoitavat aikuispotilaita, joilla on epäilty ja/tai vahvistettu COVID-19.

**Tulos**

Lehti Pre-proof Fysioterapian hoito COVID-19:n hoidossa akuuttisairaalassa: suositukset kliiniseen käytäntöön Fysioterapian hoito COVID-19:n hoidossa akuuttisairaalassa: suositukset kliiniseen käytäntöön

**Esimerkki 1.3349**

WHO on luetellut useita ensisijaisia tauteja, joilla on epidemiallinen potentiaali ja joihin ei ole olemassa lääkinnällisiä vastatoimia tai ne ovat riittämättömiä. Bill & Melinda Gates -säätiö (PricewaterhouseCoopersin tuella) koordinoi aihepiirin asiantuntijoita laatiakseen valmiussuunnitelman tautia X varten. Tauti X:n aiheuttaa taudinaiheuttaja X, tartunnanaiheuttaja, jonka ei tällä hetkellä tiedetä aiheuttavan ihmiselle tautia, mutta joka on epidemia- tai pandemiapotentiaalin omaavan tulevan taudinpurkauksen etiologinen aiheuttaja. Olemme määritelleet keskeisiä alueita, joilla lääketieteellisten vastatoimien tuotekehitystä ja kansainvälistä koordinointia on nopeutettava. Olemme myös tarkastelleet valmistukseen liittyviä uusia alustoja ja prosessien parannuksia, jotka voivat mullistaa seuraavan pandemian torjunnan. Lopuksi laadimme useita koordinointi- ja sitoutumisoppaita. Nämä oppaat ulottuvat toimenpidekohteena olevan tuoteprofiilin rationaalisesta suunnittelusta rokotteiden ja terapeuttisten lääkkeiden kehittämisen keskeisiin osa-alueisiin sekä nopeutettuun valmistukseen ja sääntelymekanismeihin. Tässä henkilökohtaisessa katsauksessa esitämme korkean tason yhteenvedon lääkinnällisten vastatoimenpiteiden kehittämisen työvaiheen tuloksista, ja se on tarkoitettu laajalle yleisölle, johon kuuluvat akateemiset tahot, lääkinnällisten vastatoimenpiteiden kehittäjät ja monenväliset koordinointielimet. Toivomme, että tämä artikkeli on hyödyllinen niille, jotka haluavat priorisoida strategisia investointeja ja toimia lääkinnällisten vastatoimenpiteiden kehittämisen nopeuttamiseksi. Havaitsimme, että kliinisten tutkimusten suunnittelua, kemiaa, valmistusta ja valvontatoimia sekä nopeutettuja sääntelytapoja koskevat perusteelliset analyysit ovat välttämättömiä lääkinnällisten vastatoimien tuotekehityksen aikataulujen lyhentämiseksi. Aiomme käsitellä näitä aiheita tulevissa julkaisuissa.

**Tulos**

Henkilökohtainen näkemys Tauti X: lääkinnällisten vastatoimien kehittämisen nopeuttaminen seuraavaa pandemiaa varten.

**Esimerkki 1.3350**

Akuutit virusperäiset hengitystieinfektiot ovat ihmisten yleisimpiä infektioita. Eri hengitystievirusten samanaikaiset tartunnat on dokumentoitu hyvin, mutta niitä ei välttämättä ymmärretä hyvin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli käyttää vuoden 2009 influenssa A(H1N1)-epidemiaa seuranneen talvikauden laboratoriotietoja hengitystievirusten samanaikaisten tartuntojen määrän, virusten esiintyvyyden eri ikäryhmissä ja virusten havaitsemisessa esiintyvien ajallisten vaihteluiden tutkimiseen. Yhdistyneen kuningaskunnan Birminghamissa sijaitsevassa terveydensuojeluviraston kansanterveyslaboratoriossa (Health Protection Agency Public Health Laboratory, HPA PHL) käytetään rutiininomaisesti polymeraasiketjureaktiota (PCR) tavanomaisten hengitystievirusten havaitsemiseen. Analysoitiin syyskuun 2009 lopun ja huhtikuun 2010 välisenä aikana hengitystievirustutkimuksia varten saatujen näytteiden tulokset. Yhteensä analysoitiin 4 821 näytteen tulokset. Näistä 323:ssa (13,2 %) todettiin kaksi virusta, 22:ssa (0,9 %) kolme virusta ja neljässä (0,2 %) neljä virusta. Eri virusparien välillä havaittiin vastavuoroisia positiivisia tai negatiivisia yhteyksiä. Tilastollinen analyysi vahvisti influenssa A:n ja ihmisen metapneumoviruksen (HMPV) sekä influenssa A:n ja rinoviruksen välisten negatiivisten yhteyksien merkityksen. Positiiviset assosiaatiot parainfluenssan ja rinoviruksen, rinoviruksen ja respiratorisen syntsytioviruksen (RSV) sekä adenoviruksen ja rinoviruksen, parainfluenssan ja RSV:n välillä olivat myös merkittäviä. Eri virusten ikä- ja aikajakaumat olivat tyypillisiä. Tässä tutkimuksessa todettiin, että eri hengitystievirusten samanaikainen havaitseminen ei ole satunnaista ja useimmat yhteydet ovat vastavuoroisia, joko positiivisia tai negatiivisia. A(H1N1)-influenssapandemian kanta oli merkittävä siinä mielessä, että se havaittiin vähiten todennäköisesti yhdessä toisen hengitystieviruksen kanssa.

**Tulos**

Hengitystievirusinfektiot talvikaudella 2009-2010 Keski-Englannissa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa: useiden virusten yhteisinfektioiden esiintyvyys ja mallit

**Esimerkki 1.3351**

Rekombinanttiproteiinin erittyminen Pichia pastoris -hiivasta edellyttää, että aminoterminaalissa on signaalipeptidi. Signaalipeptidin täydellisen aminohapposekvenssin säilyttämisen uskotaan olevan tärkeää asianmukaisen signaalinkäsittelyn ja proteiinin erityksen kannalta. Osoitamme, että ainakin yhden proteiinin, synteettisen ihmisen interferonin, osalta Gateway-rekombinaatiokohdan esiintyminen signaalipeptidissä on täysin yhteensopiva proteiinin korkean erittymistason kanssa. Gatewayn avulla kloonattujen ja restriktioentsyymien ja ligaasin avulla kloonattujen erittyvien interferoniproteiinien aminoterminaalit ovat identtiset, ja proteiinit olivat erittäin aktiivisia biologisissa testeissä. Yhteensopivuus Gateway-kloonauksen kanssa yksinkertaistaa sellaisten plasmidien rakentamista, jotka ohjaavat rekombinanttiproteiinien eritystä P. pastoriksesta.

**Tulos**

Gateway-kloonaus on yhteensopiva Pichia pastoriksen proteiinien erittymisen kanssa.

**Esimerkki 1.3352**

Ihmisten tartunnat uudella koronaviruksella (SARS-CoV-2) tunnistettiin ensimmäisen kerran oireyhtymäseurannan avulla joulukuussa 2019 Wuhanissa Kiinassa. Tunnistamisen jälkeen tämän uuden taudinaiheuttajan aiheuttamat infektiot (coronavirus disease-2019; COVID-19) ovat levinneet maailmanlaajuisesti, ja 21. maaliskuuta 2020 mennessä oli vahvistettu yli 250 000 tapausta. Avoin kliininen tutkimus on juuri päättynyt, ja se viittaa siihen, että viremian häviäminen paranee kahden olemassa olevan hoidon avulla: hydroksiklorokiini (HCQ) monoterapiana ja yhdessä atsitromysiinin kanssa (HCQ-AZ). [1, 2]. Tämän tärkeän tutkimuksen tuloksilla on merkittäviä vaikutuksia maailmanlaajuiseen politiikkaan tämän pandemian nopeassa leviämisessä ja siihen reagoimisessa. Kirjoittajat esittävät tulokset p-arvoineen tutkimushaarojen välisistä osuuksien eroista, mutta heidän analyysinsä ei pysty antamaan vaikutusten suuruusarvioita. Tämän puutteen korjaamiseksi näihin tietoihin on sovellettu nykyaikaisempia analyysimenetelmiä, kuten eloonjäämismalleja, ja ne osoittavat, että HCQ-hoidon vaikutus on vaatimaton tai olematon, mutta HCQ-AZ-yhdistelmällä on merkittävämpi vaikutus, mikä saattaa viitata siihen, että samanaikaisilla infektioilla on merkitystä COVID-19:n patogeneesissä. Gautretin ja kollegoiden tutkimus, jossa on otettu huomioon vaikutuskoot ja useiden mallien p-arvot, ei tarjoa riittävää näyttöä HCQ-monoterapian laajamittaisen käyttöönoton tueksi COVID-19:n hoidossa; suurempia satunnaistettuja tutkimuksia olisi harkittava. Nämä tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että HCQ-AZ-yhdistelmähoidon lisätutkimukset olisi asetettava etusijalle mahdollisimman nopeasti.

**Tulos**

HYDROKSIKLOROKIININ JA ATSITROMYSIININ HOITOVAIKUTUSTEN KVANTIFIOINTI COVID-19:N OSALTA: AVOIMEN, SATUNNAISTAMATTOMAN KLIINISEN TUTKIMUKSEN TOISSIJAINEN ANALYYSI ESIPAINOS

**Esimerkki 1.3353**

Tässä artikkelissa kuvataan virulentti kanta (CB/05) koirien koronavirusta (CCoV), joka eristettiin sellaisten pentujen sisäelimistä, jotka olivat kuolleet systeemiseen tautiin ilman viitteitä muista tavallisista koirapatogeeneistä. Sisäelimissä havaittiin korkeat viruksen RNA-titterit CCoV:n tyypin II spesifisellä reaaliaikaisella RT-PCR-määrityksellä. Kanta CB/05:n genomisen RNA:n 3-pään (8,7 kb) sekvenssianalyysi paljasti konservoituja rakenteellisia ja ei-rakenteellisia proteiineja, lukuun ottamatta ei-rakenteellisen proteiinin 3b typistettyä muotoa. Poikkeuksellinen muoto johtui 38 nukleotidin deleetiosta ja ORF3b:n kehyssiirtymästä, joka aiheutti varhaisen stop-kodonin. Rakenteellisten proteiinien fylogeneettisessä analyysissä havaittiin, että piikkiproteiini (S) oli klusteroitunut kissojen koronaviruksen tyypin II kannan 79-1683 kanssa, kun taas kuori- (E), kalvo- (M) ja nukleokapsidiproteiinit (N) erottuivat yhdessä sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen vertailukannan Purduen kanssa.

**Tulos**

Virulentin koirien koronaviruksen CB/05-kannan ଝ molekyylitason karakterisointi.

**Esimerkki 1.3354**

Vaikka tunnettujen virusten tunnistamiseksi ja uusien virusten löytämiseksi on pyritty voimakkaasti kehittämään uusia ja parempia välineitä, virusten etiologisen roolin määrittäminen ihmisen sairauksissa on haastavaa. Tämä johtuu suurelta osin viruslajien suuresta vaihtelevuudesta ja vaikeuksista kehittää laajakirjoisia mutta spesifisiä diagnostisia testejä. Tämän ongelman ratkaisemiseksi tässä käsikirjoituksessa kuvataan uusi menetelmä virusten osoittamiseksi. Tekniikka perustuu synteettisten oligonukleotidien lisäämiseen RNA-fragmenttien molempiin päätteisiin sekvenssistä riippuvalla tavalla ensimmäisen ja toisen säikeen DNA-synteesin aikana; näitä oligonukleotideja käytetään myöhemmin kiinnostavien virusnukleiinihappojen monistamiseen. Oligonukleotidit tunnistavat kohdesekvenssin lyhyiden (6-8 nt) konservoituneiden alueiden avulla, mikä helpottaa laajakirjoisten määritysten kehittämistä. Menetelmää on testattu koronaviruksille, mutta sitä voidaan soveltaa myös muihin RNA-viruksiin.

**Tulos**

HexaPrime: PrimePrime: Uusi menetelmä koronavirusten havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.3355**

Cameron). Tutkimuksen tavoite: Vertailemme suun kautta otettavan prednisoloni/asetaminofeeni ja suun kautta otettavan indometasiini/asetaminofeeni -yhdistelmähoidon analgeettista tehoa ja haittavaikutuksia akuutin kihdin kaltaisen niveltulehduksen hoidossa päivystyspoliklinikalle (ED) tulevilla potilailla. Menetelmät: Tämä on kaksoissokkoutettu, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus yliopistosairaalan päivystysosastolla Hongkongin New Territoriesissa. Yli 17-vuotiaat potilaat, jotka tulivat päivystykseen 1. helmikuuta 2003 ja 30. kesäkuuta 2004 välisenä aikana ja joilla oli kliininen diagnoosi kihdin kaltaisesta niveltulehduksesta, satunnaistettiin saamaan joko suun kautta otettavaa prednisoloni/asetaminofeeni tai suun kautta otettavaa indometasiini/asetaminofeeni-yhdistelmähoitoa. Ensisijaisia tulosmittareita olivat kipupisteet, oireiden ja oireiden häviämiseen kulunut aika sekä haittavaikutukset. Toissijaisia tulosmittareita olivat parasetamolin lisätarpeet ja relapsien määrä. Tulokset: Satunnaistettuja potilaita oli 90: 46 potilasta indometasiiniryhmään ja 44 potilasta prednisoloniryhmään. Lähtötilanteen ominaisuudet, mukaan lukien kipupisteet, olivat samanlaiset kahdessa ryhmässä. Kummassakin hoitoryhmässä kipupisteet laskivat samalla tavalla ED:ssä. Indometasiinin keskimääräinen kipupisteiden lasku aktiivisuuden myötä oli Ϫ1,7Ϯ1,6 (SD) mm vuorokaudessa ja prednisolonin Ϫ2,9Ϯ2,0 (SD) mm vuorokaudessa (keskimääräinen ero 1,2 mm/vrk; 95 %:n luottamusväli 0,4-2,0 mm/vrk; Pϭ,0026). Vaikka nämä erot olivat tilastollisesti merkitseviä, ero keskimääräisessä kipupistemäärässä ei ollut missään vaiheessa yli 13 mm. Siksi on epäselvää, ovatko nämä erot kliinisesti merkittäviä. Prednisoloniryhmän keskimääräinen parasetamolin kokonaisannos oli merkitsevästi suurempi kuin indometasiiniryhmän (keskimäärin 10,3 g, vaihteluväli 1-21 g verrattuna keskimäärin 6,4 g, vaihteluväli 1-21 g). Indometasiiniryhmässä 29 potilaalla ja prednisoloniryhmässä 12 potilaalla ilmeni haittavaikutuksia (PϽ.05). Yleisimmät haittavaikutukset indometasiiniryhmässä olivat pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, epigastrinen kipu, huimaus ja ruoansulatuskanavan verenvuoto (Nϭ5; 11 %). Yhdellekään prednisoloniryhmän potilaalle ei ilmaantunut ruoansulatuskanavan verenvuotoa. Molempien ryhmien uusiutumisaste oli samanlainen. Päätelmät: Akuutin kihdin kaltaisen niveltulehduksen hoidossa suun kautta otettava prednisoloni/asetaminofeeni-yhdistelmä lievittää kipua yhtä tehokkaasti kuin suun kautta otettava indometasiini/asetaminofeeni-yhdistelmä, mutta siihen liittyy vähemmän haittavaikutuksia.

**Tulos**

Suun kautta otettavan prednisoloni/paracetamoli- ja suun kautta otettavan indometasiini/paracetamoli-yhdistelmähoidon vertailu akuutin kihdin kaltaisen niveltulehduksen hoidossa: Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus.

**Esimerkki 1.3356**

Tavoitteet: Tavoitteena oli kehittää prospektiivinen ennustusväline KrimaneCongon verenvuotokuumeen (CCHF) ennustamiseksi, jotta voidaan tunnistaa riskialueet. Työkalu voisi tukea kansanterveysalan päätöksentekijöitä tehokkaan torjuntastrategian toteuttamisessa ajoissa. Menetelmät: Käytimme kuukausittaisia seurantatietoja vuosilta 2004-2015 ennustaaksemme ennakoivasti vuosien 2016 ja 2017 tapausten lukumäärää. Terveysministeriön keräämät Turkin valtakunnalliset valvontatiedot sisälsivät 10 411 vahvistettua CCHF-tapausta. Keräsimme mahdollisia selittäviä kovariaatteja ilmastosta, maankäytöstä ja riskiryhmään kuuluvista eläin- ja ihmispopulaatioista, jotta saisimme selville spatiotemporaalisen leviämisdynamiikan. Kehitimme strukturoidun Gaussin prosessialgoritmin ja testasimme prospektiivisesti tätä työkalua, jolla ennustettiin tulevan vuoden tapauksia aiempien vuosien tapausten perusteella. Tulokset: Ennustimme vuosien 2016 ja 2017 vuotuiset tapaukset 438:ksi ja 341:ksi, kun taas havaitut tapaukset olivat 432 ja 343. Pearsonin korrelaatiokerroin ja normalisoidun keskineliövirheen arvo vuoden 2016 ja 2017 ennusteille oli (0,83; 0,58) ja (0,87; 0,52). Tärkeimmiksi kovariaateiksi havaittiin alle 25 000 asukkaan taajamien lukumäärä, leveysaste, pituusaste ja potentiaalinen haihdunta (haihdunta ja transpiraatio). Päätelmät: Tärkeimmät CCHF:n dynamiikkaa ohjaavat tekijät olivat riskiryhmään kuuluva maaseutuväestö, maantieteellinen riippuvuus ja ilmaston vaikutus punkkeihin. Mallimme pystyi ennustamaan CCHF-tapausten lukumäärän ennakoivasti. Proof-of-concept -tutkimuksemme antoi myös tietoa tartuntatautien mahdollisten mekanismien ymmärtämisestä ja löysi tärkeitä suuntaviivoja käytäntöä ja politiikkaa varten uusien tartuntatautien torjumiseksi. Ç. Ak, Clin Microbiol Infect 2020;26:123.e1e123.e7.

**Tulos**

Ennakoiva ennusteväline KrimaneCongon verenvuotokuumeen dynamiikan ymmärtämiseksi Turkissa.

**Esimerkki 1.3357**

Vahvan ja pitkäaikaisen limakalvojen immuunivasteen aikaansaaminen rokotuksen aikana on ratkaisevan tärkeää, jotta saavutetaan suoja lukuisia patogeenejä vastaan. Perinteiset pistettävät rokotteet ovat kuitenkin yleensä huonoja limakalvojen immuniteetin aiheuttajia. Yksi tehokkaista strategioista rokotteen tehon parantamiseksi on adjuvanttien lisääminen, jotka tehostavat ja polarisoivat adaptiivisia immuunireaktioita. Syk-kytkettyjen lektiinireseptoriagonistien vaikutuksia adjuvantteina limakalvojen immuunireaktioiden aikaansaamiseksi parenteraalisen immunisoinnin aikana ei ole täysin tutkittu. Raportoimme nyt, että agonistit trehaloosi-6,6-dibehenaatti (TDB), kurdlan ja furfurman, jotka stimuloivat Dectin-1:tä, Dectin-2:ta ja Minclea, aktivoivat transkriptiotekijöitä (NF-κB, NFAT ja AP-1) eri laajuisesti hiiren RAW 264.7 -makrofageissa, vaikka samankaltaiset reitit aktivoituvat. Agonistit aiheuttavat myös erilaista kypsymismerkkien ilmentymistä luuytimestä peräisin olevissa dendriittisissä soluissa sekä erilaista sytokiinien eritystä näistä soluista ja pernan mononukleaarisista soluista. In vivo -määritykset osoittavat myös, että Dectin-1:n ja Dectin-2:n agonistit, mutta eivät Mincle, indusoivat voimakasta IgA:n eritystä suolen limakalvolla myös parenteraalisesti annettuna. Tämä vaikutus näyttää olevan muotoilusta riippumaton. Nämä tiedot viittaavat siihen, että Dectin-1- ja Dectin-2-agonisteihin perustuvat adjuvantit voivat merkittävästi parantaa parenteraalisten rokotteiden tehoa indusoimalla voimakkaita paikallisia immuunireaktioita suolen limakalvolla.

**Tulos**

Dektiini-1:n ja Dektiini-2:n stimulaatio parenteraalisen immunisaation aikana, mutta ei miina, saa aikaan IgA:n eritystä suolen limakalvolla.

**Esimerkki 1.3358**

Taustaa: Zikavirusinfektioita (ZIKV) on raportoitu immunosuppressiopotilailla, jotka ovat levinneet tai johtaneet kuolemaan. Olemassa olevat interferonisignaalia/reseptoripuutteiset hiirimallit eivät välttämättä sovellu rekombinanttiinterferonien hoitovaikutusten arviointiin. Menetelmät: Kehitimme uudenlaisen hiirimallin ZIKV-infektiolle immunosuppressoimalla BALB/c-hiiriä deksametasonilla. Tulokset: Deksametasoni-immunosuppressoidut uroshiiret (6-8 viikkoa) kehittivät levinneen infektion, mistä osoituksena oli ZIKV-NS1-proteiinin ilmentyminen ja korkea viruskuorma useissa elimissä. Niillä oli ≥10 prosentin painonpudotus ja korkeat kliiniset arvot pian deksametasonin lopettamisen jälkeen (10 dpi), mikä oikeutti eutanasiaan 12 dpi:ssä. Viruskuormat veressä ja useimmissa kudoksissa 5 dpi:n kohdalla olivat merkittävästi korkeammat kuin 12 dpi:n kohdalla (P b 0,05). Histologinen tutkimus paljasti selviä tulehdusinfiltraatteja useissa elimissä, ja kiveksissä havaittiin CD45+ ja CD8+ tulehdussoluja. Nämä löydökset viittasivat siihen, että kliininen tilan heikkeneminen tapahtui isännän immuunivasteen suorittaman viruksen puhdistumisen aikana. Tyypin I interferonihoidot paransivat hiirten kliinistä lopputulosta (100 % vs. 0 % eloonjäämistä). Päätelmät: Viruksen leviämisen lisäksi eri kudosten tulehdus, erityisesti orkkiitti, voi olla ZIKV-infektion mahdollisia komplikaatioita, joilla on merkittäviä vaikutuksia taudin leviämiseen ja urosten hedelmällisyyteen. Interferonihoitoa olisi harkittava potilailla, joilla on suuri riski ZIKV:hen liittyviin komplikaatioihin, kun mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin hoidon sivuvaikutukset.

**Tulos**

Zika-virusinfektio deksametasoni-immunosuppressoituneissa hiirissä, jotka osoittavat levinnyttä infektiota, johon liittyy useita elimiä, mukaan lukien orkkiitti, jota hoidetaan tehokkaasti rekombinantti-tyypin I interferoneilla.

**Esimerkki 1.3359**

Nykyisessä COVID-19-kriisissä Yhdysvalloissa ja monissa maailman maissa on akuutti pula nykyaikaisista hengityskoneista, joilla hoidetaan epätoivoisesti sairaita potilaita. Koska nykyaikaiset tehohoidon ventilaattorit ovat tehokkaita laitteita, jotka voivat tuottaa erittäin suuria kaasuvirtausnopeuksia ja -paineita, useat lääkärit ovat yrittäneet ventiloida useampaa kuin yhtä potilasta yhdellä ventilaattorilla, jota kutsutaan "venttiilien jakamiseksi". Tämän lähestymistavan varhaisissa sovelluksissa on hyödynnetty yksinkertaisia hengityskoneen letkujen ja T-putkien yhdistelmiä, joilla on voitu tuottaa virtausta useammalle kuin yhdelle potilaalle. Muita lähestymistapoja, joissa käytetään räätälöityjä virtauksen jakajia - jotka on joskus valmistettu 3D-tulostustekniikalla - on myös edennyt kliiniseen käyttöön FDA:n hyväksynnällä. Tähän mennessä on kuitenkin edistytty vähemmän yksilöllisten ventilaatiopaineiden hallinnassa vaikeaa keuhkosairautta sairastavilla potilailla. Kun otetaan huomioon COVID-19-potilaiden keuhkojen komplianssin luontainen vaihtelevuus ja epävakaus, on edelleen suuri tarve löytää keino, jolla ventilaattorin käyttökelpoisuutta voidaan laajentaa useammalle kuin yhdelle potilaalle, mutta tavalla, joka tarjoaa räätälöidympiä paineita, joita voidaan säätää ajan mittaan. Tässä kuvailevassa raportissa esitämme perustan hengityskonepiirille, joka voi tukea kahta potilasta yksilöllisillä sisäänhengityksen ja uloshengityksen huippupaineilla. Piiri koostuu yksinomaan "hyllystä saatavista" materiaaleista, ja se on edullinen valmistaa. Piiriä voidaan käyttää tyypillisissä teho-osaston ventilaattoreissa ja leikkaussaleissa käytettävissä anestesiaventilaattoreissa. Kunkin potilaan sisäänhengitys- ja uloshengityspaineita voidaan titrata ajan mittaan ilman, että yhden potilaan muutokset vaikuttavat toisen potilaan ventilaatioparametreihin. In-line-spirometriaa käyttämällä voidaan mitata kunkin potilaan yksittäiset hengitystilavuudet. Tämä Yalen yliopiston PReVentS-protokolla (Pressure-Regulated Ventilator Splitting) toimii paineohjatussa ventilaatiotilassa, ja se voi toimia optimaalisesti silloin, kun potilaat eivät laukaise hengityksiä ventilaattorista. Menetelmää on toistaiseksi testattu vain laboratoriossa keuhkokuvilla, eikä sitä ole vielä käytetty eläimillä tai potilailla. Ottaen kuitenkin huomioon tämän lähestymistavan uutuuden ja mahdollisen hyödyllisyyden katsoimme kuitenkin aiheelliseksi toimittaa nämä tiedot laajemmalle tehohoitoyhteisölle tässä vaiheessa. Tulevina päivinä ja viikkoina jatkamme tämän lähestymistavan luonnehtimista ja tarkentamista suurten eläinmallien ja ihmisillä tehtävien periaatetutkimusten avulla.

**Tulos**

Paineohjattu ventilaattorin jakaminen (PReVentS) - Yalen yliopiston COVID-19-vastausparadigma

**Esimerkki 1.3360**

Tavoitteet. Arvioida Xiaoyaosanin hyödyllisiä ja haitallisia vaikutuksia masennukseen. Hakustrategia. Sähköisiä tietokantoja etsittiin joulukuuhun 2009 asti. Sisäänottokriteerit. Mukaan otettiin satunnaistetut kliiniset tutkimukset, joissa Xiaoyaosania testattiin lumelääkettä, masennuslääkkeitä tai masennuslääkkeiden kanssa yhdistettynä masennuslääkkeisiin verrattuna pelkkiin masennuslääkkeisiin. Tietojen poiminta ja analyysit. Tutkimusten valinta, tietojen poiminta, laadunarviointi ja tietojen analysointi tehtiin Cochrane-standardien mukaisesti. Tulokset. Mukaan otettiin 26 satunnaistettua tutkimusta (joissa oli mukana 1837 potilasta), ja niiden metodologinen laatu arvioitiin yleisesti ottaen alhaiseksi. Yhteenlasketut tulokset osoittivat, että Xiaoyaosan yhdistettynä masennuslääkkeisiin oli tehokkaampi kokonaisvaltaisen vaikutuksen, HAMD-pisteytyksen ja SDS-pisteytyksen osalta verrattuna pelkkiin masennuslääkkeisiin. Xiaoyaosan oli parempi kuin masennuslääkkeet HAMD-pisteiden osalta. Xiaoyaosan ei kuitenkaan eronnut lumelääkkeestä SDS-pisteiden osalta. Xiaoyaosanin tutkimuksissa ei raportoitu haittavaikutuksia. Päätelmät. Xiaoyaosan näyttää olevan tehokas parantamaan masennuspotilaiden oireita. Koska menetelmien laatu oli kuitenkin useimmissa mukana olleissa tutkimuksissa heikko, Xiaoyaosanin mahdollinen hyöty on vahvistettava tiukoissa tutkimuksissa, ja tutkimusten suunnittelussa ja raportoinnissa on noudatettava kansainvälisiä standardeja.

**Tulos**

Kiinalainen yrttikaava Xiao Yao San masennuksen hoitoon: Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten systemaattinen katsaus.

**Esimerkki 1.3361**

Nekrotisoiva enterokoliitti on edelleen yksi vastasyntyneiden tehohoitoyksikön hankalimmista ongelmista. NEC:n riskitekijöihin kuuluvat ennenaikaisuus, äidinmaidonkorvikkeen syöttäminen ja ruoansulatuskanavan sopimaton mikrobikolonisaatio. NEC:n patogeneesiin uskotaan kuuluvan perinataalisten loukkausten aiheuttama suolistoesteen heikkeneminen, luminaalisten bakteerien siirtyminen heikentyneen esteen läpi, ylenpalttinen tulehdusreaktio ja esteen vaurioitumisen paheneminen tulehdustekijöiden vaikutuksesta, mikä johtaa tulehduksen aiheuttaman epiteelivaurion noidankehään. Indusoituvan NO-syntaasin (iNOS) tuottamalla typpioksidilla (NO) ja NO:n reaktiivisilla hapettumisen välituotteilla on merkittävä rooli suoliesteen esteen vaurioitumisessa indusoimalla enterosyyttien apoptoosia ja estämällä epiteelin palautumisprosesseja eli enterosyyttien proliferaatiota ja migraatiota. Tekijöitä, jotka säätelevät iNOS:n säätelyä suolistossa, ei tunneta hyvin, mikä vaikeuttaa pyrkimyksiä kehittää NO/iNOS-kohdennettuja hoitoja. Samoin pyrkimykset tunnistaa NEC:hen liittyviä bakteereja tai bakteerikolonisaatiomalleja ovat olleet vain rajallisia, koska samoja bakteerilajeja voi esiintyä NEC:ssä ja muissa kuin NEC:ssä. Mikrobiomitutkimuksissa on kuitenkin tunnistettu GI-kanavan varhaisen bakteeripopulaation kolme tärkeää ominaisuutta: suuri monimuotoisuus, vähäinen monimutkaisuus ja juoksevuus. Siitä, aiheuttavatko NEC:n tietyt bakteerit, käydään edelleen keskustelua, mutta sairaaloiden NEC-epidemioista saadut tiedot puhuvat vahvasti tämän taudin tarttuvan luonteen puolesta. Cronobacter muytjensii -bakteerilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että kyky aiheuttaa NEC:tä on pikemminkin tiettyjen kantojen kuin koko lajin ominaisuus. Bakteerien roolin ymmärtäminen NEC:ssä edellyttää mikrobiologisia kokeita ja virulenssitekijöiden genominlaajuista analyysia. Nekrotisoiva enterokoliitti (NEC), vakava ohutsuolen tulehdus, on yleisin ja tappavin sairaus, joka vaikuttaa ennenaikaisesti syntyneiden lasten ruoansulatuskanavaan. Aggressiivisesta lääketieteellisestä ja kirurgisesta hoidosta huolimatta NEC:n kuolleisuus on tyypillisesti 15-30 % hyvin pienipainoisilla vastasyntyneillä ja lähestyy 100 % tapauksissa, joissa on kyse pan-nekroosista [1, 2] . Valitettavasti NEC:n esiintyvyys kasvaa edelleen, koska viimeaikaiset edistysaskeleet neonatologiassa ovat johtaneet siihen, että 23 raskausviikolla syntyneet lapset ovat jääneet henkiin [3] .

**Tulos**

Typpioksidin ja suolistomikrobiston rooli nekrotisoivan enterokoliitin patogeneesissä ☆.

**Esimerkki 1.3362**

Tekstinlouhintaa käytettiin teknisten tietojen poimimiseen avoimen lähdekoodin maailmanlaajuisesta SARS-tutkimuskirjallisuudesta. Science Citation Index (SCI) (SCI 2008) -tietokantaan tehtiin SARSiin keskittyvä kysely ajanjaksolta 1998 alkuvuodesta 2008. SARS-tutkimuskirjallisuuden infrastruktuuri (tuottoisat kirjoittajat, keskeiset lehdet/laitokset/maat, eniten siteeratut kirjoittajat/lehdet/asiakirjat) saatiin selville bibliometriikan avulla, ja SARS-tutkimuskirjallisuuden tekninen rakenne (hierarkkinen taksonomia) saatiin selville laskennallisen lingvistiikan/asiakirjojen klusteroinnin avulla.

**Tulos**

Tartunnanaiheuttajien tutkimuskirjallisuuden rakenne ja infrastruktuuri: SARS

**Esimerkki 1.3363**

Skorpionit ovat tunnettuja vaarallisista pistoistaan, jotka voivat aiheuttaa ihmisille vakavia seurauksia, jopa kuoleman. Niiden myrkyllisyys johtuu niiden myrkkyjen sisältämistä neurotoksiineista. Niiden lääketieteellisen merkityksen vuoksi toksiinit ovat olleet skorpionien luontaisten yhdisteiden tutkimuskentän liikkeellepaneva voima. Toisaalta skorpioneja ja niiden myrkkyjä on käytetty tuhansia vuosia perinteisessä lääketieteessä, pääasiassa Aasiassa ja Afrikassa. Skorpionimyrkkyjen luonnehdittujen ainesosien määrän huomattavan kasvun myötä on löydetty useita lääkeainekandidaatteja, joilla on potentiaalia torjua monia uusia maailmanlaajuisia lääketieteellisiä uhkia. Skorpioneista on tullut arvokas biologisesti aktiivisten molekyylien lähde aina uusista antibiooteista mahdollisiin syöpälääkkeisiin. Muut myrkkyjen komponentit ovat herättäneet huomiota hyödyllisinä lääkkeiden kehittämisen telineinä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto skorpionimyrkyistä eristetyistä lupaavimmista lääkekehityskandidaateista.

**Tulos**

Skorpionimyrkkyjen komponentit mahdollisina ehdokkaina lääkekehityksessä

**Esimerkki 1.3364**

Zikavirus (ZIKV) on viime aikoina herättänyt paljon huomiota, koska siihen liittyy vakavia neurologisia komplikaatioita, kuten sikiön mikrokefalia. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa ennaltaehkäiseviä rokotteita tai terapeuttisia lääkkeitä, joita olisi hyväksytty ZIKV-infektion kliiniseen hoitoon. Mahdollisten ZIKV:n vastaisten inhibiittoreiden määrittämiseksi seuloimme kirjaston kliinisiä lääkkeitä, joilla on hyvä turvallisuusprofiili. Erytromysiiniestolaatin (Ery-Est), joka on yksi makrolidiantibiooteista, havaittiin estävän tehokkaasti ZIKV-infektiota eri solutyypeissä ja suojaavan A129-hiiriä merkittävästi ZIKV:n aiheuttamilta neurologisilta oireilta ja kuolleisuudelta. Lisätutkimuksissa varmistettiin, että Ery-Est estää ZIKV:n pääsyn maahan häiritsemällä viruskalvon eheyttä, mikä johti ZIKV:n infektiivisyyden menetykseen. Lisäksi Ery-Est osoitti estävää vaikutusta myös denguevirusta (DENV) ja keltakuumevirusta (YFV) vastaan. Näin ollen Ery-Est voi olla lupaava lääke ZIKV-infektiota sairastaville potilaille, erityisesti raskaana oleville naisille.

**Tulos**

Erytromysiiniestolaatti estää Zika-virusinfektiota estämällä viruksen pääsyn viruksen inaktivaattorina.

**Esimerkki 1.3365**

Kontaktihistoria on ratkaisevan tärkeä tartuntatautiepidemian puhkeamisen aikana, ja se on elintärkeä, kun pyritään ymmärtämään ja ennustamaan tartuntatautien leviämistä ihmispopulaatioissa. Saudi-Arabiassa erittäin tarttuvaan Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirukseen (MERS-CoV) sairastuneiden ihmisten siirtoyhteysverkostoja arvioitiin, jotta voitiin havaita superlevinneisyystapahtumat tartunnan saaneiden potilaiden keskuudessa vuosina 2012-2016. Tutkimusjakson aikana kirjatuista 1379 MERS-tapauksesta 321 (23,3 %) tapausta liittyi sairaalainfektioon, joista 203 (14,7 %) tapausta ilmeni terveydenhuollon työntekijöillä. erillistapauksia oli 1113, kun taas kirjattujen kontaktien määrä MERS-potilasta kohti vaihteli 1 (n � 210) ja 17 (n � 1) välillä, keskiarvon ollessa 0,27 (SD � 0,76). Viisi supertärkeää solmua tunnistettiin sen perusteella, että niissä oli suuri määrä yhdistettyjä kontakteja, jotka olivat priorisoinnin arvoisia (vähintään aste 5). e toissijaisten tapausten määrä kussakin SSE:ssä vaihtelee (vaihteluväli 5-17). e omavektorikeskittyneisyys liittyi merkitsevästi (p < 0,05) altistumispaikkaan, ja sairaaloiden omavektorikeskittyneisyys oli keskimäärin merkitsevästi korkeampi kuin muiden altistumispaikkojen. Tulokset osoittivat, että terveydenhuollon työntekijöillä on keskimäärin korkeampi omavektorikeskittyneisyys kuin muilla kuin terveydenhuollon työntekijöillä. Patogeeniset pisarat leviävät helposti sairaaloiden suljetulla alueella, minkä vuoksi olisi toteutettava valvontatoimenpiteitä, joilla rajoitetaan sairaalakävijöiden määrää ja muiden kuin välttämättömien työntekijöiden liikkumista terveydenhuollon laitoksessa, jossa on MERS-tapauksia.

**Tulos**

MERS-koronaviruksen verkostoanalyysi kotitalouksissa, yhteisöissä ja sairaaloissa keskitetyimpien ja erittäin laajalle levinneiden tapausten tunnistamiseksi Arabian niemimaalla vuosina 2012-2016.

**Esimerkki 1.3366**

Keuhkoja ja hengitysteitä on käytetty muinaisista ajoista lähtien erityisesti keuhkosairauksien paikallishoidossa, ja ne ovat monipuolinen kohdetie sekä paikallisten että systeemisten lääkkeiden antamiseen. Huolimatta siitä, että keuhkoihin annettaviin lääkkeisiin on olemassa erilaisia alustoja ja laitteita, vain muutama valmiste on markkinoilla, mikä johtuu osittain fysiologisista ja teknologisista rajoituksista. Hengitystieinfektiot ovat merkittävä taakka terveydenhuoltojärjestelmille maailmanlaajuisesti, mikä johtuu pääasiassa sairaalan sisäisistä infektioista, jotka vaikuttavat helpommin immuunipuutteisiin potilaisiin. Lisäksi tuberkuloosi on endeeminen tartuntatauti monissa kehitysmaissa, ja se on noussut uudelleen esiin kehittyneissä maissa ihmisen immuunikatoviruksen/auditautioireyhtymän (HIV/AIDS) aiheuttaman epidemian myötä. Tällä hetkellä lääketiedettä uhkaa antibioottiresistenssi. Uusien infektiolääkkeiden kehittämisen lisäksi innovatiivisten ja tehokkaampien jakelujärjestelmien kehittäminen patenttisuojan menettäneille lääkkeille vaikuttaa lupaavalta strategialta, jolla lääketeollisuus pyrkii parantamaan terapeuttisia tuloksia ja pidentämään teollis- ja tekijänoikeuksiensa käyttöaikaa. Tässä yhteydessä nanoteknologiaan perustuvat lääkeaineiden jakelujärjestelmät (nano-DDS) ovat osoittautuneet lupaavaksi lähestymistavaksi, jolla voidaan kiertää perinteisten formulaatioiden rajoitukset ja hoitaa lääkeresistenssiä.

**Tulos**

Nanoteknologia ja keuhkoihin annostelu resistenssin voittamiseksi tartuntataudeissa ☆.

**Esimerkki 1.3367**

Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) aiheuttaa akuuttia ripulia ja kuivumista imeville porsaille, ja sen kuolleisuus on korkea. Immunokromatografiamääritys (IC), joka tunnetaan nimellä lateraalivirtaustesti, on yksinkertainen laite, joka on tarkoitettu kohdepatogeenien havaitsemiseen. Tässä tutkimuksessa kehitimme IC-määrityksen, jolla PEDV:n antigeenit havaittiin 96,0 prosentin (218/227) herkkyydellä ja 98,5 prosentin (262/266) spesifisyydellä verrattuna reaaliaikaiseen käänteistranskriptaasi (RT)-PCR:ään, jossa käytettiin FAM-merkittyjä koettimia, jotka perustuivat nukleokapsidigeenien sekvensseihin. Reaaliaikaisen RT-PCR:n ja IC-määritysten havaitsemisrajat olivat vastaavasti 1 × 10 2 ja 1 × 10 3 kopiota. Tässä kehitetty IC-määritys ei osoittanut epäspesifisiä reaktioita muiden virus- tai bakteeripatogeenien kanssa, ja määritys voitiin säilyttää 4 °C:ssa tai huoneenlämmössä 15 kuukauden ajan ilman, että sen tehokkuus heikkeni. Näin ollen IC-määritys voi parantaa PED:n havaitsemista ja valvontaa tiloilla, ja se on käyttökelpoinen vaihtoehto nykyisille PEDV:n diagnoosivälineille.

**Tulos**

Uudenlainen diagnostinen lähestymistapa sikojen epidemiallisen ripuliviruksen havaitsemiseen: Sivusuuntainen immunokromatografiamääritys.

**Esimerkki 1.3368**

P53 kontrolloi solusyklin pysähtymistä ja solujen apoptoosia vuorovaikutuksen kautta alempana olevien geenien ja niiden signaalireittien kanssa. Jotta p53:n monimutkaisten vasteiden tutkimista voitaisiin edistää ionisäteilyn (IR) vaikutuksesta solutasolla, ehdotetaan dynaamista mallia p53:n stressivaste-verkoille. Mallia voidaan menestyksekkäästi käyttää simuloimaan dynaamisia prosesseja, jotka liittyvät kaksoissäiekatkojen (DSB) syntymiseen ja niiden korjaamiseen, ataksiatelektiomutaation (ATM) aktivoitumiseen sekä p53-MDM2-palautesilmukassa esiintyviin värähtelyihin.

**Tulos**

Dynaaminen malli p53-stressivasteiden verkostoille ionisäteilyn vaikutuksesta.

**Esimerkki 1.3369**

Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskantaa M41 vastaan valmistettiin kuusitoista monoklonaalista vasta-ainetta (Mcabs), jotka kaikki reagoivat peplomeriproteiinin kanssa. Yksi niistä, Mcab 13, pystyi neutraloimaan viruksen ja estämään hemagglutinaation. Kilpailusitoutumiskokeiden avulla voitiin määritellä viisi epitooppia, jotka nimettiin A, B, C, D ja E:ksi, joista epitoopit A ja B ovat päällekkäisiä. Lisäksi Mcab 13:n (epitooppi E) sitoutumista voitiin tehostaa lisäämällä ryhmään B, C ja D kuuluvia Mcabeja. Dot-immunoblot-testiä käytettiin analysoimaan denaturaation vaikutusta vasta-aineen tunnistamiseen epitoopeista. Ainoastaan Mcab 13:n sitoutumiseen vaikutti, mikä osoittaa, että neutralointiin ja hemagglutinaatioon osallistuva epitooppi on konformaatiosta riippuvainen. Epitoopit A-D olivat hyvin konservoituneita IBV-kannoissa, kun taas epitooppi E oli spesifinen kannoille M41 ja D3896. Viimeksi mainitussa kannassa tämä epitooppi ei kuitenkaan osallistunut neutralointiin.

**Tulos**

Monoklonaalisten vasta-aineiden määrittelemät epitoopit tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskannan M41 peplomeriproteiinissa.

**Esimerkki 1.3370**

Useimmilta RNA-viruksilta puuttuvat mekanismit tunnistaa ja korjata genomin replikaation aikana syntyviä mutaatioita, mikä johtaa patogeneesiin ja sopeutumiseen tarvittavaan kvasilajin monimuotoisuuteen. Ei kuitenkaan tiedetä, miten virukset, jotka koodaavat suuria viruksen RNA-genomeja, kuten Coronaviridae (26-32 kb), tasapainottavat genomin vakauden ja kvasilajidiversiteetin vaatimukset. Lisäksi ei tiedetä, mitkä ovat replikaatiouskollisuuden rajat suurten RNA-genomien replikaation aikana ja miten vähentynyt uskollisuus vaikuttaa virusten kuntoon ajan mittaan. Aikaisempi työmme osoitti, että hiiren hepatiittiviruksen ei-rakenteellisessa proteiinissa 14 (nsp14) olevan koronaviruksen eksoribonukleaasin (ExoN) geneettinen inaktivointi johtaa replikaatio-uskollisuuden 15-kertaiseen vähenemiseen. Ei kuitenkaan tiedetä, tarvitaanko nsp14-ExoN:ää kaikkien koronavirusten replikaatiouskollisuuteen, eikä tiedetä, miten vähentynyt replikaatiouskollisuus vaikuttaa genomin monimuotoisuuteen ja kuntoon replikaation ja kulkeutumisen aikana. Raportoimme tässä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) nsp14-ExoN-mutaatiovirusten suunnittelusta ja talteenotosta, sillä niillä on vakaita kasvuhäiriöitä ja mutaatiotaajuus kasvaa 21-kertaiseksi replikaation aikana viljelyssä. SARS-ExoN-mutantti-viruskloonien täydellisten genomisekvenssien analyysi paljasti ainutlaatuisia mutaatiokokonaisuuksia jokaisessa tutkitussa genomissa samalta replikaatiokierrokselta ja yhteensä 100 ainutlaatuista mutaatiota koko genomissa. Käyttämällä uusia bioinformatiikkatyökaluja ja koko genomin syväsekvensointia 10 populaatiokierron jälkeen in vitro osoitamme, että ExoN-mutaatiot säilyvät ja että monimuotoisuus ja mutaatiokuorma ovat edelleen lisääntyneet verrattuna villityyppiseen SARS-CoV:hen. Tulokset määrittelevät uudenlaisen geneettisen ja bioinformatiikan mallin multialleelisten mutaatioiden käyttöönotolle ja tunnistamiselle replikaatiokykyisissä viruksissa, jotka ovat tehokkaita välineitä testattaessa vähentyneen uskollisuuden ja lisääntyneen kvasilajidiversiteetin vaikutuksia viruksen replikaatioon, patogeneesiin ja evoluutioon.

**Tulos**

SARS-CoV Nsp14-eksonukleaasimutaatioviruksen replikaation uskottomuus paljastuu täydellisen genomin sekvensoinnilla.

**Esimerkki 1.3371**

Enterovirus 71:n (EV71) aiheuttama käsi-, suu- ja sorkkatauti aiheuttaa suurimman osan pienten lasten neurologisista komplikaatioista ja kuolemantapauksista. Kliiniset kokeet inaktivoiduista rokotteista ovat vasta nyt käynnissä, eikä erityisiä hoitovaihtoehtoja ole vielä olemassa. Ihannetapauksessa voitaisiin kehittää EV71:lle spesifisiä suonensisäisiä immunoglobuliineja, joilla voitaisiin kohdentaa hoitoa vakaviin tapauksiin. Tähän mennessä on tunnistettu vain yksi ainoa yleisesti neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine, joka kohdistuu VP1:n konservoituneeseen lineaariseen epitooppiin. Muilla enteroviruksilla on osoitettu olevan merkittäviä konformaatio-epitooppeja, jotka neutralisoivat sekä VP2- että VP3-kapsidiproteiineja. Näin ollen pyrimme eristämään tällaisia konformaatioepitooppeja vastaan neutraloivia vasta-aineita, koska ne voisivat olla hyödyllisiä infektion hoidossa sekä erotusdiagnostiikassa ja rokotteen optimoinnissa. Tässä kuvaamme universaalin neutraloivan monoklonaalisen vasta-aineen, joka tunnistaa EV71:n konservoituneen konformaatioepitoopin, joka kartoitettiin käyttämällä pakomutaatioita. Kahdeksan pakomutaatiota eri alaryhmistä (A, B2, B4, C2, C4) pelastettiin; niissä oli kolme oleellista mutaatiota joko VP3-proteiinin aminohappoasemissa 59, 62 tai 67, jotka kaikki sijaitsevat "nuppi"-alueella. Pakomutaatioiden fenotyyppiä voitiin jäljitellä sisällyttämällä näitä mutaatioita käänteisesti geneettisesti muunnettuihin viruksiin, mikä osoitti, että P59L, A62D, A62P ja E67D poistavat sekä monoklonaalisen vasta-aineen sitoutumis- että neutralointiaktiivisuuden. Tämä on ensimmäinen EV71:n VP3:sta kartoitettu konformaatio-epitooppi neutralisaatiolle.

**Tulos**

Uusi universaali neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine Enterovirus 71:tä vastaan, joka kohdistuu VP3-proteiinin erittäin konservoituneeseen "nuppi"-alueeseen.

**Esimerkki 1.3372**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) kliininen taudinkuva muistuttaa muita yhteisöperäisen keuhkokuumeen etiologioita, mikä vaikeuttaa diagnoosia. Hematologiset ja biokemialliset poikkeavuudet, erityisesti lymfopenia, ovat yleisiä SARS-potilailla. Menetelmät. Vertailimme kahden tietokannan avulla absoluuttisen lymfosyyttimäärän, absoluuttisen neutrofiilimäärän, laktaattidehydrogenaasitason, kreatiinikinaasitason, alaniiniaminotransferaasitason ja seerumin kalsiumtason kykyä erottaa toisistaan SARS-tapaukset ja yhteisperäisen keuhkokuumeen tapaukset sairaalaan tullessa. SARS-tietokanta sisälsi tiedot 144:stä SARS-potilaasta Toronton SARS-epidemian puhjetessa vuonna 2003. Yhdyskuntaperäisen keuhkokuumeen tietokanta sisälsi tiedot 8044 potilaasta, joilla oli yhdyskuntaperäinen keuhkokuume Edmontonista, Kanadasta. SARS-tietokannan potilaat sovitettiin yhteen yhteisön keuhkokuumetietokannan potilaiden kanssa iän mukaan, ja jokaiselle laboratoriomuuttujalle muodostettiin vastaanottimen toimintaominaiskäyrät. Tulokset. Vastaanottimen toimintaominaiskäyrien (AUC) alaiset pinta-alat osoittivat, että kaikkien testattujen laboratoriomuuttujien erottelukyky oli kohtalainen tai huono, lukuun ottamatta absoluuttista neutrofiilien määrää, jonka AUC oli 0,80, mikä osoitti hyvää erottelukykyä (vaikka absoluuttiselle neutrofiilien määrälle ei ollut olemassa raja-arvoa, jolla olisi saatu kohtuullinen herkkyys tai spesifisyys). Minkään kahden testin yhdistelmät eivät tuottaneet merkittävästi parempaa tulosta kuin absoluuttinen neutrofiilien määrä yksinään. Päätelmät. Rutiininomaisia laboratoriokokeita, mukaan lukien absoluuttisen lymfosyyttimäärän määrittäminen, ei pitäisi käyttää SARSin diagnosoinnissa eikä niitä pitäisi sisällyttää SARSin nykyisiin tapausmäärittelyihin. Absoluuttisen neutrofiilien määrän merkitys SARS-diagnoosissa on todennäköisesti rajallinen, mutta sitä olisi arvioitava edelleen.

**Tulos**

Voidaanko rutiinilaboratoriotesteillä erottaa toisistaan vakava akuutti hengitystieoireyhtymä ja muut yhteisön hankkiman keuhkokuumeen syyt?

**Esimerkki 1.3373**

Taustaa: MERS-CoV:n (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) rokotteen kehittäminen on kiireellistä, ja rokottamisesta kädellisillä (NHP) on saatavilla vain vähän tietoa. Tässä raportoidaan rekombinanttisen reseptoria sitovan domainin (rRBD) proteiinirokotteen arvioinnista rhesusmakakkimallissa. Menetelmät: Yhdeksän apinaa jaettiin satunnaisesti korkea- ja matala-annoksisiin ryhmiin sekä pilkkiryhmiin, jotka immunisoitiin eri annoksilla rRBD:tä ja alum-adjuvanttia tai pelkkää adjuvanttia eri ajankohtina (0, 8, 25 viikkoa). Immunologinen analyysi tehtiin kunkin immunisoinnin jälkeen. Apinat altistettiin MERS-CoV:lle 14 päivää viimeisen immunisoinnin jälkeen, minkä jälkeen seurattiin kliinisiä oireita ja rintakehän röntgenkuvia. Analyysejä varten kerättiin myös nenän, nielun ja peräsuolen pyyhkäisynäytteet. Apinat lopetettiin 3 päivää tartunnan jälkeen, ja kudoksista kerättiin useita näytteitä patologisia, virologisia ja immunologisia testejä varten. Päätelmät: RRBD-rokotus sai aikaan vankan ja kestävän immunologisen vasteen (mukaan lukien neutralisaatiovasta-aineet). Lisäksi rRBD-rokotus lievitti keuhkokuumetta ja osoitti, että apinoiden kudosvaurio ja kliiniset oireet vähenivät. Lisäksi rRBD-rokote vähensi apinoiden keuhkojen, henkitorven ja nielun alueen pyyhkäisynäytteiden viruskuormitusta. Nämä NHP:llä saadut tiedot tasoittavat tietä tehokkaan ihmisrokotteen kehittämiselle MERS-CoV-infektiota vastaan.

**Tulos**

Rekombinantti reseptoria sitova proteiini aiheuttaa osittain suojaavan immuniteetin Rhesusmakakeilla Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen aiheuttamaa haastetta vastaan ☆-NC-ND lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.3374**

Streptococcus mutans -bakteerilla on tärkeä rooli ihmisen hammaskarieksen kehittymisessä syntetisoimalla sakkaroosista liukenemattomia glukaaneja mutanukraasiaktiivisuuden avulla. Tutkiaksemme Rubus suavissimus S. Leen (Rosaceae) Rubus suavissimus S. Leen (Rosaceae) luontaisen makeutusainekomponentin rubussosidin (Ru) antikariogeenisia ominaisuuksia tutkimme Ru:n mutansukraasiaktiivisuutta ja Streptococcus mutansin kasvua estävää vaikutusta. Ru (50 mM) osoitti 97 % inhiboivaa aktiivisuutta S. mutansin 0,1 U/mL mutansukraasia vastaan 500 mM sakkaroosilla. Se osoitti kilpailevaa inhibitiota, jonka K i -arvo oli 1,1 ± 0,2 mM ja IC 50 2,3 mM. Sen inhibitioaktiivisuus johtui molekyylidocking-analyysin perusteella hydrofobisista ja vetysidoksista vuorovaikutuksista. Ru esti S. mutansin kasvua bakteriostaattisena aineena, ja sen MIC- ja MBC-arvot olivat 6 mM ja 8 mM. Lisäksi Ru osoitti synergististä antibakteerista aktiivisuutta, kun se yhdistettiin kurkumiinin kanssa. Näin ollen Ru on luonnollinen antikariogeeninen aine, jolla on antimutansukraasiaktiivisuus ja antimikrobinen aktiivisuus S. mutansia vastaan.

**Tulos**

Rubusosidin antikariogeeniset ominaisuudet

**Esimerkki 1.3375**

Taustaa: Matemaattisia ja tilastollisia malleja käytetään ennustamaan tartuntatautiepidemioiden tulevaa ajallista kulkua ja terveydenhuoltojärjestelmille ja kansantalouksille tulevaisuudessa odotettavissa olevaa taakkaa. Influenssa on tässä yhteydessä erityisen tärkeä tauti, koska se aiheuttaa vuosittaisia epidemioita ja satunnaisia pandemioita. Jotta voidaan ennustaa terveydenhuollon käyttöä epidemioiden aikana - ja sairaalahoitojen ja kuolemantapausten vaikutuksia kontaktiverkostoon ja sitä kautta tartuntadynamiikkaan - laskijoiden on tehtävä oletuksia tartunnan, lääkärissä käynnin, sairaalahoitoon pääsyn, sairaalasta poistumisen ja kuoleman välisestä ajasta. Luotettavampia ennusteita voitaisiin tehdä, jos tällaisten tapahtumien välisten aikojen jakaumat ("viivejakaumat") olisivat tiedossa. Menetelmät: Arvioimme viivejakaumia Ontarion provinssissa Kanadassa vuosina 2006-2010. Tätä varten käytimme salattuja sairausvakuutusnumeroita, joilla yhdistimme 1,34 miljardia terveydenhuollon laskutustietoa 4,27 miljoonaan sairaalahoitojaksoon. Koska tutkimamme nelivuotiskausi sisälsi kolme tyypillistä influenssakautta ja vuoden 2009 influenssapandemian, pystyimme vertailemaan viiveiden jakautumista muissa kuin pandemia- ja pandemiaolosuhteissa. Arvioimme myös ehdollisia todennäköisyyksiä, kuten sairaalahoidon todennäköisyyttä vuoden sisällä, jos diagnoosina on influenssa. Tulokset: Pandemian [pandemian] ulkopuolisina vuosina viivejakauman mediaanit (kvartiilien väliset vaihteluvälit) olivat: 6,3 päivää (0,1-17,6 päivää) [2,4 päivää (-0,3-13,6 päivää)], sisäänpääsy kotiutukseen 3 päivää (1,4-5,9 päivää) [2,6 päivää (1,2-5,1 päivää)], sisäänpääsy kuolemaan 5,3 päivää (2,1-11 päivää) [6 päivää (2,6-13,1 päivää)]. (Palvelupäiväksi määritellään vuoden sisällä ensimmäinen terveydenhuollon laskutuspäivä, joka sisälsi influenssan kaltaisen sairauden diagnoosikoodin). Niistä henkilöistä, joilla diagnosoitiin joko keuhkokuume tai influenssa tiettynä vuonna, 19 % [16 %] joutui sairaalahoitoon vuoden aikana ja 3 % [2 %] kuoli sairaalassa. Kaikista sairaalahoitoon joutuneista henkilöistä 10 % [12 %] sairasti keuhkokuumetta tai influenssaa vuoden aikana ja 5 % [5 %] kuoli sairaalassa. Päätelmät: Empiiristen viivejakaumiemme ja ehdollisten todennäköisyyksien pitäisi helpottaa tarkempien ennusteiden laatimista tulevaisuudessa, mukaan lukien paremmat ennusteet sairaalapaikkojen tarpeesta influenssaepidemioiden aikana ja sairaalahoitojen odotetut vaikutukset epidemian dynamiikkaan.

**Tulos**

Kausi- ja pandemiainfluenssaan liittyvän terveydenhuollon ja kuolleisuuden mallit Ontariossa, Kanadassa.

**Esimerkki 1.3376**

Virusten molekyylibiologia on saavuttanut jyrkänteensä, jota on alettu kuroa umpeen uraauurtavilla tutkimuksilla, jotka koskevat virusten RNA:n rakennetta. On käynyt selväksi, että virusten genomiset RNA:t eivät ole pelkkiä perinnöllisen informaation kantajia, vaan aktiivisia toimijoita monissa kriittisissä vaiheissa replikaation aikana. Toiminnot, kuten cap-riippumattomat translaation käynnistymismekanismit, perustuvat joissakin tapauksissa ensisijaisesti RNA:n rakenteellisiin tekijöihin. Muut vaiheet, kuten käänteisen transkription käynnistyminen retroviruksissa, ydinvienti ja viruksen pakkaaminen, ovat erityisesti riippuvaisia useiden RNA-domeenien asianmukaisesta kolmiulotteisesta taittumisesta, jotta ne voivat rekrytoida toimintaan tarvittavia virus- ja isäntätekijöitä. Lisäksi on ehdotettu, että HIV-1:n 5-käänteistymättömän alueen laajamittainen konformaatiomuutos säätelee ajallista siirtymistä viruksen proteiinisynteesin ja pakkaamisen välillä. Nämä RNA:sta riippuvaiset toiminnot ovat välttämättömiä monien ihmisten tauteja aiheuttavien virusten, kuten SARSiin (vakava akuutti hengitystieoireyhtymä) liittyvän koronaviruksen, Länsi-Niilin viruksen ja HIV-1:n, replikaatiolle. Tällä hetkellä viruslääkkeiden kehittämismahdollisuuksia haittaa RNA:sta riippuvaisten molekyylimekanismien huono ymmärtäminen, joka johtuu suurten RNA:iden ja ribonukleoproteiinikompleksien rakennetietojen puutteesta. Tässä kuvataan viimeaikaista edistystä näiden suurten RNA:iden karakterisoinnissa ja annetaan lyhyet kuvaukset tekniikoista, jotka ovat tulevien edistysaskelten eturintamassa. Käynnissä oleva ja tuleva työ edistää retrovirusten ja RNA-virusten elinkaaren kokonaisvaltaisempaa ymmärtämistä ja johtaa mahdollisesti uusiin viruksenvastaisiin strategioihin.

**Tulos**

Suurten virus-RNA:iden rakennebiologian edistyminen ja näkymät

**Esimerkki 1.3377**

Sosiaalisten hyönteisten ekologinen menestys perustuu työnjakoon, ei ainoastaan kuningattarien ja työläisten välillä vaan myös työläisten kesken. Siihen, huolehtiiko työläinen pesästä vai ravinnosta, vaikuttavat vahvasti 21 ikä, hedelmällisyys ja ravitsemustila, sillä pesänhoitajat ovat nuorempia, hedelmällisempiä 22 ja lihavampia. Tässä kokeellisesti erotamme Temnothorax longispinosus -muurahaisen työläisten käyttäytymisen iästä ja hedelmällisyydestä 23 ja analysoimme, miten nämä muuttujat ovat yhteydessä 24 koko kehon geeniekspressioon. Transkriptomianalyysimme paljastaa neljä kertaa enemmän käyttäytymiseen kuin ikään liittyviä geenejä ja vain vähän hedelmällisyyteen liittyviä geenejä. Lasta hoitavilla 26 oli havaittavissa lipidien biosynteesiin osallistuvien geenien säätelyä, kun taas foragerit panostivat 27 aineenvaihduntaan. Lisäsimuloinnit osoittivat, että samanaikaisten 28 muuttuvien tekijöiden kokeellinen erottaminen toisistaan vähentää transkriptomista kohinaa, mikä saattaa selittää ristiriitaisuudet muiden sosiaalisten hyönteisten työntekijöiden käyttäytymistä koskevien 29 transkriptomitutkimusten välillä. Tutkimuksemme korostaa 30 ravitsemustilan vaikutusta muurahaistyöläisten tehtävien valintaan. 31 32 33 33 34 35 36 kirjoittaja/tekijä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Geeniekspressio on vahvemmin yhteydessä käyttäytymiseen kuin 1 muurahaismiehentyöläisten ikään ja hedelmällisyyteen 2

**Esimerkki 1.3378**

C Springer Science+Business Media, LLC 2011 Johnston SL, Martin RJ (2005) Chlamydophila pneumoniae ja Mycoplasma pneumoniae: rooli astman patogeneesissä? Am J Respir Crit Care Med 172:1078-1089 Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, Stokes LN, Loesche WJ, Dewhirst FE, Paster BJ (2003) Bakteeripopulaatioiden monimuotoisuus halitoosipotilaiden ja terveiden potilaiden kielen dorsaan. J Clin Microbiol 41:558-563 Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ (1996) Erot interleukiini-8:n ja tuumorinekroositekijä-alfan pitoisuuksissa kroonista obstruktiivista keuhkosairautta tai astmaa sairastavien potilaiden indusoidussa ysköksessä. Am J Respir Crit Care Med 153:530-534 Kirby AC, Coles MC, Kaye PM (2009) Alveolaariset makrofagit kuljettavat taudinaiheuttajia keuhkojen imusolmukkeisiin. J Immunol 183:1983 Kistler A, Avila PC, Rouskin S et al (2007) Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. J Infect Dis 196:817-825 Knowles MR, Durie PR (2002) Mikä on kystinen fibroosi? N Engl J Med 347:439-442 Kobashi Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Oka M (2006) Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Respirology 11:809-813 Korting HC, Lukacs A, Braun-Falco O (1988) Mikrobifloora ja terveen ihmisen ihon haju. Hautarzt 39:564-568 Koziel H, Kim S, Reardon C, Li X, Garland R, Pinkston P, Kornfeld H (1999) Enhanced in vivo human immunodeficiency virus-1 replication in the lung of human immunodeficiency virus-infected persons with Pneumocystis carinii pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 160:

**Tulos**

Ihmisen keuhkojen mikrobiomi Ihmisen keuhkojen keuhkojen mikrobiomi Yleiskatsaus

**Esimerkki 1.3379**

Elämän varrella kohtaamme poikkeuksetta jonkinlaisia vastoinkäymisiä. Prosessi, jossa sopeudutaan myönteisesti epäsuotuisiin tapahtumiin, tunnetaan nimellä "resilienssi". Vaikka resilienssin kaksi yhteistä osatekijää, vastoinkäymiset ja positiivinen sopeutuminen, on tunnustettu, ei ole päästy yksimielisyyteen määritelmästä. Resilienssin operationalisointeja on tarkasteltu poikkileikkauskontekstissa, mutta pitkittäistutkimusta resilienssin operationalisointimenetelmistä ei ole tehty. Tässä tutkimuksessa tehdään systemaattinen katsaus Scopus- ja Web of Science -tietokantoihin, jotka kattavat ikääntymistä koskevia tutkimuksia, joissa esitetään resilienssin operatiivisia määritelmiä ikääntymistä koskevissa pitkittäistutkimuksissa. Kolmekymmentäkuusi tutkimusta täytti sisäänottokriteerit. Muut kuin akuutit tapahtumat, esimerkiksi syöpä, olivat yleisin tunnistettu vastoinkäymisten muoto ja psykologiset osatekijät, esimerkiksi masennuksen puuttuminen, yleisimmät positiivisen sopeutumisen muodot. Mukaan otetuista tutkimuksista 4 käytti psykometrisesti perusteltuja menetelmiä eli vakiintuneiden resilienssimittareiden toistuvaa antamista, 9 käytti määritelmään perustuvia menetelmiä eli resilienssikomponenttien ja -kriteerien a priori määrittelyä ja 23 käytti tietoon perustuvia menetelmiä eli tekniikoita, joilla tunnistetaan resilienttejä yksilöitä latenttien muuttujien mallien avulla. Kunkin operationalisoinnin vahvuuksien ja rajoitusten tunnustaminen on olennainen osa näiden menetelmien asianmukaista soveltamista elämänkulku- ja pitkittäistutkimukseen.

**Tulos**

Resilienssin operationalisointi pitkittäistutkimuksissa: systemaattinen katsaus metodologisiin lähestymistapoihin.

**Esimerkki 1.3380**

Interferoneja (IFN) pidetään yleisesti viruslääkkeiden vastaisina sytokiineina, mutta vastikään löydetty IFN-l4 liittyy siihen, että hepatiitti C -virusinfektiota (HCV-infektio) ei saada poistettua joko spontaanisti tai hoidon seurauksena. IFN-l4:ää voivat tuottaa vain henkilöt, jotka kantavat IFNL4-DG-alleelia (rs368234815), joka on vahvin tunnettu isäntätekijä, joka ennustaa HCV:n puhdistumista. Alkuperäinen IFNL4-DG-alleeli on afrikkalaisilla tärkein variantti ja aasialaisilla vähäisempi variantti, mikä viittaa erittäin voimakkaaseen negatiiviseen geneettiseen valintaan tälle alleelille, jonka taustalla on todennäköisesti jokin muu tartunnanaiheuttaja kuin HCV. IFN-l4 muistuttaa eniten IFN-l3:a, mutta näillä proteiineilla on vain 29 prosentin aminohappoidentiteetti, ja toisin kuin IFN-l3, IFN-l4 erittyy vain heikosti. IFN-l4 antaa kuitenkin signaalin IFN-l-reseptorikompleksin kautta ja indusoi IFN-stimuloitujen geenien ilmentymistä Janus-kinaasi-signaalinmuuntimen ja transkription aktivaattorin signaalireitin kautta. Vaikka IFNL4-DG-variantti on vahvasti yhteydessä siihen, että HCV-infektiota ei saada poistettua, HCV-infektoituneilla potilailla, jotka kantavat tätä alleelia, on alhaisemmat HCV:n RNA-tasot lähtötilanteessa ilman hoitoa. IFN-l4:n paradoksaalisten toimintojen selvittäminen, sillä IFN-l4 näyttää aiheuttavan antiviraalista aktiivisuutta, mutta heikentävän HCV:n tehokasta puhdistumista, voi antaa ratkaisevia uusia tietoja HCV-infektion immunologisesta vasteesta ja IFN:n biologiasta.

**Tulos**

IFN-l4: Interferoni-lambda-perheen paradoksaalinen uusi jäsen

**Esimerkki 1.3381**

Syndroomaattinen seuranta, mukaan lukien reseptivalvonta, tarjoaa nopean menetelmän bioterrorismin aiheuttajien ja uusien tartuntatautien varhaiseen havaitsemiseen. Sen haittapuolena on kuitenkin se, että siinä ei oteta huomioon lopullisia diagnooseja. Tässä tutkimuksessa yritimme diagnosoida taudinaiheuttajat lopullisesti polymeraasiketjureaktion (PCR) avulla välittömästi sen jälkeen, kun reseptivalvontajärjestelmä oli havainnut taudinpurkauksen. Näytteet kerättiin 50 potilaalta, joilla oli hengitystieinfektio. PCR:n avulla tunnistettiin taudinaiheuttajat, joihin kuului 14 erilaista yleistä hengitystievirusta ja Mycoplasma pneumoniae. Tartunnanaiheuttajia, kuten M. pneumoniae, hengitystieinfektiovirus (RSV), rinovirus, enterovirus ja parainfluenssavirus, havaittiin 54 prosentilla potilaista. RSV:n pikadiagnoosipakkauksen herkkyys oli 80 % ja spesifisyys 85 %. Adenoviruksen pikadiagnoosipakkauksessa ei saatu yhtään positiivista tulosta, joten herkkyyttä ei voitu laskea ja spesifisyys oli 100 %. Monia potilaita hoidettiin ylähengitystieinfektioiden vuoksi ilman, että tiettyä taudinaiheuttajaa oli diagnosoitu. Japanissa alkoi vuonna 2011 M. pneumoniae -infektion taudinpurkaus, ja tuloksemme viittaavat siihen, että tähän taudinpurkaukseen on saattanut sisältyä vääriä positiivisia tapauksia. Yhdistämällä oireyhtymäseurannan ja PCR:n pystyimme nopeasti ja tarkasti tunnistamaan taudinaiheuttajat äskettäisen hengitystieinfektiopurkauksen aikana.

**Tulos**

Reseptivalvonta ja polymeraasiketjureaktiotestaus taudinaiheuttajien tunnistamiseksi tartuntatautien puhkeamisen aikana.

**Esimerkki 1.3382**

ISG15 on interferonin stimuloima, ubikitiinin kaltainen proteiini, jolla on virusten ja bakteerien vastaista toimintaa. Tässä kartoitetaan endogeeninen in vivo ISGylome maksassa Listeria monocytogenes -infektion jälkeen yhdistämällä hiirimallit, joissa ISGylaatio on vähentynyt tai lisääntynyt, ja kvantitatiivinen proteomiikka. Menetelmämme tunnistaa 930 ISG15-kohtaa 434 proteiinissa ja havaitsee myös muutoksia isännän ubikvityylikomeissa. ISGyloidut kohteet rikastuvat proteiineihin, jotka muuttavat solun aineenvaihduntaprosesseja, mukaan lukien autofagian katabolisen ja antibakteerisen polun modulaattorit. Substraattirakenteiden laskennallinen analyysi paljastaa, että useat ISG15-modifikaatiot tapahtuvat entsyymien katalyyttisissä kohdissa tai dimerisaatiorajapinnoilla. Lopuksi osoitamme, että eläimillä ja soluilla, joilla on tehostettu ISGylaatio, on lisääntynyt perus ja infektion aiheuttama autofagia mTOR:n, WIPI2:n, AMBRA1:n ja RAB7:n modifikaation kautta. Yhdessä nämä havainnot osoittavat, että ISGylaatiolla on rooli organismin aineenvaihdunnan ajallisessa uudelleenohjelmoinnissa infektion jälkeen maksan entsyymien alaryhmän suoran modifioinnin kautta.

**Tulos**

In vivo ISGylome yhdistää ISG15:n aineenvaihduntareitteihin ja autofagiaan Listeria monocytogenes -infektion yhteydessä.

**Esimerkki 1.3383**

Taustaa. Keuhkonsiirron saaneet potilaat altistuvat usein hengitystieviruksille ja ovat erityisen alttiita vakaville komplikaatioille. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida molekyylimäärityksillä bronkoalveolaarihuuhtelunesteestä (BAL) havaitun hengitystieviruksen esiintymisen, hengitystieoireiden ja akuutin hylkimisen välistä yhteyttä aikuisilla keuhkonsiirron saaneilla henkilöillä. Menetelmät. Ylempien (nenänielun pyyhkäisy) ja alempien (BAL) hengitysteiden näytteet 77:ltä kohorttitutkimukseen osallistuneelta keuhkonsiirron saaneelta potilaalta, joille oli tehty bronkoskopia, johon liittyi BAL- ja transbronkiaalinen biopsiatutkimus, tutkittiin 17:llä eri polymeraasiketjureaktioon perustuvalla määrityksellä. Tulokset. Analysoitiin BAL-nestettä ja biopsianäytteitä 343 bronkoskopiatoimenpiteestä, jotka tehtiin 77 potilaalle. Vertailimme myös 283 tapauksen alaryhmässä kerättyjä paritettuja nenänielun ja BAL-nesteen näytteitä. Viruspositiivisuuden kokonaisprosentti oli 29,3 % ylähengitysteiden näytteissä ja 17,2 % BAL-näytteissä ( ). Havaitsimme merkitsevän yhteyden hengitystieoireiden esiintymisen ja positiivisen viruksen P ! .001 havaitsemisen välillä alempien hengitysteiden näytteissä ( ). Sitä vastoin akuutti hyljintä ei ollut yhteydessä P p ,012 virusinfektion esiintymiseen (odds ratio, 0,41; 95 %:n luottamusväli, 0,20-0,88). Keuhkojen toiminnan palautuminen oli merkittävästi hitaampaa, kun sekä akuutti hyljintä että virusinfektio olivat läsnä. Akuuttien hengitystieoireiden ja positiivisen virusnukleiinihapponäytteen välillä on ajallinen yhteys keuhkonsiirron saaneiden potilaiden BAL-nesteessä. Tarjoamme näyttöä siitä, että hengitystievirukset eivät liity akuuttiin siirteen hylkimiseen infektion akuutin vaiheen aikana. Keuhkonsiirron saaneet potilaat altistuvat hengitystieviruksille, jotka kiertävät yhteisössä ympäri vuoden [1] [2] [3] [4] [5] [6] . Yleisväestössä useimmat näistä infektioista johtavat itsestään rajoittuviin ylempien hengitysteiden sairauksiin, mutta pitkittynyt hengitystievirusinfektio ja alempien hengitysteiden komplikaatiot ovat todennäköisempiä keuhkonsiirron saaneilla. Tämä liittyy erityisiin riskitekijöihin, kuten siirteen suoraan altistumiseen ilmassa leviäville viruksille, heikentyneeseen limakalvojen puhdistumiseen, huonoon yskän- ja yskänlievän poistumiseen, huonoon

**Tulos**

Hengitystievirukset ja akuutti hylkiminen - CID

**Esimerkki 1.3384**

Tartuntatauti syntyy, kun henkilö saa tartunnan toisesta henkilöstä tai eläimestä peräisin olevasta taudinaiheuttajasta. Se on ongelma, joka aiheuttaa haittaa sekä yksilö- että makrotasolla. Korean tautienvalvontakeskus (KCDC) ylläpitää valvontajärjestelmää tartuntatautien tartuntojen minimoimiseksi. Tässä järjestelmässä on kuitenkin vaikea toimia välittömästi tartuntatautien torjumiseksi puuttuvien ja viivästyneiden ilmoitusten vuoksi. Lisäksi tartuntatautien suuntauksia ei tunneta, joten ennustaminen ei ole helppoa. Tässä tutkimuksessa ennustetaan tartuntatauteja optimoimalla syväoppimisalgoritmien parametreja ja ottamalla samalla huomioon suuret tiedot, mukaan lukien sosiaalisen median tiedot. Syvän neuroverkon (DNN) ja pitkän ja lyhyen aikavälin muistin (LSTM) oppimismallien suorituskykyä verrattiin autoregressiiviseen integroituun liukuvaan keskiarvoon (ARIMA), kun ennustettiin kolmea tartuntatautia viikon päähän tulevaisuuteen. Tulokset osoittavat, että DNN- ja LSTM-mallit toimivat paremmin kuin ARIMA. Kun ennustettiin vesirokkoa, kymmenen parasta DNN- ja LSTM-mallia paransivat keskimääräistä suorituskykyä 24 prosenttia ja 19 prosenttia. DNN-malli toimi vakaasti ja LSTM-malli oli tarkempi, kun tartuntatauti levisi. Uskomme, että tämän tutkimuksen mallit voivat auttaa poistamaan nykyisten seurantajärjestelmien raportointiviiveet ja siten minimoimaan yhteiskunnalle aiheutuvat kustannukset.

**Tulos**

Tartuntatautien ennustaminen syväoppimisen ja big datan avulla

**Esimerkki 1.3385**

Soluviljelyyn perustuvat tuotantomenetelmät voivat auttaa vastaamaan kausi-influenssarokotteiden kasvavaan kysyntään ja kehittämään tuotannon joustavuutta, jota tarvitaan influenssapandemioiden torjumiseksi. MDCK-33016PF-soluja käytetään solupohjaisen kausi-influenssarokotteen (Optaflu Ò ) kasvattamiseen, mutta kuten useimmat jatkuvatoimiset solulinjat, ne voivat kasvaa immuunipuutteisissa hiirissä ja tuottaa kasvaimia. Sen vuoksi on tärkeää, että rokotteeseen ei jää solujäänteitä, että solulysaatit tai DNA eivät ole onkogeenisiä ja että solualusta ei sisällä onkogeenisiä viruksia tai onkogeenistä DNA:ta. Useat tarpeettomat prosessit varmistavat MDCK-33016PF-soluissa tuotettujen influenssarokotteiden turvallisuuden. Rokoteannoksessa olevan solujäännöksen todennäköisyys on noin 1:10 34 . MDCK-DNA:n jäännöspitoisuus on 10 ng annosta kohti, ja influenssaviruksen inaktivoimiseen käytetty ß-propiolaktoni johtaa havaittavan DNA:n vähenemiseen alle 200 emäspariin (bp). Degeneratiivinen PCR ja spesifinen PCR vahvistavat onkogeenisten virusten poissulkemisen. Valmistusprosessin kyky poistaa ja inaktivoida viruksia on validoitu. Päätelmämme on, että kausi-influenssarokotteen valmistukseen MDCK-33016PF-soluilla liittyvät teoreettiset riskit pienenevät tasolle, joka on käytännössä nolla, koska valmistuksessa käytetään useita, toisiinsa verrannollisia prosesseja.

**Tulos**

MDCK-solujen turvallisuuden validointi soluperäisen influenssarokotteen tuotannon substraattina.

**Esimerkki 1.3386**

Kollageeni on yksi ihmiskehon runsaimmista ja tärkeimmistä proteiineista. Ihmisen kollageeni tyyppi III (hCOL3A1) kuuluu fibrillejä muodostaviin kollageeneihin, ja se on laajalti levinnyt venyvään sidekudokseen, kuten ihoon, sisäelimiin tai verisuonistoon. Sillä on keskeinen rooli haavan paranemisessa, kollageenifibrillogeneesissä ja ihmisen normaalissa sydän- ja verisuonikehityksessä. Varautuneita jäämiä pidetään hCOL3A1:n tärkeänä ominaisuutena erityisesti kollageenin sitoutumisen ja tunnistamisen kannalta. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että hCOL3A1:n kolmoiskierrefragmentti Gly489-Gly510 sisälsi useita varattuja jäämiä sekä edustavia Glu-Lys-Gly- ja Glu-Arg-Gly-varattuja kolmoiskierteitä. Ratkaisimme tämän uuden fragmentin kiderakenteen 1,50 Å:n korkeaan resoluutioon ja tunnistimme tämän uuden kolmoiskierteisen alueen joitakin tärkeitä konformaatioita, mukaan lukien vahvat vetysidokset ketjujen välisissä ja kierteiden välisissä vuorovaikutuksissa kolmoiskierteen ilmeisen joustavan taipumisen lisäksi. Havaitsimme myös, että synteettiset kollageenipeptidit tämän alueen ympärillä osoittivat voimakasta toimintaa integriinivälitteisen peptidi-kalvovuorovaikutuksen kautta. Tämän jälkeen kehitimme menetelmän, jolla tuotetaan rekombinanttiproteiini, joka koostuu 16 tandemtoistosta hCOL3A1:n kolmoiskierrefragmentista ja jolla on voimakas aktiivisuus ilman sytotoksisuutta. Nämä tulokset tarjoavat vahvan perustan ihmisen kollageeni tyyppi III:n toiminnallisille jatkotutkimuksille, ja tässä tutkimuksessa kehitettyä menetelmää voidaan soveltaa tuottamaan hCOL3A1:stä peräisin olevia proteiineja tai muita tandemtoisteproteiineja, joilla on kalvoadheesiotoimintaa.

**Tulos**

Ihmisen kollageeni tyyppi III:n kolmoiskierteisen alueen, jolla on voimakas solujen tarttumisaktiivisuus, karakterisointi korkean resoluution kiderakenneanalyysin avulla.

**Esimerkki 1.3387**

Taustaa: Kanadan kansanterveysjärjestelmiä on uudistettu merkittävästi viime vuosikymmenen aikana vastauksena kansanterveyteen kohdistuviin uhkiin, kuten vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään. Tutkimusta siitä, miten kansanterveyspolitiikkaa on toteutettu tai mikä on vaikuttanut sen toteuttamiseen, on vain vähän. Tässä asiakirjassa tarkastellaan politiikan täytäntöönpanoa kahdessa esimerkillisessä kansanterveysohjelmassa - kroonisten sairauksien ehkäisyssä ja sukupuoliteitse tarttuvien infektioiden ehkäisyssä - Kanadan Ontariossa. Siinä tarkastellaan julkisen terveydenhuollon palveluntarjoajien, johtajien ja ylimmän johdon näkökulmia Ontarion vuoden 2008 kansanterveysstandardien täytäntöönpanoprosessiin ja täytäntöönpanoon vaikuttavia tekijöitä. Menetelmät: Mukaan otettiin julkisen terveydenhuollon henkilöstöä kuudesta terveydenhuoltoyksiköstä, jotka edustivat maaseutua, syrjäseutuja, suuria ja pieniä kaupunkeja. Toteutimme 21 fokusryhmää ja 18 haastattelua vuosina 2010 (johtajien ja henkilöstön fokusryhmät) ja 2011 (ylimmän johdon haastattelut), joihin osallistui 133 henkilöä. Tutkimusavustajat koodasivat pöytäkirjat ja tutkijat tarkistivat ne; tutkimusryhmä keskusteli ja ratkaisi ristiriitaisuudet. Näkökulmien laaja-alaisuuden edistämiseksi useat ryhmän jäsenet auttoivat tulosten tulkinnassa. Tutkimuksessa käytettiin integroitua tietämyksen kääntämistä koskevaa lähestymistapaa, mikä näkyy siinä, että tutkimusryhmään osallistui tutkijoita sekä päätöksentekijöitä ja että he olivat mukana kirjoittajina. Tulokset: Etulinjan palveluntarjoajat eivät usein olleet tietoisia uusista toimintalinjoista, mutta johtajat ja ylin johto ottivat ne huomioon toiminta- ja ohjelmasuunnittelussa. Jotkut osallistujat olivat mukana toimintalinjojen kehittämisessä tai antoivat palautetta ennen niiden käyttöönottoa. Käyttöönottoon vaikuttivat monet tekijät, jotka olivat linjassa Greenhalghin ja kollegoiden empiirisesti perustuvan Innovaatioiden diffuusio palveluorganisaatioissa -viitekehyksen kanssa. Tekijät ja niihin liittyvät osatekijät, jotka liittyivät selvimmin OPHS-politiikan täytäntöönpanoon, olivat seuraavat: itse innovaation ominaisuudet, yksilöiden omaksuminen, diffuusio ja levittäminen, ulkoinen kontekstiorganisaatioverkostot ja yhteistyö, sisäinen konteksti-toteutusprosessit ja rutinoituminen sekä yhteydet suunnittelu- ja täytäntöönpanovaiheessa. Päätelmät: Useat tekijät vaikuttivat kansanterveyspolitiikan täytäntöönpanoon. Tulokset antavat empiiristä tukea Greenhalghin ja muiden viitekehyksen osatekijöille ja viittaavat kahteen muuhun osatekijään, jotka ovat ulkoisen organisatorisen yhteistyön ja kumppanuuksien sekä suunnitteluprosessien rooli täytäntöönpanoon vaikuttavina tekijöinä. Nämä ovat tärkeitä tekijöitä, jotka hallitusten ja kansanterveysorganisaatioiden on otettava huomioon edistettäessä uusia tai tarkistettuja kansanterveyspolitiikkoja, kun ne kehittyvät ajan myötä. Onnistunut politiikan täytäntöönpanoprosessi Ontariossa on auttanut kansanterveyttä siirtymään kohti uutta visiota.

**Tulos**

Kohti uutta visiota: kansanterveyspoliittisen toimenpiteen toteuttaminen

**Esimerkki 1.3388**

Uusi koronavirustauti ilmoitettiin ensimmäisen kerran Wuhanissa, Kiinassa joulukuussa 2019, ja se on nyt pandemia kaikkialla maailmassa. Aiemmassa tutkimuksessa on raportoitu useita COVID-19-tapauksia, joissa on ollut sidekalvotulehdus. COVID-19:ään liittyvien silmäoireiden ja -sairauksien täydellinen profilointi puuttuu kuitenkin edelleen. Tavoitteenamme on tutkia COVID-19-potilaiden silmäoireita ja kliinisiä ominaisuuksia. Menetelmät: Yhteensä viisisataa kolmekymmentäneljä potilasta rekrytoitiin Mobile Cabin Hospitalista ja Tongji Hospitalista. Keräsimme kyselylomakkeista ja sähköisistä sairauskertomuksista tietoja demografisista ominaisuuksista, altistumishistoriasta, silmäoireista, systeemisistä liitännäisoireista, silmätippalääkityksestä, silmänsuojista, radiologisista löydöksistä ja SARS-CoV-2:n havaitsemisesta nenänielun pyyhkäisynäytteistä RT-PCR:llä.

**Tulos**

COVID-19-taudin 534 tapauksen silmäoireet ja kliiniset ominaisuudet Kiinassa: Kemiallinen sairaus: poikkileikkaustutkimus

**Esimerkki 1.3389**

Vuoden 2019 uuden koronavirustartunnan viedyt tapaukset, jotka vahvistettiin Kiinan ulkopuolella, tarjoavat mahdollisuuden arvioida kumulatiivista ilmaantuvuutta ja vahvistetun tapauksen kuolemanriskiä (cCFR) Manner-Kiinassa. Tieto cCFR:stä on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan luonnehtia COVID-19:n vakavuutta ja ymmärtää sen pandemiapotentiaalia epidemian alkuvaiheessa. Tässä tutkimuksessa käytettiin ilmaantuvuuden eksponentiaalista kasvuvauhtia, ja siinä arvioitiin tilastollisesti cCFR ja perusmonistumisluku - yksittäisen primaaritapauksen aiheuttamien sekundaaritapausten keskimääräinen lukumäärä naiivissa väestössä. Mallinsimme epidemian kasvua joko yhdestä indeksitapauksesta, jossa sairaus alkoi 8. joulukuuta 2019 (skenaario 1), tai käyttämällä yhdessä muiden parametrien kanssa sovitettua kasvuvauhtia (skenaario 2), joka perustui 24. tammikuuta 2020 mennessä raportoitujen 20 viedyn tapauksen tietoihin. Kumulatiivinen ilmaantuvuus Kiinassa 24. tammikuuta mennessä arvioitiin 6924 tapaukseksi (95 prosentin luottamusväli [CI]: 4885, 9211) ja 19 289 tapaukseksi (95 prosentin CI: 10 901, 30 158). Viimeisimmät arvioidut cCFR-arvot olivat 5,3 prosenttia (95 prosentin CI: 3,5 %, 7,5 %) skenaariossa 1 ja 8,4 prosenttia (95 prosentin CI: 5,3 %, 12,3 %) skenaariossa 2. Peruslisääntymisluvun arvioitiin olevan 2,1 (95 prosentin CI: 2,0, 2,2) ja 3,2 (95 prosentin CI: 2,7, 3,7) skenaarioissa 1 ja 2. Näiden tulosten perusteella väitimme, että nykyisellä COVID-19-epidemialla on huomattava potentiaali aiheuttaa pandemia. Ehdotettu lähestymistapa tarjoaa tietoa varhaisesta riskinarvioinnista julkisesti saatavilla olevien tietojen avulla.

**Tulos**

Kliininen lääketiede Uuden koronavirusinfektion (COVID-19) aiheuttaman kuoleman riskin reaaliaikainen arviointi: Vietyjen tapausten perusteella tehty päätelmä

**Esimerkki 1.3390**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) pandemia osoitti, että eläinten koronavirusten zoonoottinen siirtyminen ihmisiin on merkittävä uhka kansanterveydelle, ja se edellyttää seurantaa ja vastatoimien kehittämistä. SARS-CoV:n piikkiproteiinia (S-proteiini) pilkkovien ja aktivoivien isäntäsolun proteaasien aktiivisuus on olennainen tekijä viruksen infektiivisyydelle, ja se on toimenpidekohde. Osallistuvien proteaasien identiteetti on kuitenkin ollut epäselvä. Pioneeritutkimuksissa tunnistettiin katekpiinejä ja tyypin II transmembraanisia seriiniproteaaseja SARS-CoV:n soluaktivaattoreiksi ja osoitettiin, että useat uudet virukset saattavat käyttää näitä entsyymejä hyväkseen edistääkseen leviämistään. Seuraavassa tarkastelemme proteolyyttisiä järjestelmiä, joita SARS-CoV käyttää S-proteiinin aktivoimiseen, keskustelemme niiden osuudesta viruksen leviämiseen isännässä ja hahmotamme näihin entsyymeihin kohdistuvia viruksenvastaisia strategioita. Tämä artikkeli on osa Antiviral Research -lehden kutsuartikkelisarjaa "From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses".

**Tulos**

SARS-koronaviruksen piikkiproteiinin proteolyyttinen aktivointi: Leikkaavat entsyymit viruslääketieteellisen tutkimuksen kärjessä.

**Esimerkki 1.3391**

Taustaa: Sekä hengitystieinfektiovirus (RSV) että ihmisen metapneumovirus (hMPV) ovat tärkeitä viruspatogeeneja, jotka aiheuttavat hengitystieinfektioita (RTI) lapsiväestössä. RSV- ja hMPV-infektioiden kliiniset oireet ovat kuitenkin samankaltaisia. Sen vuoksi tarvitaan luotettava ja nopea diagnostinen väline diagnostiikan suorittamiseksi. Menetelmät: Tämän tutkimuksen tavoitteena on optimoida RTI-diagnoosin tehokkuus ja luoda nopea ja kehittynyt menetelmä RSV:n ja hMPV:n samanaikaiseen havaitsemiseen potilaiden nenänielun aspiraattinäytteistä. Suunnittelimme yksivaiheisen triplex-reaaliaikaisen RT-PCR-protokollan (qRT-PCR), jossa käytetään TaqMan-koettimia RSV:n ja hMPV:n havaitsemiseksi. RSV:n nukleoproteiinigeenin ja hMPV:n fuusiogeenin sisältävät plasmidikloonit määritettiin vertailustandardeiksi. Käytimme 86 tunnetun pediatrisen RTI-potilaan virusviljelyn supernatanttia testataksemme määrityksemme spesifisyyttä ja herkkyyttä. Sen jälkeen käytimme yhteensä 222 nenänielun aspiraattinäytettä, jotka saatiin hengitystieoireiden vuoksi sairaalahoitoon joutuneilta pediatrisilta potilailta, määrityksemme arvioimiseksi. Tulokset: Yksivaiheinen kolmivaiheinen qRT-PCR-määrityksemme osoitti 100 prosentin herkkyyttä ja spesifisyyttä RSV:n ja hMPV:n testaamisessa 86 tunnetun virusviljelyn supernatantissa, erinomaisen lineaarisuuden (R 2 > 0,99) ja luotettavan toistettavuuden (CV alle 1,04 %). Tämän määrityksen dynaaminen alue on laaja 10 2 -10 9 kopiota/reaktio (toteamisraja; LOD = 100 kopiota/reaktio). Kliinistä arviointia varten otettiin mukaan yhteensä 222 potilasta, jotka olivat joutuneet sairaalaan hengitystieoireiden vuoksi. Näissä näytteissä qRT-PCR-määrityksemme havaitsi 68 RSV-positiivista ja 18 hMPV-positiivista tapausta. Standardivirusviljelyssä havaittiin kuitenkin vain 8 RSV-positiivista tapausta ja 0 hMPV-tapausta. Tämän parannetun triplex qRT-PCR-määrityksen perusteella havaitsimme, että RSV-infektio liittyi vakavaan rintakehän röntgenkuvauksessa havaittuun tulehdukseen ja keuhkokuumeeseen, joita ei ollut aiemmin havaittu. Yhteenvetona voidaan todeta, että olemme kehittäneet erittäin spesifisen ja herkän yksivaiheisen triplex qRT-PCR-määrityksen, jolla voidaan havaita samanaikaisesti hMPV ja RSV. Tämä määritys tarjoaa arvokkaan välineen rutiinidiagnostiikkaan.

**Tulos**

Hengitystieoireyhtymäviruksen ja ihmisen metapneumoviruksen samanaikainen toteaminen yhden vaiheen multiplex-reaaliaikaisella RT-PCR:llä potilailla, joilla on hengitystieoireita.

**Esimerkki 1.3392**

Angiotensiinikonvertaasientsyymigeenin (ACE) polymorfismin on raportoitu olevan yhteydessä iskeemiseen sydänsairauteen, hypertrofiseen kardiomyopatiaan ja idiopaattiseen laajentuneeseen kardiomyopatiaan. Tässä tutkimuksessa selvitimme Kawasakin taudin ja ACE-geenin insertio-/deleetio-polymorfismin välistä yhteyttä. Tutkimukseen osallistui 55 Kawasakin tautia sairastavaa potilasta ja 43 tervettä lasta. ACE:n genotyyppi arvioitiin kunkin koehenkilön DNA-fragmenteista polymeraasiketjureaktion (PCR) avulla. ACE:n genotyyppien (DD, ID, II) esiintyvyys oli 12,7 %, 60,0 % ja 27,3 % Kawasaki-ryhmässä ja 41,9 %, 30,2 % ja 27,9 % kontrolliryhmässä, mikä osoittaa, että DD-genotyypin esiintyvyys oli alhainen ja ID-genotyypin esiintyvyys korkea Kawasaki-potilaiden keskuudessa (p<0,01). Verrattaessa alleelien (I, D) frekvenssejä I-alleeli oli yleisempi Kawasaki-ryhmässä kuin kontrolliryhmässä (57,3 % vs. 43,0 %, p<0,05). Kawasaki-ryhmässä sekä genotyyppi- että alleelifrekvenssit eivät eronneet tilastollisesti niiden välillä, joilla oli sepelvaltimoiden laajentumia, ja niiden välillä, joilla niitä ei ollut. ACE-geenin I/D-polymorfismin uskotaan liittyvän Kawasakin tautiin mutta ei sepelvaltimoiden laajentumien kehittymiseen.

**Tulos**

Osoite kirjeenvaihtoa varten Angiotensiinikonvertaasientsyymigeenin insertio-/deleetio-polymorfismi Kawasakin taudissa.

**Esimerkki 1.3393**

Korkea suolan saanti on yhdistetty kroonisen munuaissairauden (CKD) ja verenpainetaudin kehittymiseen. Alkuvaiheessa CKD:n oireet eivät yleensä ole ilmeisiä, varsinkaan ne, jotka syntyvät "hiljaisesti" normotensiivisillä henkilöillä, joten tarvitaan jonkinlaista virtsan biomarkkeria, jolla voidaan havaita vaurio varhaisessa vaiheessa. Koska perinteiset munuaisten biomarkkerit, kuten seerumin kreatiniini, ovat epäherkkiä, on vaikea havaita korkean suolapitoisuuden aiheuttamaa munuaisvauriota erityisesti normotensiivisillä henkilöillä. Viime aikoina on tunnistettu useita uusia biomarkkereita, jotka osoittavat munuaistubulusten epiteelin vaurioitumista, kuten neutrofiiligeelatinaasi-assosioitunut lipokaliini (NGAL) ja munuaisvauriomolekyyli-1 (Kim-1). Aiemmin löysimme uuden munuaisten biomarkkerin, virtsan vaniini-1:n, useissa eläinmalleissa, joissa oli munuaistubulusvaurio. Tutkimuksia runsaasti suolaa sisältävään ruokavalioon liittyvän CKD:n etenemisen varhaisista biomarkkereista on kuitenkin vähän. Tässä katsauksessa esitellään joitakin uusia näkemyksiä näistä uusista CKD:n biomarkkereista normotensiivisillä ja hypertensiivisillä henkilöillä, jotka saavat runsaasti suolaa. Mielenkiintoista on, että viimeaikaiset raporttimme, joissa käytimme spontaanisti hypertensiivisiä rottia (SHR) ja normotensiivisiä Wistar-Kyoto-rotteja (WKY), joita ruokittiin runsaasti suolaa sisältävällä ruokavaliolla, osoittivat, että virtsan vaniini-1 ja NGAL ovat varhaisempia munuaisten tubulaarivaurion biomarkkereita SHR:ssä ja WKY:ssä, kun taas virtsan Kim-1 on käyttökelpoinen vain suolasta johtuvan munuaisvaurion biomarkkerina SHR:ssä. Näiden tulosten selvittämiseksi tarvitaan kliinisiä tutkimuksia.

**Tulos**

Molekulaaritieteiden biomarkkerit kroonisen munuaissairauden ja korkean suolan saannin välillä

**Esimerkki 1.3394**

Autoreaktiivisten T-solujen aktivoituminen on välttämätön mutta ei riittävä vaihe T-soluvälitteisen autoimmuniteetin kehittymisessä. Autoreaktiiviset T-solut voidaan aktivoida virus- ja bakteeripeptideillä, jotka täyttävät MHC-molekyylin sitoutumisen ja T-solureseptorin tunnistamisen rakenteelliset vaatimukset. MHC-luokan 11 molekyylin sitoutumismotiivien degeneroituneen luonteen ja T-solureseptorin tunnistamisen tietynlaisen joustavuuden vuoksi tällaisten mikrobipeptidien on havaittu eroavan primäärisekvenssiltään varsin paljon jäljittelemästään itsestään peräisin olevasta peptidistä.

**Tulos**

Autoreaktiivisten T-solujen aktivoituminen ihmisen patogeenien peptideillä

**Esimerkki 1.3395**

Uuden koronavirustartunnan (COVID-19) kliinisiä ominaisuuksia on kuvattu lukuisissa tutkimuksissa, mutta tulokset ovat vaihdelleet. Tavoitteenamme oli tehdä järjestelmällinen katsaus tieteelliseen kirjallisuuteen ja koota yhteen kriittiset tiedot COVID-19:n kliinisistä piirteistä sen ensimmäisestä puhkeamisesta pandemiaan. Useista tietokannoista etsittiin systemaattisin hakukeinoin retrospektiivisiä havainnointitutkimuksia, jotka sisälsivät COVID-19:n kliinisiä ominaisuuksia. Kaksi arvioijaa arvioi itsenäisesti vaatimukset täyttävät julkaisut. COVID-19:n kliinisiä ominaisuuksia koskevat tiedot poimittiin ja analysoitiin. TULOKSET - Mukaan otettiin kaksi retrospektiivistä tutkimusta, jotka osoittivat COVID-19:n kliiniset ominaisuudet. Yhteensä 3470 COVID-19-potilasta syntetisoitiin lopulliseen analyysiin puolueettomasti. Yleisin oire oli kuume (2878 [83,0 %]), ja 63,4 %:lla potilaista oli kuume alkuoireena. 2866 tapauksesta 2528:lla [88,2 %:lla] oli epänormaali keuhkolöydös rintakehän tietokonetomografiassa. Laboratoriolöydökset osoittivat, että 1498 [62,8 %] 2387 tapauksesta oli lymfopeniaa, ja 1354 [64,8 %] 2091 tapauksesta oli kohonnut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) taso. Yhteensä 185 [11,5 %] potilasta otettiin teho-osastolle, ja kokonaiskuolleisuusaste (CFR) oli 3,7 %. Verrattuna Hubein ulkopuolelta, Kiinasta, tuleviin potilaisiin, Hubeista tulevilla potilailla oli huomattavasti korkeampi teho-osastolle pääsyn osuus (21,9 % vs. 2,5 %, p<0,001). Myös COVID-19:n aiheuttama CFR oli merkittävästi korkeampi Hubeissa kuin muualta kuin Hubeista tulleilla (10,4 % vs. 0,6 %, p<0,001). Tässä laajassa potilaisiin perustuvassa järjestelmällisessä katsauksessa esitetään COVID-19:n tarkempi profilointi sen puhkeamisesta nykyiseen pandemiaan. COVID-19:n dynaamista kehitystä on luonnehdittava tulevissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Coronavirtataudin kliiniset ominaisuudet 2019 (COVID-19): Päivitetty systemaattinen katsaus

**Esimerkki 1.3396**

Taustaa: Mutta sitä, vähentääkö noudattaminen sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä kuolemantapauksia yhteisössä, ei ole tutkittu yhtä perusteellisesti. Tässä tutkimuksessa arvioidaan verenpainelääkkeiden noudattamisen ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden (sepelvaltimotauti ja aivohalvaus) välistä yhteyttä perusterveydenhuoltoympäristössä. Menetelmät: Hongkongin koko alueen kattavasta tietokannasta otettiin mukaan kaikki potilaat, joille määrättiin ensimmäisen kerran verenpainelääkettä vuosina 2001-2005 julkisella terveydenhuoltosektorilla. Kaikkia potilaita seurattiin viiden vuoden ajan, ja heidät luokiteltiin verenpainelääkkeiden huonoon (PDC-päivien osuus b 40 %), keskinkertaiseen (40-79 %) ja hyvään (≥ 80 %) noudattamiseen. Verenpainelääkkeisiin sitoutumisen ja kardiovaskulaarikuolleisuuden välistä yhteyttä arvioitiin Coxin suhteellisten vaaramallien avulla. Tulokset: Kaikkiaan 218 047:stä potilaasta 3825 potilasta (1,75 %) kuoli sydän- ja verisuonitautiin viiden vuoden kuluessa siitä, kun he olivat saaneet ensimmäisen kerran verenpainelääkettä. Niiden potilaiden osuudet, joilla oli huono, keskinkertainen ja hyvä lääkehoitomyöntyvyys, olivat 32,9 %, 12,1 % ja 55,0 %. Korkeampi lääkkeiden noudattaminen PDC 40-79 % (HR = 0,46, 95 % C.I. 0,41-0,52, p b 0,001) ja ≥ 80 % (HR = 0,91, 95 % C.I. 0,85-0,98, p = 0,012) liittyi merkitsevästi harvemmin kuolleisuuteen kuin huonon lääkkeiden noudattamisen (PDC0,040) ryhmä. Päätelmät: Verenpainelääkkeiden parempi noudattaminen oli yhteydessä pienempään kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Tämä korostaa tarvetta edistää hoitoon sitoutumista strategioilla, jotka ovat osoittautuneet tehokkaiksi kliinisissä tilanteissa.

**Tulos**

Lääkehoitoon sitoutuminen ja sepelvaltimotauti- ja aivohalvauskuolleisuus 218 047 potilaalla, joille on äskettäin määrätty verenpainelääkitys: Viiden vuoden kohorttitutkimus

**Esimerkki 1.3397**

Yksilöpohjaisia epidemiologisia malleja käytetään tutkimaan kansanterveydellisten interventioiden ja yksilön käyttäytymisen muutosten vaikutuksia tartuntatautien dynamiikkaan [1] . Yksityiskohtainen kuvaus yksilöpohjaisesta mallista, jota käytettiin tässä tutkimuksessa esiintyneiden tautipesäkkeiden simuloinnissa, on esitetty [2] . Yksilöpohjainen malli koostuu dynaamisesta sosiaalisesta kontaktiverkostosta ja taudinsiirtomallista. Sosiaalisten kontaktien verkosto, joka on tietyn maantieteellisen alueen synteettinen esitys, luodaan käyttämällä Yhdysvaltojen väestönlaskentatietoja. Taustalla olevan verkon rakenne on tärkeä, koska agenttien välinen vuorovaikutus vaikuttaa siihen, miten tauti leviää epidemiasimulaatioiden aikana. Tässä alustavassa tutkimuksessa ei tutkita yksilön käyttäytymisen muutoksia eikä interventiostrategioita. Myöhemmissä tutkimuksissa, joissa pyritään ymmärtämään paremmin tiettyjen interventiostrategioiden vaikutuksia, ennustetaan kuitenkin taudin dynamiikkaa, kun taudinpurkauksen leviämisen hillitsemiseksi on otettu käyttöön tehokkaita toimenpiteitä. Dynaamisen sosiaalisen kontaktiverkoston rakentaminen edellyttää kahta vaihetta. Vaiheessa 1 luodaan synteettinen populaatio. Synteettisen populaation yksilöt merkitään realistisiin demografisiin tietoihin säilyttäen samalla alkuperäisten tietokokonaisuuksien luottamuksellisuus. Kukin yksilö määritetään kotitalouteen käyttämällä päätöspuuta, joka perustuu SF3- ja PUMA- (Public Use Microdata Area) väestölaskentatiedostoista saatuihin demografisiin tietoihin (kuten kotitalouden henkilömäärä, lasten lukumäärä jne.). Kotitaloudet sijoitetaan realistisille maantieteellisille alueille. Synteettinen väestö on tilastollisesti identtinen korttelitasolla aggregoidun väestönlaskennan kanssa. Lisätietoja on saatavilla [3], [4] ja [5]. Vaiheessa 2 kullekin kotitaloudelle annetaan päivittäinen toimintaluettelo, jonka kesto on määritelty (alkamis- ja päättymisajat) ja joka perustuu useiden tuhansien toiminta- tai ajankäyttökyselyyn saatuihin vastauksiin. Toimintamallit, jotka vaihtelevat alueittain ottaen huomioon esimerkiksi väestön maantieteellisen sijainnin ja ikärakenteen, luodaan kansallisten tilastojen perusteella.

**Tulos**

Simulaatio-optimoinnin lähestymistapa epidemiaennusteisiin, jotka tukevat tietoa yksilöpohjaisesta mallista.

**Esimerkki 1.3398**

Taustaa: SARS-CoV-2-nukleiinihapon osoittamisen väärät negatiiviset tulokset ovat uhka sekä COVID-19-potilaille että hoitohenkilökunnalle. Tavoite: Kehittää monimuuttujamalleja, joiden avulla määritetään kliiniset ominaisuudet, jotka vaikuttavat SARS-CoV-2-nukleiinihapon osoittamisen vääriin negatiivisiin tuloksiin, ja käyttää niitä väärien negatiivisten tulosten sekä positiivisten testien aikaikkunoiden ennustamiseen. Suunnittelu: Retrospektiivinen kohorttitutkimus (Tongji-sairaalan eettinen numero Mittaukset: Kerättiin kliiniset tiedot CT-kuvantamisraporteista, veren rutiinitesteistä ja kliinisistä oireista. Monimuuttujaista logistista regressiota käytettiin selittämään ja ennustamaan SARS-CoV-2:n havaitsemisen vääriä negatiivisia testituloksia. Monimuuttujaista nopeutettua epäonnistumismallia käytettiin analysoimaan ja ennustamaan viivästyneitä aikaikkunoita positiivisen testin tekemiselle. Tulokset: COVID-19-diagnoosin saaneista 1324 avohoitopotilaasta 633 potilasta testattiin positiivisesti ensimmäisessä SARS-CoV-2-nukleiinihappotestissä (47,8 %), ja heidän keski-ikänsä oli 51 vuotta (SD=14,9); loput, joiden keski-ikä oli 47 vuotta (SD=15,4), testattiin negatiivisesti ensimmäisessä testissä. CT-kuvantamisraportissa esiintyvä "maasälvän peittävyys" liittyi pienempään väärien negatiivisten tulosten todennäköisyyteen (aOR, 0,56) ja lyhensi positiivisen testin aikaikkunan pituutta 26 %:lla. "Konsolidaatio" oli yhteydessä korkeampaan väärien negatiivisten tulosten todennäköisyyteen (aOR, 1,57) ja pidensi positiivisen tuloksen toteamisen aikaikkunan pituutta 44 prosentilla. Veren rutiinitesteissä basofiilit (aOR, 1,28) ja eosinofiilit (aOR, 1,29) liittyivät suurempaan väärien negatiivisten tulosten todennäköisyyteen, ja niiden havaittiin pidentävän positiivisen testin aikaikkunaa 23 % ja 41 %. Myös ikä ja sukupuoli vaikuttivat merkittävästi. Rajoitukset: Tiedot tuotettiin suuressa yhden keskuksen tutkimuksessa. COVID-19-potilaiden SARS-CoV-2:n toteamisen testaustulos ja positiivisen havaitsemisen aikaikkuna liittyivät CT-kuvantamistuloksiin, veren rutiinikokeisiin ja kliinisiin oireisiin. CT-kuvantamisraporttien, veren rutiinitutkimusten ja kliinisten oireiden merkityksellisten tietojen huomioon ottaminen auttoi vähentämään vääriä negatiivisia testituloksia. Ennustava AFT-malli, jonka uskomme olevan yksi ensimmäisistä tilastollisista malleista SARS-CoV-2:n havaitsemisen aikaikkunan ennustamiseksi, voisi auttaa lääkäreitä parantamaan diagnoosin tarkkuutta ja tehokkuutta ja siten optimoida nukleiinihappojen havaitsemisen ajoituksen ja lievittää nukleiinihappojen havaitsemispakkausten puutetta kaikkialla maailmassa. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

COVID-19-potilaiden väärien negatiivisten tulosten analysointi ja ennustaminen SARS-CoV-2:n osoittamiseksi nielunäytteestä otetulla nielunäytteellä: A Retrospektiivinen tutkimus Running Title: SARS-CoV-2:n toteamisessa saatujen väärien negatiivisten tulosten ennustaminen.

**Esimerkki 1.3399**

Suurten virusvektorimäärien tuottaminen on ratkaisevan tärkeää geeniterapian onnistumiselle kliinisessä käytössä. Herpes simplex -virus-1 (HSV-1) -vektoreiden suurempia tittereitä tarvitaan sekä terapeuttista käyttöä varten että kliinisen luokan adenoassosioituneen viruksen (AAV) vektoreiden valmistuksessa. HSV-1:n saanto lisääntyi, kun ihmisen primaarisia fibroblasteja käsiteltiin tulehduskipulääkkeillä, kuten deksametasonilla tai valproiinihapolla. Etsiessämme yhdisteitä, jotka lisäisivät HSV-1:n saantoa, tutkimme toista tulehdusta ehkäisevää yhdistettä, aurintrikarboksyylihappoa (ATA). Vaikka ATA:lla on aiemmin osoitettu olevan antiviraalisia vaikutuksia, havaitsimme, että ATA:n pienet (mikromolaariset) pitoisuudet lisäsivät HSV-1-vektorin tuotantotuotosta. Tuloksillamme, jotka osoittavat ATA:n käytön HSV-1-tiitterien nostamiseksi, on merkittäviä vaikutuksia tiettyjen HSV-1-vektoreiden sekä rekombinanttien AAV-vektoreiden tuotantoon.

**Tulos**

Aurintrikarboksyylihappo lisää HSV-1-vektoreiden tuottoa.

**Esimerkki 1.3400**

Uusi koronavirus (vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus [SARS-CoV]) on tunnistettu vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän aiheuttajaksi. Koska tauti on erittäin tarttuva ja akuutti, on kiireellisesti kehitettävä diagnostisia testejä, joilla voidaan havaita SARS-CoV-infektio. Analysoitiin yhteensä 81 seerumia, joista 67 oli peräisin toipuvilta potilailta ja seitsemän paria kahdesta infektion ajankohdasta, ja kaikki osoittivat immunoreaktiivisuutta nukleokapsidiproteiinia (N) kohtaan. Joidenkin potilaiden seerumissa havaittiin immunoreaktiivisuutta myös U274-proteiinille (59:ssä 81:stä [73 %]), joka on SARS-CoV:n ainutlaatuinen proteiini. Lisäksi kaikki toipilasvaiheen seerumit osoittivat immunoreaktiivisuutta piikkiproteiinille (S), kun ne analysoitiin immunofluoresenssimenetelmällä, jossa käytettiin nisäkässoluja, jotka ilmentävät stabiilisti S:ää. Akuutin vaiheen näytteet (2-9 päivää sairauden alkamisesta) eivät kuitenkaan reagoineet S:n kanssa, mikä viittaa siihen, että N:n vasta-aineet voivat esiintyä aikaisemmin kuin S:n vasta-aineet. Vaihtoehtoisesti tämä voi johtua näiden kahden menetelmän erilaisesta herkkyydestä. Näiden rekombinanttisten virusproteiinien immunoreaktiivisuus on erittäin spesifistä, sillä 100 terveen luovuttajan seerumit eivät reagoineet minkään kanssa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että rekombinantteja N-, S- ja U274-proteiineja voidaan käyttää antigeeneinä SARS-CoV:n serologisten määritysten kehittämisessä.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen rekombinanttiproteiineihin kohdistuvien vasta-ainevasteiden profiilit ja niiden mahdollinen käyttö diagnostisina merkkiaineina

**Esimerkki 1.3401**

Taustaa: Autoimmuunisairauksien hoidossa pyritään hillitsemään autoreaktiivisuutta ja säilyttämään samalla normaali immuunijärjestelmän toiminta. CD4+-T-soluissa transkriptiotekijä Oct1/Pou2f1 on välttämätön transkriptiotekijä T-solujen kehityksessä ja vasteessa primaariseen infektioon, mutta se edistää kohdegeenien, kuten Il2:n ja Ifng:n, ilmentymistä antigeenin uudelleenkohtaamisen yhteydessä. Tämän seurauksena ne ilmentyvät voimakkaammin sekundaarisen stimulaation yhteydessä. Tällaisia toistuvia antigeenikohtaamisia esiintyy muistin palautumisvasteissa, autoimmuniteetissa, jossa itse antigeeni voidaan tunnistaa useita kertoja, ja kroonisessa infektiossa, jossa vieras antigeeni on pysyvä. Näiden aiempien havaintojen perusteella oletimme, että Oct1:n menetys suojaisi eläimiä autoimmuniteetilta mutta säilyttäisi normaalit vasteet patogeeneille CNS:ssä. Tavoite: Käytimme hiiren konditionaalista Oct1-alleelia (Pou2f1) ja CD4-Cre-ajuria selvittääksemme T-solukohtaisen Oct1-kadon vaikutusta autoimmuuniin ja viruksen aiheuttamaan neuroinflammaatioon käyttäen autoantigeenin aiheuttamaa autoimmuniteetin EAE-mallia ja virusinfektion JHMV-mallia. Tulokset: Oct1:n konditionaalinen poisto lievitti kliinisiä tuloksia ja vähensi tunkeutuvia T-soluja ja sytokiinituotantoa EAE-mallissa. Oct1-puutteelliset CD4+ T-solut, joita stimuloitiin in vitro, osoittivat vastaavasti lisääntynyttä T-solujen anergiaan liittyvien merkkiaineiden ilmentymistä, erityisesti kun ko-stimuloivia signaaleja ei ollut. Sitä vastoin viruksen vastaiset T-solujen efektoritoiminnot ovat ehjiä Oct1:n puuttuessa, eikä neuroinflammaatiossa, soluttautuvissa T-soluissa tai sytokiinituotannossa tapahdu muutoksia. Päätelmät: Oct1:n häviämisen vaikutus autoimmuunivasteeseen ja antipatogeenivasteeseen eroaa merkittävästi toisistaan, mitä voitaisiin mahdollisesti hyödyntää terapeuttisen hyödyn saamiseksi.

**Tulos**

Oct1:n T-solu-selektiivinen poisto suojaa eläimiä autoimmuunin neuroinflammaatiolta säilyttäen samalla neurotrooppisen patogeenivasteen.

**Esimerkki 1.3402**

H5N1-viruksen systeemisen leviämisen mekanismia lintuinfluenssapotilailla ei tunneta. Tässä tutkimuksessa H5N1-nukleoproteiini ja hemagglutiniini tunnistettiin immunohistokemiallisesti neutrofiilien ytimessä ja sytoplasmassa raskaana olevan naisen istukkaveressä. Viruksen RNA havaittiin neutrofiileistä in situ -hybridisaatiolla ja tehostetulla reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla. Näin ollen neutrofiilit voivat toimia viruksen replikaation ja kuljetuksen välikappaleena lintuinfluenssassa. Ihmisen lintuinfluenssa (H5N1) -infektio on suuri potentiaalinen uhka ihmisten terveydelle. Tämän uuden taudin patogeneesi tunnetaan kuitenkin huonosti. Aiempi tutkimus osoitti, että ihmisen lintuinfluenssa H5N1 -virus voi tarttua ihmisen keuhkojen ulkopuolisiin elimiin, kuten istukkaan, henkitorveen, suolistoon ja aivoihin [1] . Tämä virus on havaittu seerumista [2], mutta viruksen tarkka leviämistapa hengityselinten ulkopuolelle on epäselvä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin elimiä, jotka saatiin ruumiinavauksessa H5N1-viruksen saaneelta raskaana olevalta naiselta ja hänen sikiöltään, jotta voitaisiin tutkia H5N1-viruksen systeemisen leviämisen mekanismia. Neutrofiilejä oli runsaasti istukassa, ja siksi arvioimme verisoluja istukan

**Tulos**

Neutrofiilit voivat olla viruksen replikaation ja leviämisen välikappaleena ihmisen H5N1-lintuinfluenssassa.

**Esimerkki 1.3403**

Taustaa: Googlen influenssatrendit kehitettiin arvioimaan Yhdysvaltojen influenssan kaltaisten sairauksien (ILI) määrää Internet-hakujen perusteella, mutta ILI ei välttämättä korreloi todellisten influenssavirustartuntojen kanssa. Tulokset: Influenssa-aktiivisuustiedot vuosilta 2003-04-2007-08 saatiin kolmesta yhdysvaltalaisesta seurantajärjestelmästä: Google Flu Trends, CDC:n avohoidon ILI-seurantaverkosto (CDC ILI Surveillance) ja Yhdysvaltain influenssan virologinen seurantajärjestelmä (CDC Virus Surveillance). Pearsonin korrelaatiokertoimet ja 95 prosentin luottamusvälit (95 prosentin CI) laskettiin valvontatietojen vertailemiseksi. Analyysi tehtiin poikkeavien havaintojen tutkimiseksi ja sen määrittämiseksi, missä määrin ne vaikuttivat seurantatietojen välisiin korrelaatioihin. Pearsonin korrelaatiokerroin, joka kuvaa Google Flu Trendsin ja CDC:n virustarkkailun tietoja tutkimusjaksolla, oli 0,72 (95 prosentin CI: 0,64, 0,79). CDC:n ILI-valvonnan ja CDC:n virusvalvonnan välinen korrelaatio oli samalla ajanjaksolla 0,85 (95 prosentin CI: 0,81, 0,89). Suurin osa molempien vertailujen poikkeavista havainnoista oli peräisin influenssakaudelta 2003-04. Poikkeavien havaintojen poissulkeminen ei parantanut merkittävästi Google Flu Trendsin ja CDC Virus Surveillance -ohjelman välistä korrelaatiota (0,82; 95 % CI: 0,76, 0,87) tai CDC ILI Surveillance -ohjelman ja CDC Virus Surveillance -ohjelman välistä korrelaatiota (0,86; 95 % CI: 0,82, 0,90). Päätelmät: Tämä analyysi osoittaa, että vaikka Google Flu Trends korreloi vahvasti ILI-tapausten määrän kanssa, se korreloi heikommin laboratoriossa vahvistetun influenssan valvonnan kanssa. Suurin osa poikkeavista havainnoista tehtiin influenssakaudella 2003-04, jolle oli ominaista varhainen ja voimakas influenssa-aktiviteetti, mikä mahdollisesti muutti terveydenhuollon hakukäyttäytymistä, lääkäreiden testauskäytäntöjä ja Internet-hakukäyttäytymistä.

**Tulos**

Influenssa-aktiivisuuden seuranta Yhdysvalloissa: Perinteisten valvontajärjestelmien ja Googlen influenssatrendien vertailu.

**Esimerkki 1.3404**

Influenssapandemioita on esiintynyt kautta historian, ja niihin on liittynyt huomattava ylimääräinen kuolleisuus ja sairastavuus. Tartuntatautien matemaattiset mallit mahdollistavat epidemioiden taustalla oleviin biologisiin mekanismeihin perustuvien prosessien kvantitatiivisen kuvauksen. Matemaattisia malleja on viime vuosikymmenen aikana käytetty laajalti pandemiasuunnittelun apuna, sillä niiden avulla on voitu tehdä yksityiskohtaisia ennusteita influenssapandemian leviämisnopeudesta ja vaihtoehtoisten torjuntastrategioiden todennäköisestä tehokkuudesta. Vuoden 2009 influenssapandemian ensimmäisten aaltojen aikana matemaattisia malleja käytettiin viruksen leviämisen seuraamiseen, pandemian ajallisen kulun ennustamiseen ja laajamittaisten rokotusten todennäköisten vaikutusten arviointiin. Vaikka matemaattinen mallintaminen on edistänyt merkittävästi influenssapandemiaan valmistautumista, sen käyttöä reaaliaikaisena välineenä pandemian torjunnassa rajoittaa tällä hetkellä keskeisten seurantatietojen, kuten serologisten tietojen, puuttuminen. Matemaattinen mallintaminen tarjosi hyödyllisen kehyksen vuoden 2009 influenssapandemian aikana saatujen seurantatietojen analysoimiseksi ja tulkitsemiseksi, nykyisten pandemian seurantajärjestelmien rajoitusten esiin tuomiseksi ja ohjeiden antamiseksi siitä, miten näitä järjestelmiä olisi vahvistettava tulevien influenssaepidemioiden tai muiden uusien tartuntatautien varalta.

**Tulos**

Matemaattisten mallien käyttö influenssapandemiaan varautumisessa ja siihen reagoimisessa.

**Esimerkki 1.3405**

Taustaa: CCQ-kyselylomaketta käytetään erottamaan toisistaan ne, joilla on virusinfektio, ja ne, joilla ei ole virusinfektiota. Sen käyttökelpoisuutta akuuttia astmaa sairastavilla henkilöillä ei tunneta. Tavoitteenamme oli arvioida CCQ:n kykyä havaita virusinfektio ja seurata toipumista viruksen aiheuttaman ja virologisella testillä vahvistetun astman pahenemisvaiheen aikana. Menetelmä/päälöydökset: Tutkimme henkilöitä (7 vuotta), jotka otettiin sairaalaan akuutin astman vuoksi ja joiden diagnoosi oli positiivinen (n = 63) tai negatiivinen virusinfektiolle (n = 27) molekyyli- ja virologisten testien perusteella hengitystietnäytteistä. CCQ-, astmahistoria- ja astmanhallintakyselylomakkeet täytettiin ja toistettiin 4-6 viikkoa myöhemmin. CCQ:n herkkyyttä, spesifisyyttä ja vastetta muutokseen arvioitiin ROC-analyysillä (receiver operator curve) ja vaikutuskokoa laskemalla. CCQ-mittari ei erottanut virusinfektiota ja ei-virusinfektiota astmaa sairastavilla henkilöillä (herkkyys = 76,2 %; spesifisyys = 29,6 %). ROC-analyysi ei erottanut positiivista tai negatiivista virusta astmaa sairastavilla henkilöillä. CCQ-mittarin muutosvaste oli suuri toipumisen jälkeen (vaikutuksen koko = 1,01). 39 % viruksen aiheuttamasta pahenemisvaiheesta toipuneista henkilöistä oli edelleen positiivisia virologisessa testissä seurannassa huolimatta kliinisten oireiden paranemisesta. CCQ-mittari heijasti kliinistä paranemista näillä tutkittavilla, mikä antoi lisätietoa virologisen testauksen täydentämiseksi. Päätelmät/merkitys: CCQ on hyödyllinen väline astmaa sairastavien henkilöiden virusinfektiovasteen seurannassa. CCQ-mittarilla ei pystytty erottamaan luotettavasti toisistaan virusperäisiä ja ei-virusperäisiä astman pahenemisvaiheita, vaan se edellyttää erityisiä virologisia testejä. Yhdistettynä virologisiin testeihin CCQ:n pitäisi olla hyödyllinen tulosmittari arvioitaessa virusperäisen astman hoitoja.

**Tulos**

Flunssakyselyn (CCQ) validiteetti astman pahenemisvaiheissa

**Esimerkki 1.3406**

Ihmisen viruspatogeenit ovat merkittävä kansanterveydellinen uhka. Luotettavat tiedot, jotka kuvaavat ja luonnehtivat tarkasti ihmisvirusten maailmanlaajuista esiintymistä ja leviämistä, ovat olennaisen tärkeitä kansallisten ja maailmanlaajuisten prioriteettien asettamisen, kansanterveystoimien ja hoitopäätösten tukemiseksi. Suurilla alueilla maailmassa ei kuitenkaan tällä hetkellä ole seurantaa, koska terveydenhuollon infrastruktuuri on rajallinen ja kansainvälinen yhteistyö puuttuu. Ehdotamme uudenlaista seurantastrategiaa, jossa käytetään kansainvälisiltä lentomatkoilta peräisin olevan käymälämateriaalin metagenomista analyysia maailmanlaajuisen virustautien seurannan menetelmänä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli suunnitella, toteuttaa ja arvioida lentokoneiden käymäläjätteen virusanalyysimenetelmä, joka mahdollistaa monenlaisten ihmisen viruspatogeenien samanaikaisen havaitsemisen ja kvantifioinnin. Viruspitoisuus analysoitiin 19 kansainvälisen lentokoneen käymäläjätteestä käyttämällä virusten sieppauskoettimia ja sen jälkeen korkean läpimenon sekvensointia. Tutkimuksessa havaittiin lukuisia ihmisen patogeenejä, kuten suolisto- ja hengitystieviruksia. Havaittiin useita maantieteellisiä suuntauksia: Etelä-Aasiasta peräisin olevissa näytteissä oli huomattavasti enemmän viruslajeja sekä enemmän salivirus A:ta, aichivirus A:ta ja enterovirus B:tä kuin Pohjois-Aasiasta ja Pohjois-Amerikasta peräisin olevissa näytteissä. Lisäksi havaittiin tiettyjä kaupunkikohtaisia suuntauksia, kuten suuri määrä rotaviruksia Islamabadista lähtevissä lentokoneissa. Tämän tutkimuksen perusteella uskomme, että keskitetty näytteenotto ja analyysi kansainvälisillä lentoasemilla voisi olla hyödyllinen lisä maailmanlaajuiseen virusseurantaan, joka olisi arvokas tautipesäkkeiden havaitsemisessa ja kansanterveysresurssien ohjaamisessa.

**Tulos**

Kaukolentojen käymäläjätteessä olevien virusten metagenominen analyysi - uusi menettely maailmanlaajuista tartuntatautien seurantaa varten.

**Esimerkki 1.3407**

Yhä useammat todisteet osoittavat, että MERS-CoV on peräisin lepakoiden koronaviruksista (BatCoV). Aiemmin osoitimme, että sekä MERS-CoV että BatCoV HKU4 käyttävät CD26:ta reseptorina, mutta on kiehtova kysymys, miten BatCoV:t ovat kehittyneet sitomaan CD26:ta. Ratkaisimme tässä kiderakenteen HKU5:n S1-alayksikön C-terminaalisesta domeenista (HKU5-CTD), toisesta BatCoV:stä, joka on fylogeneettisesti sukua MERS-CoV:lle, mutta ei voi sitoutua CD26:een. Havaitsimme, että konservoituneella ydinosa-alueella ja muiden betakoronavirusten (betaCoV:t) ydinosa-alueilla on samanlainen ulkoisen osa-alueen topologia, mikä viittaa samaan C-linjan betaCoV:iden esi-isään. HKU5-CTD:ssä sijaitsevien kahden silmukan kaksi deletointia aiheuttavat kuitenkin CD26:n sitoutumisrajapinnan konformaatiomuutoksia ja ovat vastuussa siitä, että HKU5-CTD ei sitoudu CD26:een. Yhdessä HKU5-CTD-reseptorin sitoutumisrajapinnan sekvenssivaihtelun kanssa ehdotamme, että BatCoV:n HKU5-piikkiproteiinin mutaatioita on tutkittava, jos kyseessä on lepakoiden ja ihmisten välinen siirtyminen.

**Tulos**

Lepakosta peräisin olevan koronaviruksen HKU5-piikkiproteiinin S1-alayksikön C-terminaalisen domeenin rakenne.

**Esimerkki 1.3408**

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. Virusinfektiot kiinteitä elinsiirtoja saaneilla potilailla p M DHPG yhdistettynä 5 U/d IFN (Y ja 95 f 5 %:n esto 1 l . l p M DHPG yhdistettynä 0,2 ng/d IFN y (n = 3). Johtopäätökset: IFN (Y ja IFN y vähentävät HCMV-infektiota monosyyttien kaltaisessa THP-1-solulinjassa ja voivat johtaa käytettävissä olevan kemoterapian parantamiseen tätä tärkeää ihmisen patogeenia vastaan. IFN:ien ja DHPG:n yhdistäminen lnfektion jälkeen osoitti synergististä vaikutusta. PCV:llä on hyvin dokumentoitu inhiboiva vaikutus herpes simplex -virusta ja varicelia-zoster-virusta vastaan. Sen sijaan sen aktiivisuudesta CMV:tä vastaan on vain vähän tietoja. Arvioimme PCV:n in vim-aktiivisuutta kolmea CMV WS:ää vastaan (#1 ja #2 marmonisiirron saaneilta, #3 vastasyntyneeltä) ja CMV-kantaa AD169 vastaan ja vertasimme tuloksia tuloksiin, jotka saatiin rinnakkain asikloviirin (ACV), gansikloviirin (GCV) ja foskarnetin (FOS) kanssa. Plakkien vähenemismääritystä käytettiin määrittämään estävä lääkepitoisuus, joka vähentää plakkien määrää 50 prosentilla (IC50). Lääkkeitä testattiin 6 ihmisen fibroblastisolulinjalla. Tulokset olivat seuraavat: Mediaani ICsg 13 p M (630) indxatmg rerkunce to ganclclovlr.

**Tulos**

I P103q Penisikloviirin (PCV) aktiivisuus in vitro sytomegaloviruksen (CMV) villejä kantoja (WS) ja kantaa AD169 vastaan.

**Esimerkki 1.3409**

Tarkoitus: Tutkia kuumeesta ja trombosytopeniasta kärsivien potilaiden kliinisiä, mikrobiologisia ja immunologisia ominaisuuksia. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli selittämätöntä kuumetta ja trombosytopeniaa. Virukset havaittiin reaaliaikaisella PCR:llä ja bakteerit mitattiin viljelymenetelmillä. Seerumin sytokiinit, verihiutaleiden vasta-aine IgG (PA-IgG) ja Helicobacter pylori (HP) määritettiin ELISA-testillä. Tulokset: Taudinaiheuttajia havaittiin 74,68 prosentilla potilaista, joihin kuului yksittäinen sieni-/virus-/bakteeri-infektio ja moninkertainen infektio. Taudinaiheuttajia ei voitu tunnistaa 25,32 prosentissa tapauksista. Sytokiinit, mukaan lukien interleukiini (IL)-6, IL-10, interferoni-γ (IFN-γ), verihiutaleita aktivoiva tekijä (PAF) ja PA-IgG, olivat potilailla merkitsevästi korkeammat kuin terveillä kontrolleilla (P < .01 tai P < .05). Pääkomponenttianalyyseillä erotettiin neljä parametrien ryhmää, joilla on vahva positiivinen ennustearvo, mikä paljastaa, että tautitilan arviointi olisi tarkempaa, jos yhdistettäisiin verihiutaleparametrit ja tulehdusbiomarkkerit. Vaikka tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS), joka osoittaa verihiutaleiden kohoamisajan hoidon jälkeen, oli korkein potilailla, joilla oli yksittäinen bakteeri- tai sieni-infektio, EFS:ään vaikuttivat sytokiinien ja PA-IgG:n tasot. Päätelmät: Erot immuunijärjestelmän toiminnassa voivat olla tärkeimmät tekijät, jotka vaikuttavat kuume- ja trombosytopeniapotilaiden ennusteeseen, kun taas täsmälliseen etiologiseen diagnoosiin perustuva hoito on tärkeää terapeuttisen tehon kannalta.

**Tulos**

Seerumin sytokiinit ja kliiniset ominaisuudet potilailla, joilla on kuume- ja trombosytopeniaoireyhtymä.

**Esimerkki 1.3410**

Vaikka pneumokokin aiheuttama keuhkokuume on yksi yleisimmistä tartuntatautien aiheuttamista kuolinsyistä, pneumokokkien ja keuhkosolujen vuorovaikutuksesta tiedetään vain vähän. Tässä testasimme hypoteesia, jonka mukaan pneumokokit aktivoivat keuhkoepiteelisolujen sytokiinien vapautumista c-Jun-NH 2 -terminaalisen kinaasin (JNK) avulla Menetelmät: Ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluja (BEAS-2B) tai epiteliaalisia HEK293-soluja infektoitiin S. pneumoniae R6x:llä, ja sytokiini-induktio mitattiin RT-PCR:llä, ELISA:lla ja Bioplex-testillä. JNK-fosforylaatio havaittiin Western blot -menetelmällä ja ydinsignalointi arvioitiin elektroforeettisella liikkuvuussiirtomäärityksellä (EMSA) ja kromatiinin immunoprecipitaatiolla (ChIP). JNK:ta moduloitiin pienimolekyylisellä inhibiittorilla SP600125 ja AP1:tä transfektoimalla dominoivaa negatiivista mutanttia. Tulokset: S. pneumoniae indusoi erillisten CC- ja CXC- sekä Th1- ja Th2-sytokiinien ja kasvutekijöiden vapautumista ihmisen keuhkoepiteelisolulinjasta BEAS-2B. Lisäksi pneumokokki-infektio johti JNK-fosforylaatioon BEAS-2B-soluissa. JNK:n estäminen pienen molekyylin inhibiittorilla SP600125 vähensi pneumokokkien aiheuttamaa IL-8-mRNA:n ilmentymistä ja IL-8:n ja IL-6:n vapautumista. Yksi il8-promoottorin säätelijä on JNK-fosforyloitunut aktivaattoriproteiini 1 (AP-1). Osoitimme, että S. pneumoniae indusoi ajallisesti riippuvaisesti AP-1:n ja sen fosforyloituneen c-Jun-alayksikön DNA:n sitoutumista, ja sen vaikutus oli suurimmillaan 3-5 tuntia infektion jälkeen. Ser 63/73 -fosforyloidun c-Junin ja RNA-polymeraasi II:n rekrytoituminen endogeeniseen il8-promoottoriin havaittiin 2 h S. pneumoniae -infektion jälkeen kromatiinin immunoprecipitaatiolla. AP-1-repressori A-Fos vähensi IL-8:n vapautumista pneumokokkien mutta ei TNFα:n indusoimista TLR2-overepressiivisistä HEK293-soluista. AP-1-alayksiköihin Fra1 ja Fra2 kohdistuvilla antisense-rakenteilla ei ollut estävää vaikutusta pneumokokkien indusoimaan IL-8:n vapautumiseen. Päätelmät: S. pneumoniae-indusoima IL-8-ekspressio ihmisen epiteelisoluissa BEAS-2B-soluissa riippui JNK:n aktivaatiosta ja fosforyloituneen c-Junin rekrytoinnista il8-promoottoriin.

**Tulos**

Hengitystietutkimus Streptococcus pneumoniae indusoi c-Jun-N-terminaalisen kinaasin ja AP-1:n aiheuttamaa IL-8:n vapautumista keuhkoepiteelisoluista BEAS-2B-soluissa.

**Esimerkki 1.3411**

Enkefaliitti tarkoittaa kirjaimellisesti aivotulehdusta. Yleensä tämä tulehdus voi johtua itse aivojen virus- tai bakteeri-infektiosta tai vaihtoehtoisesti sekundaarisesta autoimmuunireaktiosta muualla elimistössä olevaa infektiota tai kasvainta vastaan. Tämän lisäksi enkefaliittia esiintyy (oletettavasti autoimmuunisairauksissa), joiden etiologia on tuntematon, kuten multippeliskleroosissa tai Rasmussenin enkefaliitissa (RE). Tässä artikkelissa esitetään yhteenveto nykyisistä tiedoista T-solujen roolista kolmen ihmisen enkefaliittityypin patogeneesissä: RE, paraneoplastinen enkefalomyeliitti ja virusenkefaliitti. Kaikissa näissä tapauksissa T-soluilla on merkittävä rooli taudin patogeneesissä, ja sitä välittävät pääasiassa suurimman histokompatibiliteettikompleksin luokan I rajoitetut CD8+ T-lymfosyytit.

**Tulos**

T-solut ihmisen aivotulehduksessa

**Esimerkki 1.3412**

Lopullisiin malleihin sisällytettiin useita ominaisuuksia, kuten artikkelien lukumäärät, indikaattorien lukumäärät ja kaltevuudet. Taulukossa 2 -1 on lueteltu kymmenen piirrettä, joilla on suurin Gini-merkitys mallissa 0 → 1 ja mallissa 1 → 0, ennustetaan Y 1 i jt ja harjoitellaan kaikkia käytettävissä olevia viikkoja. Molempien mallien luetteloissa on huomattavaa päällekkäisyyttä. Molemmissa malleissa artikkelien lukumäärä sekä kuolleisuus-, taudinpurkauksen pahenemis- ja uutuusindikaattorit olivat tärkeimpien piirteiden joukossa. Kuolleisuusindikaattori kuvaa sitä, onko viikon aikana raportoitu kuolemantapauksista, taudinpurkauksen pahenemisindikaattori kuvaa mainintoja lisääntyvistä tapauksista tai pahenevista olosuhteista, ja uutuusindikaattori mittaa sitä, onko tauti kuvattu uutena tai tuntemattomana. Havainto, että uutuusindikaattori oli tärkeimpien piirteiden joukossa, on yhdenmukainen aikaisempien tutkimusten kanssa, jotka ovat osoittaneet, että uusien tautien puhkeamiseen liittyy todennäköisemmin sosiaalisia reaktioita (Fast et al, 2015; McGrath, 1991) . Taulukko 2-1: Kymmenen ominaisuutta, joilla on suurin Gini-merkitys mallissa 0 → 1 ja mallissa 1 → 0 Malli 0 → 1 Malli 1 → 0 Sosiaalinen vasteindikaattori EWMA prosentteina UCL:stä Tässä jaksossa esitämme tulokset 30 maalle, joita käytettiin mallin täsmentämiseen ja virittämiseen, ja vertaamme niitä kokonaistuloksiin, jotta pääsemme käsiksi siihen, missä määrin virittäminen ja mallin täsmentäminen ovat saattaneet vaikuttaa näiden maiden tuloksiin. Kokeilimme erilaisia mallin määrittelyjä ja ominaisuuksien yhdistelmiä 30 maata käsittävällä aineiston osajoukolla ennen kuin sovelsimme mallejamme koko maajoukkoon. Taulukossa 2 -2 esitetään mallin suorituskykymittarit sekä koko 72 maata käsittävälle kokoelmalle että mallin määrittelyyn ja virittämiseen käytetylle 30 maan osajoukolle. Mallin suorituskyky heikkeni hieman koko maajoukon osalta verrattuna mallin määrittelyyn ja virittämiseen käytettyihin 30 maahan. Heikompi suorituskyky selittyy osittain sillä, että artikkelien keskimääräinen määrä viikossa oli koko maakokoelmassa alhaisempi kuin mallin määrittelyssä käytetyissä 30 maassa -0,14 artikkelia viikossa verrattuna 3,50 artikkeliin viikossa. Olemme osoittaneet, että yleisesti ottaen mallimme toimivat parhaiten sellaisten maa-sairausparien osalta, jotka saavat runsaasti uutisointia.

**Tulos**

Predicting Social Response to Infectious Disease Outbreaks from Internet-based News Streams Online Resurssi 2: Supplemental Model Results Article Count without Duplicates 3 Week Slope of EWMA Article Count with Duplicates Disease Name Mortality Indicator Article Count without Duplicates 3 Week Slope of Mortality Indicator Article Count with Duplicates Outbreak Worsening Indicator Mortality Indicator 3 Week Slope of Outbreak Worsening Indicator Outbreak Worsening Indicator Population Fear Indicator Novelty Indicator Novelty Indicator Officials Fear Indicator 2 Results for the 30 Countries Used for Model Specification and Tuning

**Esimerkki 1.3413**

Kiinan suurnopeusrautatieverkko on maailman suurin, ja se kilpailee voimakkaasti lentoyhtiöiden kanssa kaupunkien välisessä matkustuksessa. Paneeliaineistoa vuosilta 2007-2013 138 reitiltä, joilla HSR- ja lentoliikenne kilpailevat, käytettiin HSR-palvelujen käyttöönoton jälkivaikutusten, HSR-palvelujen käytön keston ja HSR-liikennemuuttujien, kuten matka-ajan, vuorovälien ja lippujen hintojen, erityisten vaikutusten selvittämiseksi Kiinan lentomatkustajavirtoihin. Tulokset osoittavat, että uusien HSR-palvelujen käyttöönotto johtaa yleisesti ottaen 27 prosentin vähennykseen lentomatkustuskysynnässä. Kun HSR-palveluja on ollut käytössä kaksi vuotta, HSR-palvelujen kielteinen vaikutus lentomatkustajavirtoihin kuitenkin yleensä kasvaa entisestään. Tiheyden vaihtelut ajallisessa ulottuvuudessa ja matka-aika alueellisessa ulottuvuudessa vaikuttavat merkittävästi lentomatkustajavirtoihin. HSR-hinnat eivät liity voimakkaasti Kiinan lentomatkustajavirtoihin sen enempää ajallisessa kuin alueellisessakaan ulottuvuudessa, mikä johtuu siitä, että HSR-lippujen hintoja säänneltiin valtion toimesta tarkastelujakson aikana. Tässä asiakirjassa havaitut eri liikennemuuttujien vaikutukset ovat arvokkaita HSR-yhtiöille, jotka voivat ottaa ne huomioon aikataulutuksessa ja uusien reittien suunnittelussa parantaakseen kilpailukykyään lentoyhtiöihin nähden.

**Tulos**

Suurnopeusjunien vaikutukset lentomatkustajavirtoihin Kiinassa

**Esimerkki 1.3414**

Tutkitaan tietoja, jotka tukevat atooppisen sairauden virushypoteesia. Tietolähteet: Haimme MEDLINE-, OVID- ja PubMed-tietokannoista (1950-kesäkuu 2009) katsausartikkeleita ja alkuperäistutkimuksia, jotka käsittelivät kiinnostavaa aihettamme, käyttäen termejä respiratory virus, astma, IgE, atopia ja viruksen aiheuttama vinkuminen. Tutkimusten valinta: Artikkelit valittiin sen perusteella, miten merkityksellisiä ne olivat virusten ja niiden roolin kannalta astmassa. Suuri osa tiedoista, jotka tukevat virusten roolia astmassa, keskittyy rinovirukseen ja hengitystieoireyhtymävirukseen. Epidemiologisissa tutkimuksissa on käytetty sellaisia tekijöitä kuin päivähoito ja perheen koko infektioiden korvikkeina tutkimuksissa, jotka tukevat ja kumoavat virusten roolin astman kehittymisessä. Suuri määrä kirjallisuutta tukee teoriaa, jonka mukaan virus pahentaa jo olemassa olevaa astmaa käynnistämällä tulehduskaskadin. Mekanistiset tutkimukset eivät täysin selitä, miten virusinfektiot voivat kääntää tai pahentaa atooppista tautia. Esitämme hiirimallissamme saatuja tietoja, jotka viittaavat siihen, että dendriittiset solut, IgE ja FcRI ovat kriittisiä atopian induktiossa. Tutkimukset potilailla, jotka käyttävät viruslääkkeitä (esim. ribaviriinia tai palvitsumabia), tukevat ajatusta, että hengitysteiden virusinfektioiden häiritseminen voi vähentää atopian kehittymistä. Päätelmät: Monet tutkimukset viittaavat vahvasti siihen, että virusinfektiot voivat altistaa potilaat astman ja muiden atooppisten sairauksien kehittymiselle. Lisäksi tarvitaan mekanistisia tutkimuksia, jotta voidaan kehittää kohdennettuja terapioita, joilla estetään virusinfektioiden muuttuminen atooppiseksi sairaudeksi.

**Tulos**

Virusten merkitys atooppisen sairauden kehittymisessä ja pahenemisessa.

**Esimerkki 1.3415**

Johdanto: Diagnoosin tutkimus on aina ollut yksi maailman tärkeimmistä aiheista. Lääketieteellisen tekstidatan apudiagnoosin tukialgoritmin toteuttamisessa on haasteita tulkittavuuden ja luotettavuuden suhteen. Kliinisten diagnoositekniikoiden parantaminen tarkoittaa paitsi diagnoositarkkuuden parantamista myös diagnoosiperustan jatkotutkimusta. Perinteiset diagnostisten merkkiaineiden tutkimusmenetelmät vaativat usein paljon aikaa ja taloudellisia kustannuksia. Tutkimuskohteet ovat usein kymmeniä näytteitä, ja siksi suuria tietomääriä on vaikea syntetisoida. Siksi perinteisten menetelmien kattavuutta ja luotettavuutta ei ole vielä parannettu. Siksi sellaisen mallin luominen, jolla voidaan automaattisesti diagnosoida sairauksia ja tarjota samalla automaattisesti diagnostinen perusta, vaikuttaa myönteisesti lääketieteellisten diagnoositekniikoiden parantamiseen. Menetelmät: Tässä perustimme apudiagnostiikkatyökalun, joka perustuu huomion syväoppimisalgoritmiin hyperlipidemian diagnosoimiseksi ja vastaavien diagnostisten merkkiaineiden automaattiseksi ennustamiseksi hematologisten parametrien avulla. Tässä asiakirjassa emme ainoastaan osoittaneet ehdotetun mallin kykyä diagnosoida automaattisesti sairauksia tekstipohjaisten lääketieteellisten tietojen, kuten fysiologisten parametrien, avulla, vaan osoitimme myös sen kyvyn ennustaa sairauden diagnostisia markkereita. Ihmisen fysiologisia parametreja käytetään mallin syötteenä ja lääkärin diagnoosituloksia tulosteena. Huomiokerroksen avulla voidaan saada mallin huomion aste eri fysiologisille parametreille, eli malli tarjoaa diagnoosiperustan. Tulokset: Se saavutti 94 % ACC:n, 97,48 % AUC:n, 96 % herkkyyden ja 92 % spesifisyyden testiaineistolla. Kaikki edellä mainitut näytteet ovat peräisin kliinisestä käytännöstä. Lisäksi malli ennusti hyperlipidemian diagnostiset merkkiaineet huomiomekanismin avulla, ja tulokset olivat täysin sopusoinnussa kultaisten kriteerien kanssa. Keskustelu: Tässä asiakirjassa ehdotettu apudiagnoosijärjestelmä ei ainoastaan saavuta tarkkaa ja vankkaa suorituskykyä, ja sitä voidaan käyttää potilaiden alustavaan diagnoosiin, vaan se osoittaa myös suuren potentiaalinsa uusien diagnostisten merkkiaineiden löytämiseksi. Näin ollen se voi paitsi parantaa kliinisen diagnoosin tehokkuutta myös lyhentää jossain määrin diagnoosiperustan tutkimusaikaa. Sillä on myönteinen merkitys lääketieteellisen diagnoosin tason kehittymiselle.

**Tulos**

Syväoppimiseen perustuva menetelmä hyperlipidemian diagnosoimiseksi ja diagnostisten markkereiden automaattiseksi tarjoamiseksi

**Esimerkki 1.3416**

Kardiovirukset kuuluvat Picornaviridae-heimoon, ja ne tartuttavat erilaisia nisäkkäitä hiiristä ihmisiin. Kardiovirusten replikaatio tuottaa kaksisäikeistä RNA:ta, jonka RIG-I:n kaltaiseen reseptoriperheeseen kuuluvat helikaasit havaitsevat ja joka johtaa signaalikaskadiin, joka tuottaa tyypin I interferonia. Muiden Picornaviridae-heimoon kuuluvien virusten tavoin kardiovirukset ovat kuitenkin kehittäneet useita mekanismeja interferonin tuotannon estämiseksi. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista havainnoista, joissa on paljastettu useita proteiineja, jotka mahdollistavat kardioviruksen dsRNA:n tehokkaan havaitsemisen, ja keskustellaan siitä, mitkä solutyypit saattavat olla tärkeimpiä interferonin tuotannon kannalta in vivo. Lisäksi kuvaamme, miten kardioviruksen proteiinit L, 3C ja L \* häiritsevät interferonin tuotantoa ja vastustavat interferonivaikuttajamolekyylien antiviraalista aktiivisuutta.

**Tulos**

Kardiovirusten sisäsyntyisen immuunijärjestelmän havaitseminen ja interferonisignaalin häiritseminen viruksen vaikutuksesta.

**Esimerkki 1.3417**

Tartuntatautiepidemioiden nopea havaitseminen on usein ratkaisevan tärkeää niiden tehokkaan torjunnan kannalta. Yksi esimerkki on kaupallisissa siipikarjaparvissa esiintyvä erittäin patogeeninen lintuinfluenssa (HPAI ), kuten H5N1. Ei ole kuitenkaan olemassa määrällisiä tietoja siitä, kuinka nopeasti HPAI-tartunnan vaikutukset siipikarjaparvissa voidaan havaita. Tässä tutkimme yksilöpohjaisen matemaattisen mallin avulla aikaa havaitsemiseen kanaparvissa. Havaitseminen käynnistyy, kun kuolleisuus, ruoan tai veden saanti tai munintatuotanto munivissa kanoissa ylittää suositellut raja-arvot, jotka on ehdotettu aiemmista HPAI-taudinpurkauksista saatujen kokemusten perusteella. Ehdotamme häkkiparville uutta kynnysarvoa, häkkikuolleisuuden havaitsemiskynnystä, joka on nykyisiä herkempi kynnysarvo. Havaitsemiseen kuluvan ajan osoitetaan riippuvan epälineaarisesti R 0:sta, ja se on erityisen herkkä, kun R 0 !10. Se riippuu myös logaritmisesti parven koosta ja lintujen lukumäärästä häkkiä kohti. Tutkimme myös, kuinka paljon vääriä hälytyksiä esiintyy tartunnattomissa parvissa, kun havaitsemiskynnystä muutetaan taustakuolleisuuden vuoksi. Väärien hälytysten määrän osoitetaan olevan herkkä havaitsemiskynnyksille, riippuvainen parven koosta ja taustakuolleisuudesta ja riippumaton tuotantosyklin pituudesta. Ehdotamme, että nykyiset havaitsemiskynnykset näyttävät riittävän havaitsemaan nopeasti H7N7:n kaltaisen korkean R 0 -pitoisuuden omaavan HPAI-kannan vaikutukset laajalla parvikokojen alueella. H5N1:n kaltaisen matalan R 0 -pitoisuuden omaavan HPAI-kannan vaikutusten havaitsemiseen kuluvaa aikaa voidaan merkittävästi parantaa erityisesti suurissa parvissa alentamalla havaitsemiskynnyksiä, ja tämä voidaan toteuttaa aiheuttamatta liiallisia vääriä hälytyksiä tartunnasta vapaiden parvien osalta. Tuloksista keskustellaan tautien valvontaohjelmien suunnittelun optimoinnin kannalta.

**Tulos**

Korkeapatogeeniseen lintuinfluenssaan liittyvien kuolleisuusklusterien havaitseminen siipikarjassa: teoreettinen analyysi.

**Esimerkki 1.3418**

Ilmaston lämpenemisen uskotaan aiheuttavan asteittaisen ilmastonmuutoksen. Näin ollen on ennustettu, että trooppiset hyönteiset saattavat laajentaa elinympäristöjään ja siten levittää taudinaiheuttajia ihmisiin. Vaikka tämä käsitys on vakuuttava olettamus, selkeät todisteet puuttuvat edelleen - ainakin virustautien osalta. Epidemiologiset tiedot osoittavat, että monien tautien kausivaihteluun vaikuttavat lisäksi voimakkaat yksittäiset sääilmiöt, vuosien väliset ilmastoilmiöt ja ihmisen aiheuttamat tekijät. Toistaiseksi uusien tautien ilmaantumista ei ole yhdistetty ilmaston lämpenemiseen. Tautien uudelleen ilmaantuminen ja leviäminen korreloi taudinaiheuttajan saastuttamien vektorien tai isäntien siirtymisen kanssa. Meren ja ilmakehän väliset kytkökset ja "globaalimuutos", johon kuuluu myös väestöllisten, sosiaalisten ja taloudellisten olosuhteiden muuttuminen, ovat tärkeitä virustautien vaihtelun aiheuttajia, kun taas ilmaston lämpeneminen vaikuttaa siihen korkeintaan omalta osaltaan.

**Tulos**

Ilmaston lämpenemisen vaikutus virustauteihin: mikä on näyttöä? Tämä katsaus on peräisin farmaseuttista biotekniikkaa käsittelevästä teemanumerosta Toimitettu

**Esimerkki 1.3419**

Rannikoiden ja valtamerten hoidon alalla toteutettavien kattavien ja laajojen, monenvälisten ja monikansallisten ohjelmien ja hankkeiden hallinnointi aiheuttaa lukuisia organisatorisia ongelmia, jotka liittyvät seuraavien seikkojen koordinointiin: yksittäisten osallistujamaiden toimet alueellisella tasolla, eri alojen instituutioiden kansallisen tason toimet ja toimet, joilla pyritään käsittelemään niinkin erilaisia kysymyksiä kuin biologisen monimuotoisuuden säilyttäminen ja kestävä käyttö, kalastuksen hoito, meriliikenne ja maalta peräisin olevan pilaantumisen valvonta. Useimmissa suurissa monenvälisissä hankkeissa keskitytään vankkaan tieteelliseen tietämykseen ja tietoon, ja niissä kiinnitetään vähemmän huomiota sellaisen hallintorakenteen suunnitteluun, jolla varmistetaan toimien johdonmukaisuus ja koordinointi ohjelman tai hankkeen täytäntöönpanon jälkeen. Hanke "Ympäristön tilan heikkenemissuuntausten kääntäminen Etelä-Kiinan merellä ja Thaimaanlahdella" oli monitahoinen, koska siinä käsiteltiin kolmea ensisijaista huolenaihetta, nimittäin rannikon luontotyyppien häviämistä ja heikkenemistä, Thaimaanlahden kalastuksen liikakalastusta ja maalta peräisin olevaa saastumista. On ehdotettu, että hallinnointikehyksen onnistuminen perustuu seuraaviin keskeisiin suunnittelutekijöihin: Kehys mahdollisti ja kannusti sekä horisontaalista (maiden välistä) että vertikaalista (maiden sisäistä) vuorovaikutusta ja verkostoitumista henkilöiden välillä hankkeen täytäntöönpanon ja toteuttamisen kaikilla tasoilla; alueellinen tieteellis-tekninen komitea toimi foorumina, jossa sovitettiin yhteen alakohtaiset ja kansalliset edut ja painopisteet; tieteellis-teknisistä kysymyksistä käytävät keskustelut erotettiin selkeästi politiikkaa ja periaatteita koskevista keskusteluista sekä kansallisella että alueellisella tasolla; Puitteet helpottivat vankkojen tieteellisten ja teknisten neuvojen ja tietojen sisällyttämistä poliittisesti perusteltuun päätöksentekoon; osallistujamaiden alueellisten asiantuntijoiden ja konsulttien käyttö edisti toimien ja tulosten "omistajuutta"; hankkeen ohjauskomitean jäsenyyden rajoittaminen vain hallitusten edustajiin ja muiden alueellisten ja kansainvälisten virastojen ja laitosten kuin UNEPin tarkkailijoiden poissulkeminen; ja, puitteet mahdollistivat mukautuvan hallinnoinnin, eivätkä ne olleet jäykkä ja muuttumaton rakenne.

**Tulos**

Monenkeskisten, hallitustenvälisten hankkeiden ja ohjelmien hallinnointi: UNEP/GEF:n Etelä-Kiinan merta koskeva hanke.

**Esimerkki 1.3420**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeaminen vuosina 2002-2003 johti 774 kuolemaan, mutta lievistä keuhko-oireista sairastuneet potilaat toipuivat onnistuneesti. Tämän työn tavoitteena oli tunnistaa SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) hiiri-infektiomallien avulla immuunitekijät, jotka ovat vastuussa viruksen puhdistumisesta. Keuhkojen SARS-CoV-infektion poistaminen edellytti CD4 þ T-solujen aktivoimaa B-soluja. Lisäksi passiivinen immunisaatio (infektion jälkeen) homologisella (hiiren) SARS-CoV-vasta-aineella osoitti suurempaa tehoa SARS-CoV:n eliminoinnissa kuin heterologisella (kanin) vasta-aineella, vaikka neutraloivien vasta-aineiden tittereitä käytettiin samansuuruisia. Tätä eroa välittivät hiiren fagosyyttiset solut (monosyyttiperäiset infiltroivat makrofagit ja osittain alveolaariset makrofagit, mutta eivät neutrofiilit), kuten osoitettiin sekä luovuttajilta tehdyllä adoptiosiirrolla että valittujen solutyyppien immunologisella tyhjentämisellä. Nämä tulokset osoittavat, että SARS-CoV-vasta-aineiden ja fagosyyttisten solujen yhteistyöllä on tärkeä rooli SARS-CoV:n eliminoinnissa.

**Tulos**

Fagosyyttiset solut edistävät vasta-aineiden välityksellä tapahtuvaa keuhkoihin tarttuneen SARS-koronaviruksen eliminointia.

**Esimerkki 1.3421**

Taustaa: Hengitystieinfektiot aiheuttavat huomattavan määrän kuolemantapauksia lasten keskuudessa erityisesti kehitysmaissa. Egyptissä ja Lähi-idän alueella ei ole riittävästi tietoa LRTI:n virussyistä. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään pienten lasten LRTI-sairauksia aiheuttavien erilaisten hengitystievirusten suhteellisen esiintyvyyden. Vaikka nukleiinihappopohjaiset menetelmät ovatkin tulleet tärkeiksi herkkänä välineenä virusinfektioiden määrittämisessä, niiden käyttö on rajoitettua, koska niiden kustannukset ovat liian korkeat pienituloisissa maissa. Siksi käytimme kolmea erilaista laboratoriomenetelmää ja esittelimme kullakin menetelmällä havaitut erilaiset virusten esiintyvyysmallit. Menetelmät: Keräsimme nenänielun aspiraattinäytteitä, demografisia tietoja ja kliinisiä tietoja 450:stä alle viisivuotiaasta lapsesta, jotka saivat LRTI:n Abou El Reeshin sairaalassa Kairossa yhden vuoden aikana. LRTI:n virusperäisten syiden tunnistamiseksi käytimme suoraa fluoresenssimääritystä, reaaliaikaista käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiota (rt-RT-PCR) ja kuoripulloviljelyä. Testasimme kahdeksan tärkeintä hengitystievirusta. Tulokset: Kahdellasadalla kuusikymmentäyhdeksällä potilaalla (59,9 %) oli virusinfektio, joista 10,8 %:lla oli samanaikainen infektio kahden tai useamman viruksen kanssa. Kaikilla kolmella menetelmällä hengitystieinfektiovirus (RSV) oli hallitsevin ja parainfluenssavirus tyyppi 2 (HPIV-2) ja influenssa B -virus (FLUBV) olivat vähiten hallitsevia. Muut virusten esiintyvyysmallit erosivat toisistaan käytetyn havaitsemismenetelmän mukaan. Lisäksi määritettiin eri virusten jakautuminen eri ikäryhmiin ja virusten kausittainen jakautuminen. Päätelmät: RSV ja ihmisen adenovirus olivat yleisimmät rt-RT-PCR:llä havaitut hengitystievirukset. Yhteisinfektiot olivat yleisiä lapsilla, ja valtaosa yhteisinfektioista havaittiin nukleiinihappopohjaisilla osoitusmenetelmillä.

**Tulos**

Alempien hengitystieinfektioiden virusperäiset etiologiat alle viisivuotiailla egyptiläislapsilla.

**Esimerkki 1.3422**

SARS-koronaviruksen (SCV) taudinpurkauksen hillitsemiseen liittyi tämän uuden patogeenin genomisekvenssin nopea karakterisointi vuonna 2003, mikä rohkaisi kehittämään SCV:n vastaisia terapeuttisia lääkkeitä, joissa käytetään lyhyen interferoivan RNA:n (siRNA) estäjiä. Tehokkaiksi SCV:n estäjiksi in vitro tunnistetun siRNA-dupleksin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin in vivo rhesusmakakki-SARS-mallissa antamalla sitä intranasaalisesti kliinisen elinkelpoisen jakelukantajan kanssa kolmella annosteluohjelmalla. SCV:n aiheuttamien SARS:n kaltaisten oireiden havainnot, SCV:n RNA:n esiintymisen mittaukset hengitysteissä, keuhkojen histopatologian mikroskooppiset tarkastukset ja immunohistokemialliset leikkeet 21:stä testatusta makakista osoittivat johdonmukaisesti siRNA:n välittämän SCV:n vastaisen aktiivisuuden. Ennaltaehkäisevä ja terapeuttinen teho johti eläinten vapautumiseen SCV-infektion aiheuttamasta kuumeesta, SCV:n vähenemiseen ylemmissä hengitysteissä ja keuhkorakkuloissa sekä lievempään akuuttiin diffuusiin keuhkorakkulavaurioon (DAD). Käytetyt siRNA-annokset, 10-40 mg/kg, eivät osoittaneet merkkejä siRNA:n aiheuttamasta toksisuudesta. Nämä tulokset tukevat sitä, että tämän anti-SARS-siRNA-terapeuttisen aineen kliininen tutkimus on perusteltua. Tutkimus osoittaa myös, että siRNA:n avulla voidaan merkittävästi lyhentää uusien kohdennettujen terapeuttisten aineiden kehitysaikaa. Esittelemme yksityiskohtaisesti edustavan esimerkin suurten nisäkkäiden siRNA:n käytöstä.

**Tulos**

SiRNA:n soveltaminen SARSia vastaan Rhesusmakakkimallissa

**Esimerkki 1.3423**

Newtonin Principia esittelee neljä luonnonfilosofista päättelysääntöä. Vaikka säännöt ovat hyödyllisiä, on kuitenkin syytä epäillä, takaavatko Newtonin säännöt totuuden. Ohjattuani keskustelun totuudesta pätevyyteen osoitan, että nämä säännöt ovat päteviä sikäli kuin ne täyttävät Goodmanin induktiivisille säännöille asettamat kriteerit ja Newtonin oman kokeellisen filosofian metodologisen ohjelman; edellyttäen, että ennen säännön 4 sovelluksia ja välittömästi säännön 2 sovellusten jälkeen käytetään ristiintaulukointia, harjoitetaan seuraavia toimia: (1) tutkimus, jossa käsitellään havaintoja, jotka systemaattisesti poikkeavat teoreettisista idealisoinneista, ja (2) teorian sovellukset, jotka turvaavat käynnissä olevan tutkimuksen etenemisen puutarhapolkua pitkin. #

**Tulos**

Takaavatko Newtonin päättelysäännöt totuuden ... täytyykö niiden?

**Esimerkki 1.3424**

Vaikka siaalihapon (Sia) rakenteellinen monimuotoisuus laajenee nopeasti, sen biologisen merkityksen ymmärtäminen on jäänyt jälkeen. Kehittyneet teknologiat, joilla voidaan havaita ja tutkia sia-hapon erilaisia rakenteita, ovat ehdottoman välttämättömiä paitsi biologisen merkityksen ymmärtämiseksi myös lääkinnällisten ja teollisten sovellusten löytämiseksi. Tässä kuvataan hiljattain kehitettyjä tai parannettuja analyysimenetelmiä Sia:n havaitsemiseksi, ja keskitytään erityisesti 9-O-asetyloituun N-asetyylineuramiinihappoon (Neu5,9Ac), N-glykolyylineuramiinihappoon (Neu5Gc), deaminoneuramiinihappoon (Kdn), O-sulfatoituneeseen Sia:han (SiaS) sekä di-, oligo- ja polysialihappoon (diSia/oligoSia/polySia) glykoproteiineissa ja glykolipideissä. Näihin Sia- ja sialoglykokonjugaatteihin on kiinnitetty paljon enemmän huomiota viime vuosikymmenen aikana immuunijärjestelmän, hermoston kehityksen ja toiminnan, kasvainten synnyn ja ikääntymisen säätelyn kannalta.

**Tulos**

Sialiinihappojen ja sialoglykokonjugaattien analyysin kehittyneet teknologiat

**Esimerkki 1.3425**

Hevosten rotavirukset havaittiin ensimmäisen kerran varsoilla yli 30 vuotta sitten, ja ne ovat edelleen varsojen tarttuvan ripulin merkittävä syy. Tänä aikana on edistytty huomattavasti sellaisten herkkien menetelmien kehittämisessä, joilla voidaan havaita rotaviruksia varsoista, mikä mahdollistaa eri hevospopulaatioissa esiintyvien genotyyppien seurannan. Epidemiologista tutkimusta näiden kiertävien genotyyppien merkityksestä, niiden korrelaatiosta tautiin ja rokotusten käytöstä näissä eläinpopulaatioissa on kuitenkin tehty vain vähän. Tietämyksemme varsojen rotavirusinfektion patogeneesistä perustuu rajalliseen määrään tutkimuksia, jotka on tehty pienellä määrällä varsoja, ja siksi suurin osa tämän alan tietämyksestämme on ekstrapoloitu muilla lajeilla tehdyistä tutkimuksista. Sellaisia kysymyksiä kuin tartunnan saaneiden varsaiden ulosteessa olevien rotaviruspartikkelien pitoisuudet sekä ripulin yhteydessä että ilman ripulia ja tekijät, jotka määräävät kliinisen taudin esiintymisen tai puuttumisen, on vielä tutkimatta, samoin kuin nykyisin saatavilla olevien rokotteiden suhteellinen ja absoluuttinen tehokkuus. Vastaukset näihin kysymyksiin voivat auttaa suuntaamaan tutkimusta tehokkaampien torjuntatoimenpiteiden kehittämiseksi. ß

**Tulos**

Hevosten rotavirukset - nykyinen ymmärrys ja jatkuvat haasteet

**Esimerkki 1.3426**

Katsauksen tarkoitus-Interferonin indusoima transmembraaniproteiini 3 (IFITM3) on solujen rajoitustekijä, joka estää viruksen ja isännän kalvojen fuusion. Tässä esittelemme IFITM3:n ja sen viruksenvastaisen aktiivisuuden taustalla olevan biokemiallisen säätelyn. Lisäksi analysoimme ja tiivistämme julkaistua kirjallisuutta, jossa tarkastellaan IFITM3:n tyrmäyshiirten fenotyyppejä viruspatogeenien aiheuttamien infektioiden yhteydessä, ja keskustelemme kiistanalaisesta yhteydestä ihmisen IFITM3-geenin yksittäisten nukleotidipolymorfismien (SNP) ja vakavien virusinfektioiden välillä. Viimeaikaiset havainnot - Viimeaikaiset julkaisut osoittavat, että IFITM3-viruksen tyrmäyshiirillä esiintyy vakavampia patologioita kuin villityyppisillä hiirillä erilaisissa virusinfektioissa, mukaan lukien influenssa A -viruksen, Länsi-Niilin viruksen, Chikungunya-viruksen, Venezuelan hevosen aivotulehdusviruksen, hengitysteiden synkyysihäiriö-viruksen ja sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot. Samoin lukuisissa kiinalaista syntyperää olevilla ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa IFITM3:n SNP rs12252-C on yhdistetty vakaviin influenssavirusinfektioihin, vaikka muissa väestöissä, kuten eurooppalaisissa, joissa tämä SNP on harvinainen, tehdyissä tutkimuksissa ei ole juurikaan havaittu yhteyttä vakaviin infektioihin. Myös toisen ihmisen IFITM3-promoottorista löytyvän SNP:n, rs34481144-A:n, on hiljattain raportoitu olevan vakavien influenssavirusinfektioiden riskialleeli. Yhteenveto - On olemassa merkittävää näyttöä IFITM3:n suojaavasta roolista virusinfektioita vastaan sekä hiirillä että ihmisillä, vaikka lisätyötä tarvitaankin, jotta voidaan tunnistaa IFITM3:n rajoittamien patogeenien valikoima ja mekanismit, joilla ihmisen SNP:t vaikuttavat IFITM3:n tasoihin tai toimintaan. Avoin pääsy Tämä artikkeli jaetaan Creative Commons Attribution 4.0 International License -lisenssin (http:// creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ehdoilla, joka sallii rajoittamattoman käytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä, kunhan alkuperäistä tekijää tai alkuperäisiä tekijöitä ja lähdettä mainitaan asianmukaisesti, annetaan linkki Creative Commons -lisenssiin ja ilmoitetaan, jos muutoksia on tehty.

**Tulos**

IFITM3:n antiviraalinen suojaus In Vivo HHS Public Access -ohjelma

**Esimerkki 1.3427**

Naamioidun palmusivetin (Paguma larvata) on epäilty olevan SARSin kaltaisen CoV-viruksen isäntä, joka aiheuttaa ihmisissä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän. Kiinassa palmusivetti elää luonnonvaraisena ja sitä viljellään, mutta vaikka laji on mahdollinen viruksen kantaja, sen maantieteellistä levinneisyyttä ja geneettistä monimuotoisuutta ei ole koskaan tutkittu. Raportoimme kuuden polymorfisen mikrosatelliittimarkkerin eristämisestä ja karakterisoinnista P. larvata -lajin osalta. Kunkin lokuksen karakterisoimiseksi genotyypit määritettiin kahdesta viljellystä naamioidusta palmusivettipopulaatiosta Kiinan Shanxin ja Guangxin maakunnista. Alleelien määrä lokusta kohti vaihteli 3:sta 15:een, ja havaittu heterotsygotia näissä populaatioissa oli 47,1 prosenttia ja 68,7 prosenttia.

**Tulos**

Polymorfisten mikrosatelliittimerkkiaineiden eristäminen ja karakterisointi naamioidun kämmensiiven (Paguma larvata) osalta.

**Esimerkki 1.3428**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) on sikojen epidemian ripulin (PED) aiheuttaja. PED, jolle on ominaista akuutti ripuli, oksentelu ja kuivuminen, on aiheuttanut vakavia taloudellisia menetyksiä sikataloudelle maailmanlaajuisesti. Tässä osoitamme, että disintergriini ja metalloproteaasi 17:n (ADAM17) aktivointi indusoi PEDV-infektion vähenemisen HEK293- ja IPEC-J2-soluissa ja solupinnan aminopeptidaasi N:n (APN) ilmentymisen alenevan, joka on tärkeä PEDV-infektion sisäänpääsytekijä. Lisäksi ADAM17:n yliekspressio tukahdutti PEDV-infektiota HEK293- ja IPEC-J2-soluissa, kun taas ADAM17:n ilmentymisen ablaatio ADAM17-spesifisellä siRNA:lla johti vastaavaan PEDV-infektion lisääntymiseen ja solupinnan APN-ekspression säätelyyn. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot osoittavat, että APN-ekspression modulointi metalloproteaasi ADAM17:n avulla säätelee PEDV-infektiota. Näin ollen APN-ekspression väheneminen on toinen osa ADAM17:n käynnistämää PEDV-infektiovastetta.

**Tulos**

Metalloproteaasi ADAM17 säätelee sikojen epidemiallisen ripulin virusinfektiota muokkaamalla aminopeptidaasi N:ää.

**Esimerkki 1.3429**

Sec7-domeenin ADP-ribosylaatiotekijän (Arf) guaniininukleotidinvaihtotekijöitä (GEF) esiintyy kaikissa eukaryooteissa, ja ne osallistuvat kalvojen uudelleenmuotoiluprosesseihin kaikkialla solussa. Tässä katsauksessa keskitytään Arf GEF:ien GBF/Gea- ja BIG/Sec7-alaperheisiin, jotka kaikki käyttävät substraatteina luokan I Arf-proteiineja (Arf1-3) ja joilla on perustavanlaatuinen rooli endoplasmiseen retikulumiin (ER), Golgiin ja endosomaalisiin kalvojärjestelmiin liittyvässä liikkeessä. GBF/Gea- ja BIG/Sec7-alaperheiden jäsenet ovat suuria, noin 200 kDa:n proteiineja, ja niillä on useita homologisia domeeneja. Fylogeneettiset analyysit osoittavat, että näillä molemmilla Arf GEF:n alaryhmillä on jäseniä ainakin Wve:ssä kuudesta eukaryoottisesta superryhmästä, ja näin ollen ne ovat todennäköisesti olleet läsnä hyvin varhaisessa vaiheessa eukaryoottievoluutiota. Suurten Arf1 GEF:ien homologisilla domeeneilla on tärkeitä toiminnallisia tehtäviä, ja ne osallistuvat vuorovaikutukseen lukuisten proteiinikumppaneiden kanssa. Suuret Arf1 GEF:t ovat osallisina useissa ihmisen sairauksissa. Ne ovat ratkaisevia isäntätekijöitä useiden viruspatogeenien, kuten polioviruksen, coxsackieviruksen, hiiren hepatiittikoronaviruksen ja hepatiitti C -viruksen, replikaatiolle. BIG2 Arf1 GEF:n mutaatiot on yhdistetty autosomaaliseen resessiiviseen periventrikulaariseen heterotopiaan, joka on hermosolujen migraatiohäiriö, joka johtaa vakavaan aivokuoren epämuodostumaan. Arf1 GEF:ien roolin ymmärtäminen kalvodynamiikassa on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan ymmärtää täydellisesti erittävien ja endosomaalisten polkujen kulkua, mikä puolestaan antaa olennaisen tärkeää tietoa näiden polkujen vääränlaisesta säätelystä johtuvista ihmissairauksista.

**Tulos**

Suuret Arf1-guaniininukleotidinvaihtotekijät: evoluutio, domeenin rakenne ja roolit kalvojen kulkemisessa ja ihmisen sairauksissa.

**Esimerkki 1.3430**

Sen jälkeen, kun vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) puhkesi maailmassa vuonna 2003, ihmisen koronavirukset (HCoV) on raportoitu taudinaiheuttajiksi, jotka aiheuttavat vakavia oireita hengitystieinfektioissa. Hiljattain Wuhanin kalamarkkinoilla selittämättömän keuhkokuumeen saaneiden potilaiden hengitysteiden epiteelistä eristetty uusi HCoV aiheutti suuren taudinpurkauksen, ja se on nimetty vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirukseksi 2 (SARS-CoV-2). Tämä virus aiheuttaa akuutteja keuhko-oireita, jotka johtavat tilaan, joka on nimetty "koronavirustauti 2019" (COVID-19). SARS-CoV-2:n ja SARS-CoV:n ilmaantuminen aiheutti laajaa pelkoa ja huolta ja on uhannut maailmanlaajuista terveysturvaa. Näiden kahden viruksen ja niiden aiheuttamien sairauksien epidemiologiassa ja kliinisissä piirteissä on joitakin yhtäläisyyksiä ja eroja. Tämän työn tavoitteena on tarkastella ja vertailla SARS-CoV:n ja SARS-CoV-2:n välillä järjestelmällisesti niiden virusten inkubointia, alkuperää, diagnosointi- ja hoitomenetelmiä, genomisia ja proteomisia sekvenssejä sekä patogeenisiä mekanismeja.

**Tulos**

Kahden eläimestä ihmiseen tarttuvan ihmisen koronaviruksen järjestelmällinen vertailu: SARS-CoV-2 ja SARS-CoV.

**Esimerkki 1.3431**

Sekvenssianalyysi osoitti, että riisin kääpiökasviviruksen S12-segmentti on 1066 nukleotidia pitkä ja että siinä on pieni vaiheen ulkopuolinen, päällekkäinen avoin lukukehys (ORF) sekä suuri ORF. Suuri ORF (paikat 42-960) koodaa 312 aminohappoa, kun taas pieni ORF (emäkset 313-591) koodaa 92 aminohappoa, ja siinä on ylimääräinen kehyksen sisäinen AUG-kodoni (paikat 337-339) 24 nukleotidia ensimmäistä koodonia alempana. Täyspitkästä cDNA:sta peräisin olevat transkriptit ohjasivat kolmen polypeptidin in vitro-synteesiä, joiden koko on 33 (katsotaan olevan käännetty pitkästä ORF:stä), 8 ja 7 kDa. Kummankin pienen ORF:n kahden ATG-kodonin muuttaminen osoitti, että ne osallistuvat 8 ja 7 kDa:n polypeptidien tuottamiseen. Vaikka ei vielä tiedetä, ilmentyvätkö nämä proteiinit t&o:ssa, pieni ORF on konservoitunut kahden muun Phytoreovirus-suvun jäsenen, riisikääpiöviruksen ja haavakasvuviruksen, S9:ssä, mikä viittaa sen yhteiseen, tärkeään tehtävään.

**Tulos**

Rice Dwarf Phytoreovirus Segment S12 Transkriptio on tricistroninen Vim:ssä.

**Esimerkki 1.3432**

Kapseloimme tuumorinekroositekijän (TNF-), joka on merkittävä proinflammatorinen sytokiini, kolesteryylipullulaaniin (CHP) valmistaaksemme TNF/CHP-nanohiukkasia. Tässä raportissa kuvaamme nanohiukkasten immuniteettia vahvistavaa kykyä toimia rokotteen adjuvanttina. TNF/CHP-nanohiukkaset osoittivat erinomaista säilyvyyttä ja tehostivat isännän immuunivastetta ulkoisille immunogeeneille. Nanopartikkelit olivat tehokkaita nenän kautta annosteltaessa systeemisen IgG 1 - ja limakalvon IgA-tuotteen indusoimiseksi. Sovelsimme nanohiukkasia kokeellisessa influenssavirustartuntamallissa tutkiaksemme niiden adjuvanttikykyä. TNF/CHP-nanohiukkaset yhdistettynä tavanomaiseen jaettuun rokotteeseen suojasivat hiiriä nenän kautta annosteltuna A/PR/8/34 (H1N1) -influenssaviruksen tappavalta haasteelta. Mekanistiset tutkimukset osoittivat, että nanohiukkaset lisäsivät antigeenin ottoa dendriittisoluihin (DC) ja indusoivat kohtalaisesti tulehdukseen liittyvien geenien ilmentymistä nenänielun imukudoksessa (NALT), mikä johti sekä B- että T-solujen aktivoitumiseen. Alustava turvallisuustutkimus osoitti, että TNF/CHP-nanopartikkelit eivät ole vakavasti toksisia. Lieviä tai kohtalaisia vaikutuksia nenän limakalvoilla havaittiin vain toistuvassa annostelussa, ja ne näyttivät olevan palautuvia. Tietomme osoittavat, että TNF/CHP-nanohiukkaset parantavat tehokkaasti sekä humoraalista että soluvälitteistä immuniteettia, ja ne voisivat olla potentiaalinen adjuvantti tartuntatauteja vastaan tarkoitetuissa rokotteissa erityisesti limakalvoilla.

**Tulos**

Kolesteryylipullan kapseloidut TNF-nanohiukkaset ovat tehokas limakalvojen rokotteen adjuvantti influenssavirusta vastaan.

**Esimerkki 1.3433**

Uusi sikojen koronavirus SADS-CoV tunnistettiin äskettäin imettävistä porsaista, joilla oli vakava ripuli Etelä-Kiinassa, ja sen genomisekvenssi on identtisin (~95 % 21 identtisyys) lepakon α-koronaviruksen HKU2:n kanssa. Se osoittaa jälleen kerran, että lepakot ovat monien sellaisten koronavirusten luonnollinen 22 reservuaari, joilla on suuri mahdollisuus siirtyä lajirajat ylittäen 23 eläimiin ja ihmisiin rekombinaation ja/tai mutaation kautta. Tässä raportoimme HKU2:n ja SADS-CoV:n piikkiglykoproteiinitrimeerien kryo-EM 24 -rakenteet 2,38 Å:n ja 2,83 Å:n 25 resoluutiolla. HKU2- ja SADS-CoV-piikit ovat rakenteellisesti hyvin 26 samankaltaisia, ja niissä on hienoisia eroja, jotka jakautuvat pääasiassa soluun kiinnittymisestä ja reseptorien sitoutumisesta vastaavan S1 27 alayksikön NTD:hen ja CTD:hen. Analysoimme ja vertasimme systemaattisesti 28 HKU2-piikin S1-alayksikön ja 29 S2-alayksikön NTD:tä, CTD:tä, SD1- ja SD2-domeeneja sekä 29 HKU2-piikin S2-alayksikköä α-, β-, γ- ja δ-koronaviruspiikkien NTD-, CTD-, SD1- ja SD2-domeeneihin. 30 Tulokset osoittavat, että HKU2/SADS-CoV:n NTD ja CTD ovat luultavasti 31 esivanhempia piikin evoluutiossa. Vaikka kalvofuusiota 32 välittävä S2-alayksikkö on hyvin konservoitunut, HKU2/SADS-CoV:n 33 S2-alayksikön fuusiopeptidin jälkeinen liitosalue omaksuu myös muista koronaviruksista poikkeavan konformaation. Nämä tulokset 34 osoittavat rakenteellisesti läheisen evolutiivisen suhteen HKU2 /SADS-CoV 35 ja β-koronavirusten piikkien välillä ja tarjoavat uutta tietoa koronavirusten evoluutiosta ja lajien välisestä 36 tartunnasta. : bioRxiv preprint 39 Koronavirukset, jotka luokitellaan järjestykseen Nidovirales perheeseen Coronaviridae ja 40 alaheimoon Coronavirinae, ovat suuri ryhmä viruspatogeeneja, joilla on laaja isäntäalue 1 . 41 Niiden infektiot ihmisissä, muissa nisäkkäissä ja linnuissa voivat aiheuttaa hengitystie-, maksa-, 42 suolisto- ja neurologisia sairauksia, joiden vakavuus vaihtelee 2 . Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän 43 koronavirus (SARS-CoV) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus 44 (MERS-CoV) ovat aiheuttaneet vakavia uhkia ihmisten terveydelle 2000-luvulla 1,3 . Kotieläimiin tarttuvat koronavirukset aiheuttavat myös huomattavia taloudellisia 46 tappioita 4 . Esimerkiksi vuonna 2017 eristetty sikojen akuutti ripulioireyhtymä-koronavirus (SADS-CoV) 47 (tunnetaan myös nimillä SeACoV ja PEAV) aiheutti imeväisporsaiden vakavan vesiripulin 48 taudinpurkauksia, joiden kuolleisuus oli jopa 90 prosenttia useilla kaupallisilla sikatiloilla 49 Guangdongin maakunnassa Kiinassa 5-10 . SADS-CoV on α-koronavirus, ja muita α-suvun 50 edustavia jäseniä ovat sikojen epidemiallinen ripulivirus 51 (PEDV), sikojen tarttuva gastroenteriittikoronavirus (TGEV), sikojen hengitystie- 52 koronavirus (PRCV), ihmisen NL63- ja 229E-koronavirukset (HCoV-NL63 ja HCoV-53 229E) 1 . Kolmen muun suvun edustavia jäseniä ovat hiiren hepatiitti 54 koronavirus (MHV), naudan koronavirus (BCoV), SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-55 OC43 ja HCoV-HKU1 β-suvussa, lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) 56 γ-suvussa ja sian deltacoronavirus (PdCoV) δ-suvussa 1 . 57 Geneettisen rekombinaation ja/tai mutaatioiden 58 edistämä lajien välinen siirtyminen on syynä koronavirusten isäntäalueen laajenemiseen 3,11-13 . Lepakot ovat yli 30 erilaisen α- ja β-koronaviruksen 59 luonnollinen reservuaari, ja niillä on suuri potentiaali 60 lajien väliseen siirtymiseen rekombinaation ja/tai mutaatioiden avulla 12,14-16 . Geneettistä 61 evoluutiota, reseptorien sitoutumista ja patogeneesiä koskevat tiedot ovat osoittaneet, että ihmisen SARS-62 CoV ja MERS-CoV ovat todennäköisesti peräisin lepakoista 1 . Palmusivetit ja dromedaari 63 kamelit ovat lepakoista ihmisiin siirtyvien SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n välittäjäisäntiä 1 , 64 vastaavasti. Hiljattain tunnistettujen sikojen SADS-CoV-isolaattien havaittiin myös olevan 65 ~95 prosentin sekvenssi-identiteettiä Rhinolophus-lepakon HKU2-koronaviruksen kanssa, ja tämä 66 korostaa entisestään lepakoista kotieläimiin leviävien koronavirusten vakavia seurauksia 5-10 .

**Tulos**

HKU2:n ja SADS-CoV:n spike 1 -glykoproteiinien kryo-EM-rakenteet ja näkemyksiä koronaviruksen evoluutiosta 2 3 4

**Esimerkki 1.3434**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen nukleokapsidiproteiinigeeni, jonka pituus on 1 149 bp, monistettiin RT-PCR:llä eristetystä kannasta HB06 ja kloonattiin pMD18-T:hen. Sekvenssivertailu muiden geenipankista valittujen tarttuvan gastroenteriitin viruksen (TGEV) kantojen kanssa osoitti, että N-geenin täydellisen sekvenssin homologia on yli 97 prosenttia nukleotidien osalta. N-geeni kloonattiin prokaryoottisen pET 20 b -ekspressiovektorin BamHI- ja EcoRI-kloonauskohtiin, ja se nimettiin pETN:ksi. Rekombinantti nukleokapsidiproteiini ilmentyi isopropyyli-b-D-tiogalaktopyranosidin (IPTG) indusoimana. SDS-PAGE- ja Western-blot-tulokset osoittivat, että rekombinantti nukleokapsidiproteiini oli 47 kDa:n kokoinen ja että se reagoi voimakkaasti positiivisesti TGEV-spesifisen vasta-aineen kanssa.

**Tulos**

TGEV HB06 -kannan nukleokapsidiproteiinigeenin kloonaus ja ilmentäminen

**Esimerkki 1.3435**

Vuoden 2013 lopusta lähtien, seitsemän vuoden tauon jälkeen, sikojen epidemiallisen ripulitautiviruksen (PEDV) taudinpurkaukset ovat puhjenneet uudelleen ja levinneet nopeasti ympäri Japania, mikä on aiheuttanut huomattavia taloudellisia menetyksiä. Tässä tutkimuksessa raportoimme 15 uuden PEDV:n kenttävariantin, joilla on suuria genomisia deletioita, esiintymisestä, sekainfektiosta ja geneettisestä karakterisoinnista. Deletioiden koot vaihtelivat 582 nt:n (194 aa) ja 648 nt:n (216 aa) välillä S-geenin (proteiinin) kohdissa 28-714 (10-238). Yksittäisistä sioista eristetyistä 17 PEDV-näytteestä kaikki sisälsivät vähintään kaksi erilaista genotyyppiä, joissa oli suuria genomisia deletioita, ja 94,1 prosenttia niistä koostui kannoista, joissa S-geeni oli ehjä. Näitä variantteja löydettiin kahdeksassa primaarisessa ja yhdeksässä toistuvassa taudinpurkauksessa, ja ne saattavat liittyä tiloilla jatkuvaan PEDV-infektioon. Kahdesta näytteestä peräisin olevien kahdeksan variantin S- ja ORF3-geenit luonnehdittiin kokonaisuudessaan. Tämä on ensimmäinen raportti PEDV:n eri genotyyppien aiheuttamista sekainfektioista, ja sillä olisi merkitystä viruksen eristämistä, patogeneesiä ja taudin molekyyliepidemiologiaa koskevissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Uudet Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV) -variantit, joissa on suuria deletioita Spike (S) -geenissä, esiintyvät rinnakkain sellaisten PEDV-kantojen kanssa, joilla on ehjä S-geeni, Japanin kotieläiminä pidetyissä sioissa: Uusi tautitilanne

**Esimerkki 1.3436**

Alphacoronavirus-sukuun kuuluva sikojen epidemiaripulivirus (PEDV) on aiheuttanut merkittäviä taloudellisia tappioita Euroopan, Aasian ja Pohjois-Amerikan sikataloudessa aiempina vuosina. PEDV-infektio aiheuttaa akuuttia ripulia/oksentelua, kuivumista sekä suurta sairastuvuutta ja kuolleisuutta seronegatiivisilla vastasyntyneillä porsailla. Tässä luvussa esitetään materiaalit ja menetelmät immunohistokemian (IHC) suorittamiseksi PEDV-antigeenien osoittamiseksi jäädytetyistä tai formaliinilla käsitellyistä, parafiiniin sulautetuista kudoksista (FFPE). Pakastettujen kudosten, joissa virusantigeenit ovat hyvin säilyneet, IHC:ssä fluoresenssiväriaineilla leimattujen spesifisten vasta-aineiden käyttö tarjoaa erinomaisia etuja ja mukavuutta, mikä johtaa IHC:n suureen herkkyyteen ja spesifisyyteen sekä toimenpideajan lyhentämiseen. FFPE-kudosten IHC:ssä, joissa kudos- tai solumorfologia on hyvin säilynyt, entsyymeillä, kuten emäksisellä fosfataasilla, leimattujen spesifisten vasta-aineiden käyttö tarjoaa myös merkittäviä etuja määritettäessä virusantigeenien ja histopatologisten vaurioiden välistä korrelaatiota. PEDV:n antigeenit pakastekudoksissa näkyvät vasta-aineiden kanssa konjugoitujen fluoresoivien väriaineiden vihreänä värjäytymänä infektoituneiden solujen sytoplasmassa, kun ne aktivoituvat erityisellä aallonpituudella olevan valon herättämänä fluoresenssimikroskoopissa. FFPE-kudoksissa PEDV-antigeenit näkyvät punaisena värjäytymisenä infektoituneiden solujen sytoplasmassa, kun substraattikromogeeni Fast Red asetetaan paikalleen.

**Tulos**

2 luku Immunohistokemiallinen värjäys sikojen epidemiallisen ripuliviruksen osoittamiseksi kudoksissa

**Esimerkki 1.3437**

Virusten epitranskriptomiikka on vasta kehittyvä ala, jolla on tunnistettu RNA-muutosten ainutlaatuinen rooli RNA-virusten elinkaaren muokkaamisessa. Vaikka viisi vuosikymmentä sitten havaittiin kourallinen modifioituja virus-RNA:ita, viime aikoihin asti tiedettiin hyvin vähän siitä, miten nämä modifikaatiot säätelevät virusten elinkaarta. Tässä tarkastellaan metyyli-6-adenosiinin pro- ja antiviraalisia vaikutuksia erilaisissa virusten elinkaarissa, 2 0 O-metyyli-modifikaatioiden roolia RNA:n stabiilisuudessa ja synnynnäisen immuunijärjestelmän havaitsemisessa sekä adenosiini-inosiinimodifikaatioiden tehtäviä retrovirusten elinkaarissa. Koska yli 100 RNA:n modifikaation rooli on vielä tuntematon, tämä on nopeasti kehittyvä ala, jonka on määrä ehdottaa uusia viruslääkehoitoja. Cell Host & Microbe 21, 14. kesäkuuta 2017 ª 2017 Elsevier Inc. 661 Kuva 1. Adenosiinimodifikaatiot ja vastaavat entsyymit, jotka helpottavat näitä kemiallisia modifikaatioita N 6 -metyyliadenosiini ja N 6 ,2-O-dimetyyliadenosiini ovat palautuvia RNA-modifikaatioita, kun taas inosiini ja 2 0 -O-metyyliadenosiini näyttävät olevan palautumattomia. Luetelluista modifikaatioista vain 2 0 -O-metyylitransferaaseja koodataan virusgeeneissä (WNV, Länsi-Niilin virus; DV, denguevirus; H-CoV, ihmisen koronavirus), mikä tukee entisestään tämän modifikaation merkittävää roolia viruksen havaitsemisen moduloinnissa synnynnäisen immuunijärjestelmän poluilla.

**Tulos**

Merkin tekeminen: Adenosiinimodifikaatioiden rooli RNA-virusten elinkaaressa

**Esimerkki 1.3438**

Selkärankaisten interferonin indusoimilla transmembraanigeeneillä (IFITM) on osoitettu olevan laajoja ja monipuolisia tehtäviä, ja niillä on tärkeä rooli selkärankaisten evoluutiossa. Vaikka niiden toiminnallisuutta on tarkkailtu, tämän geeniperheen evoluution dynamiikka on monimutkaista ja tällä hetkellä tuntematonta. Tässä teimme yksityiskohtaisia evoluutioanalyysejä selkärankaisten IFITM-perheen evoluutiohistorian selvittämiseksi. Yhteensä 174 IFITM-ortologista geeniä ja 112 pseudogeeniä tunnistettiin 27 selkärankaisten genomisekvenssistä. Selkärankaisten IFITM-perhe voidaan jakaa fylogeneettisesti immuniteettiin liittyviin IFITM- (IR-IFITM), IFITM5- ja IFITM10-alaperheisiin, mikä viittaa alkuperään kolmesta eri esiasteesta. Yleisesti ottaen selkärankaisten IFITM-geenit sijaitsevat kahdessa lokuksessa, joista toinen sisältää IFITM10-geenin ja toinen IFITM5-geenin ja eri määrän IR-IFITM-geenejä. Näissä IFITM-geeneissä havaittiin evolutiivisen syntenian säilymistä. IFITM:n kolmen alaperheen välillä havaittiin merkittäviä toiminnallisia eroja. IFITM5-alatyypissä ei havaittu geeniduplikaatiota tai positiivista valikoitumista, mikä viittaa luunmuodostukseen osallistuvan IFITM5-geenin toiminnalliseen säilymiseen selkärankaisten evoluutiossa. Marmosetin genomissa ei havaittu IFITM5-loukkoa, mikä viittaa mahdolliseen yhteyteen tämän apinan pienen koon kanssa. IFITM10-alaperhe jaettiin kahteen ryhmään: vesieliöihin ja maaeläimiin. Näiden kahden ryhmän välillä havaittiin toiminnallista eroavaisuutta, ja viisi sammakosta peräisin olevaa IFITM10:n kaltaista geeniä hajaantui näihin kahteen ryhmään. Vesiselkärankaisten IFITM10:n kaltaisissa geeneissä havaittiin sekä geeniduplikaatiota että positiivista valikoitumista, mikä osoittaa, että IFITM10 saattaa liittyä sopeutumiseen vesiympäristöön. IR-IFITM-alaperheessä havaittiin suuri määrä linja- ja lajikohtaisia geeniduplikaatioita, ja kädellisten ja jyrsijöiden IR-IFITM-geeneissä havaittiin positiivista valikoitumista. Koska kädelliset ovat kokeneet pitkän virustartuntojen historian, tällainen nopea laajeneminen ja positiivinen valinta viittaavat siihen, että kädellisten IR-IFITM-geenien evoluutio liittyy laajakirjoiseen virustorjunta-aktiivisuuteen.

**Tulos**

Interferonin indusoiman transmembraanigeeniperheen evolutiivinen dynamiikka selkärankaisilla eläimillä

**Esimerkki 1.3439**

Taustaa: Vaikka viimeaikaisissa tutkimuksissa on tunnistettu uusia C-ryhmän ihmisen rinoviruksia (HRVC), niiden aiheuttamien lastentautien kirjo on tuntematon. Tavoite: Pyrimme selvittämään HRVC-virusten aiheuttaman taudin esiintymistä ja tautitaakkaa sairaalahoitoon joutuneilla nuorilla lapsilla. Menetelmät: Suoritimme prospektiivista väestöpohjaista seurantaa kahdessa Yhdysvaltain piirikunnassa alle 5-vuotiaiden lasten keskuudessa, jotka joutuivat sairaalaan akuutin hengitystiesairauden tai kuumeen vuoksi lokakuusta 2001 syyskuuhun 2003. Nenä- ja kurkkunäytteet otettiin ja testattiin HRV:iden varalta RT-PCR:n avulla määritettynä ja sen jälkeen osittaisen sekvensoinnin avulla karakterisoituna. Tulokset: Kahden vuoden aikana testatusta 1052 lapsesta 167:llä (16 %) todettiin HRV:tä. 147 näytteestä, jotka onnistuttiin sekvensoimaan, 64 oli ryhmän A HRV:tä, 6 ryhmän B HRV:tä ja 77 HRVC:tä. Lapsilla, joilla oli HRVC:tä, oli huomattavasti todennäköisemmin kuin lapsilla, joilla oli ryhmän A HRV:tä, korkean riskin perussairauksia, kuten astma (42 % vs. 23 %, P 5,023), ja heillä oli ollut astmadiagnoosi (55 % vs. 36 %, P 5,022). Päätelmät: Kaiken kaikkiaan HRVC:tä havaittiin 7 prosentilla lapsista, jotka joutuivat sairaalaan kuumeen tai hengitystieoireiden vuoksi, ja ne muodostivat lähes puolet kaikista rinoviruksiin liittyvistä sairaalahoitojaksoista, mikä viittaa siihen, että tämä uusi ryhmä aiheuttaa merkittävän taakan lastentauteja. (J Allergy Clin Immunol 2009;123:98-104.)

**Tulos**

Uusi rinovirusryhmä liittyy astman sairaalahoitoihin

**Esimerkki 1.3440**

3-vuotias, kastroitu uros Tiffany-kissa tuotiin Animal Health Trustiin tutkittavaksi pyreksian ja vatsavaurion vuoksi. Röntgen- ja ultraäänitutkimuksissa todettiin mahalaukun seinämän voimakas paksuuntuminen ja alueellinen lymfadenopatia. Mahalaukun seinämän kerroksellisuus oli muuttunut, mikä johtui pääasiassa lihaksen paksuuntumisesta. Histopatologinen tutkimus vahvisti eosinofiilisen fibroottisen gastriitin. Kissalla oli myös viitteitä yleistyneestä Toxoplasma gondii -infektiosta, joka saattoi olla vastuussa mahalaukun muutoksista.

**Tulos**

TAPAUSKERTOMUS Eosinofiilinen fibroottinen gastriitti ja toksoplasmoosi kissalla

**Esimerkki 1.3441**

Koronaviruskannat 229E ja OC43 on yhdistetty erilaisiin hengitystiesairauksiin, jotka vaihtelevat itsestään paranevasta flunssasta vakavaan keuhkokuumeeseen. Vaikka krooniset perussairaudet ovat merkittäviä vakavia hengitystievirusinfektioita aiheuttavia tekijöitä, immuunipuutteisilla potilailla esiintyvistä koronaviruksiin liittyvistä keuhkokuumeista on saatavilla vain vähän tietoa. Tässä raportoidaan kahdesta hyvin dokumentoidusta koronavirukseen 229E liittyvästä keuhkokuumeesta, joilla kummallakin oli erilainen kliininen oirekuva. Diagnoosi tehtiin virusviljelyn ja elektronimikroskooppilöydösten perusteella, joissa näkyi tyypillisiä kruununmuotoisia hiukkasia, sekä viruksen genomin monistamisen perusteella käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla. Tämän raportin perusteella koronaviruksia olisi pidettävä potentiaalisina keuhkokuumeen aiheuttajina immuunipuutteisilla potilailla.

**Tulos**

Coronavirus 229E:hen liittyvä keuhkokuume immuunipuutteisilla potilailla.

**Esimerkki 1.3442**

Taustaa: Kylmäkonservoidut primaariset ihmisen munuaisten proksimaalisen tubuluksen epiteelisolut (RPTEC) saatiin kaupalliselta toimittajalta Simian virus 40:n (SV40) tutkimuksia varten. Kahdentoista tunnin kuluessa soluviljelmien aloittamisesta moniin RPTEC:iin ilmestyi sytoplasmallisia vakuoleja. RPTEC:t heikkenivät tästä lähtien nopeasti. Koska SV40 indusoi sytoplasmavakuolien muodostumista, tämä RPTEC-erä hylättiin SV40-tutkimusta varten. Etsimme kuitenkin todennäköistä syytä tai syitä RPTEC:n huononemiseen osana teknologian kehitystyötä. Menetelmät: RPTEC:ssä olevat satunnaiset virukset eristettiin ja/tai havaittiin ja tunnistettiin eristämällä ne eri indikaattorisolulinjoista, havainnoimalla sytopatologiaa, immunofluroresenssimäärityksellä, elektronimikroskopialla, PCR:llä ja sekvensoinnilla. Tulokset: Sytomegalovirus (CMV) havaittiin joissakin RPTEC:ssä sytologian, immunofluoresenssimäärityksen ja PCR:n avulla. Ihmisen herpesvirus 6B havaittiin PCR:llä RPTEC:stä uutetusta DNA:sta, mutta sitä ei eristetty. Ihmisen koronavirus NL63 eristettiin ja tunnistettiin RT-PCR:llä ja sekvensoinnilla, ja sen replikaatio tuoreessa RPTEC-erässä ja toisenlaisissa ihmisen primaarisissa munuaissoluissa vahvistettiin. Päätelmät: Kontaminoituneessa RPTEC-erässä esiintyi ainakin 3 erilaista satunnaista virusta. Vaikka emme pysty määrittämään, olivatko alkuperäiset RPTEC-erät saaneet tartunnan jo ennen niiden erottamista muista munuaissoluista vai olivatko ne saaneet HCoV-NL63:n sairastuneelta laboratoriotyöntekijältä valmisteltaessa niitä kaupalliseen myyntiin, havaintomme ovat muistutus siitä, että ihmisestä peräisin olevia biologisia tuotteita on aina pidettävä mahdollisina tartunnanaiheuttajien lähteinä. Tärkeää on, että HCoV-NL63 lisääntyy korkeilla tittereillä joissakin ihmisen primaarisissa munuaissoluissa.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen NL63 eristäminen ja geneettinen karakterisointi kaupalliselta toimittajalta saaduissa ihmisen munuaisten proksimaalisen tubulaarisen epiteelin soluissa ja sen replikaation vahvistaminen kahdessa erityyppisessä ihmisen primaarisessa munuaissolussa.

**Esimerkki 1.3443**

Campylobacter jejuni on edelleen yksi aikamme merkittävimmistä suolistopatogeeneistä. Sen zoonoottinen luonne ja laaja levinneisyys teollistuneissa maissa edellyttävät nopeaa ja luotettavaa diagnoosivälinettä. Vasta-aineisiin perustuva toteaminen on sopiva keino patogeenisten bakteerien tunnistamiseen. Immunodominantteja kohteita koskeva tietämys on kuitenkin rajallista. Näin ollen esitetään lähestymistapa, jonka avulla voidaan nopeasti seuloa lukuisia cDNA:sta johdettuja ekspressioklooneja uusien antigeenien tunnistamiseksi. Immunodominanttien proteiinien syvempi ymmärtäminen auttaa diagnostisten välineiden suunnittelussa ja edistää bakteerin patogeenisuuden ymmärtämistä sekä paljastaa mahdollisia rokotuskandidaatteja. Olemme onnistuneesti seuloneet 1536 kloonia ekspressiokirjastosta ja tunnistaneet 22 proteiinia, joita ei ole aiemmin kuvattu immunodominantteina. Vastaavien 22 geenin subkloonauksen ja täyspitkien proteiinien ilmentämisen jälkeen tutkimme immunodominanttiutta mikroarrayilla ja ELISA:lla. Tämän jälkeen seitsemän proteiinia valittiin epitooppikartoitusta varten. Cj0669:lle ja cj0920c:lle tunnistettiin lineaariset epitoopit. Spesifisyysmääritykset paljastivat cj0669:n osalta spesifisen lineaarisen epitooppipaikan. Näin ollen yksitoista aminohappojäännöstä sisältävä sekvenssi TLIKELKRLGI analysoitiin alaniiniskannauksen avulla, mikä osoitti glysiinijäännöksen olevan merkittävä vasta-aineen sitoutumisen kannalta. Tässä esitelty innovatiivinen lähestymistapa, jossa prokaryoottien cDNA:t tuotetaan yhdessä mikrosarja-alustan kanssa, mikä tekee aikaa vievät puhdistusvaiheet tarpeettomiksi, on auttanut valaisemaan C.jejunin uusia immunodominantteja proteiineja. Spesifisen lineaarisen epitoopin löytyminen tasoittaa tietä lukuisille tuleville tutkimuksille ja sen mahdolliselle käytölle diagnostisissa sovelluksissa, kuten serologisissa seulonnoissa. Lisäksi nykyinen lähestymistapa on helposti sovitettavissa muihin erittäin merkityksellisiin bakteereihin, mikä tekee siitä erinomaisen välineen antigeenien ja mahdollisten biomarkkereiden löytämiseksi tulevaisuudessa. Näin ollen on toivottavaa yksinkertaistaa rakenteellisten epitooppien tunnistamista, koska se laajentaisi havaittavien uusien epitooppien kirjoa.

**Tulos**

Campylobacter jejuni -bakteerin uusien immunodominanttien proteiinien nopea tunnistaminen ja spesifisen lineaarisen epitoopin karakterisointi.

**Esimerkki 1.3444**

Kolme Kiinan johtavaa tartuntatautiasiantuntijaa kutsuttiin kertomaan havainnoistaan COVID-19-potilaiden hoidosta vuodeosastolla. Professori Taisheng Li lähetettiin Wuhaniin antamaan etulinjan hoitoa. Hän kuvaa SARS-CoV-2-infektion kliinistä kulkua. Lisäksi hän havaitsee hyytymistoiminnan merkittävän poikkeavuuden ja ehdottaa, että varhainen suonensisäinen immunoglobuliinihoito ja pienimolekyylipainoinen hepariini antikoagulaatiohoito ovat erittäin tärkeitä. Professori Hongzhou Lu, joka on Kiinassa johtanut erilaisten viruslääkkeiden kokeilua, ilmaisee huolensa meneillään olevien kliinisten tutkimusten laadusta, koska useimmat tutkimukset ovat pienimuotoisia ja luonteeltaan toistuvia, ja korostaa kliinisten tutkimusten tulosten nopean julkaisemisen tärkeyttä. Perinteisen kiinalaisen lääketieteen osalta professori Lu ehdottaa luovan arviointijärjestelmän kehittämistä, koska sen kemialliset koostumukset ovat monimutkaisia. Professori Wenhong Zhang vastaa Shanghaissa COVID-19-tapausten kliinisestä kokonaishallinnasta. Hän esittelee tiimilähestymistavan COVID-19-potilaiden hoitoon. Vakavasti tai kriittisesti sairaiden potilaiden kohdalla hengitystä tukevan hoidon lisäksi oikea-aikainen monielinarviointi ja -hoito on erittäin tärkeää. Lääketieteelliset päätökset ja toimenpiteet räätälöidään huolellisesti kunkin potilaan ainutlaatuisten ominaisuuksien mukaan.

**Tulos**

COVID-19-potilaiden kliininen tarkkailu ja hoito

**Esimerkki 1.3445**

Tavoite: Tavoitteena on kuvata hengitystieinfektiota (RSV) sairastavien raskaana olevien naisten kliininen taudinkuva ja laboratoriodiagnoosi. Menetelmät: Toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella olevat raskaana olevat naiset otettiin mukaan rutiininomaisen synnytyslääkärikäynnin aikana, kun he olivat olleet oireettomia kahden edeltävän viikon aikana (terveet kontrolliryhmät) tai kun he olivat ilmoittaneet 7 päivää kestäneen akuutin hengitystiesairauden (ARI) oireista (tapaukset). Kliiniset tulokset arvioitiin ilmoittautumisen yhteydessä ja kaksi viikkoa sen jälkeen. Uudelleenrekisteröinti oli sallittua. Nenänielun eritteet arvioitiin hengitystiepatogeenien varalta reaaliaikaisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (PCR). Seerumista testattiin RSV-spesifiset vasta-ainevasteet Western Blot -testillä, mikroneutralisaatiomäärityksellä ja palivitsumabikilpailuvasta-ainemäärityksellä. Tulokset: Hengitystieviruskauden 2015-2016 aikana 7:llä 65:stä (11 %) raskaana olevasta naisesta, joilla oli ARI ensimmäisellä ilmoittautumisajankohdalla, ja 8:lla 77:stä (10 %) raskaana olevasta naisesta, joilla oli ARI tutkimusjakson aikana (ensimmäisellä ilmoittautumisajankohdalla tai uudelleen ilmoittautumisajankohdan aikana), oli PCR:llä varmistettu RSV-infektio. Neljä (50 %) PCR:llä vahvistettua RSV ARI-tapausta ilmoitti alempien hengitysteiden sairauden (LRTI) oireista, ja yksi joutui sairaalaan. Yhdistämällä PCR- ja serologiset tiedot RSV-tartuntojen määrä oli 12 % (8 65:stä) ensimmäisellä ilmoittautumiskerralla ja 13 % (10 77:stä) ARI-episodien perusteella. Terveistä kontrolleista 28:lla 88:sta (32 %) oli Western Blot -profiili, joka viittasi tuoreeseen RSV-infektioon joko edellisellä ja/tai kuluvalla kaudella. Päätelmät: RSV:n tartuntatauti oli 10-13 %:lla hengitystieviruskauden aikana tavanomaisessa raskaudenaikaisessa hoidossa olleiden ambulatoristen raskaana olevien naisten keskuudessa. Terveiden kontrolliryhmien serologiset tulokset viittaavat mahdollisesti korkeampaan tartuntamäärään. Tulevissa tutkimuksissa olisi otettava huomioon PCR:n ja serologian yhdistetty diagnostinen vahvuus RSV-infektion tunnistamisessa. Kun äidin RSV-rokotekandidaatteja arvioidaan pienten vauvojen suojelemiseksi, raskaana olevien naisten tulokset olisi asetettava etusijalle.

**Tulos**

Raskaana olevien naisten hengitystieinfektion kliiniset ominaisuudet ja tulokset

**Esimerkki 1.3446**

Koska kissan koronaviruksen patogeeninen mekanismi perustuu endosomaaliseen happamoitumiseen sytoplasmaan pääsyä varten, tässä tutkitaan uuden vakuolaarisen ATPaasin estäjän, difylliinin, ja sen nanoformulaation antiviraalista aktiivisuutta tyypin II kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta aiheuttavaa virusta (FIPV) vastaan. Kokeelliset tulokset osoittavat, että difylliini estää annosriippuvaisesti endosomaalista happamoitumista fcwf-4-soluissa, muuttaa solujen herkkyyttä FIPV:lle ja estää viruksen replikaatiota. Lisäksi poly(etyleeniglykoli)-blokki-poly(laktidi-koglykolidi)-poly(laktidi-koglykolidi)-aineesta (PEG-PLGA) koostuvien polymeeristen nanohiukkasten avulla annosteltu difylliini osoittaa edelleen parempaa turvallisuusprofiilia ja tehostettua inhiboivaa aktiivisuutta FIPV:tä vastaan. In vitro -mallissa, jossa FIPV-infektiota tehostettiin vasta-aineesta riippuvaisesti, difylliinin nanohiukkaset osoittivat huomattavaa antiviraalista vaikutusta kissojen koronavirusta vastaan. Lisäksi difylliini-nanohiukkaset olivat hyvin siedettyjä hiirillä suuren annoksen laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Tämä tutkimus korostaa difylliinin ja sen nanoformulaation terapeuttista potentiaalia FIP:n hoidossa. Kissan koronavirukset (FCoV) kuuluvat Coronaviridae-heimon alfakoronavirusten sukuun. FCoV on koti- ja luonnonvaraisten kissapopulaatioiden keskuudessa yleinen viruspatogeeni, ja se voi levitä horisontaalisesti ulosteen ja suun välityksellä, jolloin infektio on pysyvä, ja sen esiintyvyys ja seropositiivisuus monikissatalouksissa tai -suojissa voi nousta 90 prosenttiin 1,2 . Patogeenisuuden osalta FCoV:llä on kaksi biotyyppiä, nimittäin kissan suolistoperäinen koronavirus (FECV) ja kissan tarttuva vatsakalvontulehdusvirus (FIPV) 3 . FECV:ssä jatkuvasti tartunnan saaneessa kissassa tapahtuneiden geneettisten mutaatioiden ansiosta se voi saada makrofagitropismin ja muuttaa viruksen virulentiksi FIPV:ksi 4 . Ensimmäisen viruksen aiheuttamissa infektioissa ei esiinny kliinisesti ilmeistä tai kissanpennuilla on lievä, itsestään rajoittuva gastroenteriitti. Sitä vastoin FIPV-infektiot aiheuttavat nuorissa kissapopulaatioissa suuren kuolleisuuden ja eteneviä, monijärjestelmäisiä sairauksia. Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus on edelleen yksi kissojen tuhoisimmista ja tappavimmista virustauteja, ei ainoastaan korkean kuolleisuuden vuoksi vaan myös siksi, että tehokkaita vaihtoehtoja diagnoosiin, ennaltaehkäisyyn ja hoitoon ei ole 5 . Tautia vaikeuttaa lisäksi vasta-aineista riippuvainen tehostuminen (ADE), joka voi pahentaa taudin oireita 4 . Viruksen fuusioituminen isäntäsolun endosomaalisten kalvojen kanssa, jota alhainen pH helpottaa, on tiettyjen virusinfektiokaskadien tärkein tapahtuma 6 . Vacuolar ATPase (V-ATPase) -aktiivisuus, joka vastaa protonien pumppaamisesta endosomaalisiin lokeroihin, on aiemmissa tutkimuksissa todettu edellytykseksi kissan koronaviruksen replikaatiolle 7 . Endosomaalinen happamoitumisprosessi on myös välttämätön ADE:n syntymiselle FIPV-infektiossa 8 . Siksi endosomaalinen V-ATPaasi on houkutteleva kohde viruslääkkeille. Viime vuosikymmeninä tehdyt lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että V-ATPaasin estäjiä voitaisiin käyttää virusinfektioiden sekä muiden sairauksien, kuten osteoporoosin, luutautien, munuaisten asidoosin ja syövän, hoitoon 9,10 . Esimerkiksi yleisimmin käytetty V-ATPaasi-inhibiittori, bafilomysiini, osoitti laajakirjoista antiviraalista vaikutusta useita patogeenejä vastaan. Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 13043 | 7: 13043 |

**Tulos**

Nanohiukkasmaisella vacuolaarisen ATPaasin estäjällä on voimakas isäntään kohdistettu viruslääkkeellinen aktiivisuus kissan koronavirusta vastaan OPEN-virus.

**Esimerkki 1.3447**

SARS-koronavirus (SARS-CoV) on vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaja. SARS-CoV:n piikki (S)-glykoproteiini välittää kalvojen fuusiotapahtumia viruksen tunkeutumisen ja viruksen aiheuttaman solujen välisen fuusion aikana. SARS-CoV:n S-glykoproteiinin toiminnallisten alueiden rajaamiseksi tutkittiin yksittäisiä pistemutaatioita, klusteri-lysiini- ja klusteri-alaniinimutaatioita sekä karboksyyliterminaalisia typistyksiä transientti-ekspressiokokeissa. Joko S-glykoproteiinin aminoterminaalisen heptad-toiston, ennustetun fuusiopeptidin tai viereisen, mutta erillisen alueen mutageenit heikensivät vakavasti S-välitteistä solun ja solun välistä fuusiota, kun taas solunsisäinen kuljetus ja solupinnan ilmentyminen eivät vaikuttaneet haitallisesti. Yllättäen 17 aminohapon karboksyyliterminaalinen katkaisu lisäsi huomattavasti S-glykoproteiinin välittämää solusta soluun-fuusiota, mikä viittaa siihen, että terminaaliset 17 aminohappoa säätelivät S-fusogeenisiä ominaisuuksia. Sitä vastoin 26 tai 39 aminohapon katkaisu, joka poisti joko toisen tai molemmat kahdesta endodomeenin kysteiinirikkaasta motiivista, esti solufuusion verrattuna villityyppiseen S:ään. 17 ja 26 aminohapon poistot eivät vaikuttaneet haitallisesti S:n solupinnan ilmentymiseen, kun taas 39 aminohapon katkaisu esti S:n solupinnan ilmentymisen, mikä viittaa siihen, että kalvoproksimaalisella kysteiinirikkaalla motiivilla on olennainen rooli S:n solupinnan ilmentymisessä. S-glykoproteiinin karboksyyliterminaalissa olevan happaman aminohappoklusterin mutageneesi sekä happaman klusterin sisällä olevan ennustetun fosforylaatiokohdan muokkaaminen osoittivat, että tällä aminohappokohteella voi olla toiminnallinen rooli S:n pidättämisessä solupinnalla. Tämä geneettinen analyysi paljastaa, että SARS-CoV:n S-glykoproteiini sisältää solunulkoisia domeeneja, jotka säätelevät solufuusiota, sekä erillisiä endodomeeneja, jotka toimivat solunsisäisessä kulkeutumisessa, solupinnan ilmentymisessä ja solufuusiossa. D

**Tulos**

SARS-koronaviruksen piikkiglykoproteiinin funktionaalisten domeenien geneettinen analyysi, joka liittyy solupinnan ilmentymiseen ja solujen väliseen fuusioon.

**Esimerkki 1.3448**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määritellä ja karakterisoida tarkemmin se rum aminope ptidaasi -M:ää lapsilla, joilla on eläviä sairauksia. Uusien määritystemme perusteella olemme osoittaneet, että entsyymillä on kaksi fraktiota. Ensimmäisen fraktion aktiivisuus on määritetty laimentamattomassa seerumissa, jonka pH on säädetty 8,5:stä (varastoidun seerumin pH) 7,4:ään. Seosfraktion aktiivisuus (kryptinen aktiivisuus) ilmenee seerumissa (pH 7,4) laimennuksen ja/tai aniliininaftaleenisulfonihapon lisäämisen seurauksena. Lapsilla, joilla on Alagillen oireyhtymä, ekstrahepatiittinen sappitieatreesi, Bylerin tauti ja akuutti hepatiitti B -virusinfektiosta johtuva hepatiitti, molempien fraktioiden aktiivisuus on erittäin koholla verrattuna terveisiin lapsiin tai kroonista virushepatiittia sairastaviin lapsiin. Lisäksi se rumin aminopeptidaasi -M näyttää heijastavan muita patologisen prosessin piirteitä kuin alaniiniaminotransfeeraasin ja g -glutamyylitranspe ptidaasin heijastamat piirteet. Lisääntyneen aktiivisuuden ja laajan substraattispesifikaation vuoksi entsyymi näyttäisi olevan myös sappitukoksen ja hepatiitin kofaktori.

**Tulos**

Aminopeptidaasi-M:n lisätutkimukset veressä lapsilla, joilla on kolestaattisia maksasairauksia ja virushepatiittia.

**Esimerkki 1.3449**

Nivelten rappeumasairauteen liittyvä kipu on kliinisesti merkittävä ja yleinen sairaus, joka vaikuttaa kotieläiminä pidettyihin kissoihin ja muihin lajeihin, myös ihmisiin. Kivun neurobiologisen allekirjoituksen tunnistaminen on hyvin kehittynyt jyrsijöiden kipumalleissa, mutta tällaisia tietoja ei kuitenkaan ole saatu eläimistä tai ihmisistä, joilla on luonnossa esiintyviä kiputiloja. Tässä tutkimuksessa selvitettiin hermokudoksen talousgeenien (HKG) tunnistamista ja sellaisten geenien ilmentymistasoja, joiden katsotaan liittyvän krooniseen kipuun jyrsijämalleissa, kissoilla, joilla on luonnossa esiintyvää nivelrikkokipua. Neljätoista aikuista kissaa arvioitiinseitsemän, joilla ei ollut kliinisiä merkkejä nivelrikkokivusta, ja seitsemän, joilla oli takaraajojen radiografinen DJD ja kipu. Tutkijan valitsemien kivun signaaligeenien (mukaan lukien ASIC3, ATF3, COX2, CX3CL1, NAV1.7, NAV1.8, NAV1.9, NGF, NK1R, TNFα, TRKA) ilmentymistä kliinisesti terveiden kissojen ja DJD:tä sairastavien kissojen lannerangan selkäytimen dorsaalisarven ja lannerangan dorsaalijuuren ganglioiden kudoksissa tutkittiin kvantitatiivisella RT-PCR:llä (qPCR). Kaikissa kudosnäytteissä stabiilimmiksi tunnistetut HKG:t olivat monia ribosomiproteiinigeenejä, kuten RPL30 ja RPS19. qPCR-tulokset osoittivat ATF3:n ja CX3CL1:n olevan ylössäätyneinä DJD:tä sairastavissa dorsaalijuuriganglioissa verrattuna kliinisesti terveisiin kontrolleihin. Selkäytimessä CX3CL1 oli ylös- ja NGF alasreguloitunut, kun DJD:hen sairastuneita näytteitä verrattiin terveisiin näytteisiin. Lisätyötä tarvitaan, jotta ymmärrettäisiin kivun neurobiologiaa luonnossa esiintyvissä sairauksissa ja sitä, mitkä jyrsijämallit ennustavat näitä muutoksia heterogeenisemmissa populaatioissa, kuten kotikissoissa.

**Tulos**

Geenien ilmentymisen karakterisointi luonnostaan esiintyvässä kissan rappeuttavaan nivelsairauteen liittyvässä kivussa.

**Esimerkki 1.3450**

Ihmisen dendriittisoluspesifinen solujenvälinen adheesiomolekyyli-1 tarttuva nonintegriini, DC-SIGN, ja sinusoidaalisten endoteelisolujen reseptori DC-SIGNR tai L-SIGN ovat läheisesti sukua keskenään olevia sokereita sitovia reseptoreita. DC-SIGN toimii sekä patogeenejä sitovana endosyyttisenä reseptorina että soluadheesiomolekyylinä, kun taas DC-SIGNR:llä on vain patogeenejä sitova tehtävä. Sen lisäksi, että näiden kahden reseptorin hiilihydraatteja tunnistavien domeenien sokereita sitovissa ominaisuuksissa on eroja, sekvensserieroja on myös viereisissä kauladomeeneissa, jotka ovat suurelta osin 23 aminohapon toistoyksiköistä koostuvia kierukkatetramerisaatiodomeeneja. Yhtenäisistä toistoyksiköistä koostuvia mallipolypeptidejä on karakterisoitu geelisuodatuksella, differentiaalipyyhkäisykalorimetrialla ja sirkulaaridikroismilla. Tulokset osoittavat, että kaksi piirrettä luonnehtii toistoyksiköitä, jotka muodostavat vakaampia tetrameereja: leusiinijäännös, joka on ensimmäisessä asemassa hydrofobisten jäämien heptadikuviossa, joka pakkautuu kierteisen kelan sisäpuolelle, ja arginiinijäännös kierteisen kelan pinnalla, joka muodostaa suolasiltaa samassa polypeptidiketjussa olevan glutamiinihappojäännöksen kanssa. Kaikkien kädellisten DC-SIGNR:ssä vallitsevat hyvin stabiilit toistoyksiköt, joten hiilihydraatteja tunnistavien domeenien on pysyttävä suhteellisen tiiviisti yhdessä. Sitä vastoin DC-SIGN:ssä stabiileja toistoyksiköitä on vain lähellä kalvoa. Jos DC-SIGN:n hiilihydraatteja tunnistavien domeenien lähellä olevissa toistoyksiköissä on jäämiä, jotka häiritsevät tetrameerin muodostumista, nämä domeenit voivat levitä kauemmas toisistaan. Näin ollen DC-SIGN:n ja DC-SIGNR:n kauladomeenit voivat osaltaan vaikuttaa näiden reseptorien erilaisiin toimintoihin esittämällä sokereita sitovia kohtia eri yhteyksissä. Synnynnäisen immuunijärjestelmän reseptorien sokereita sitovien kohtien välimatka vaikuttaa siihen, miten nämä reseptorit erottavat toisistaan patogeenien pinnalla olevat sokerit ja isäntäsolujen pinnalla olevat sokerit. Tässä työssä kuvataan, miten läheisesti toisiinsa liittyvien reseptorien pienet erot voivat muuttaa tapaa, jolla sokereita sitovat kohdat pysyvät yhdessä, mikä auttaa selittämään, miksi ne ovat erilaisessa vuorovaikutuksessa virusten kanssa, joilla on samantyyppisiä sokereita.

**Tulos**

Glykaneja sitovien DC-SIGN- ja DC-SIGNR-reseptorien oligomerisaatiodomeenit: sekvenssivaihtelu ja stabiilisuuserot.

**Esimerkki 1.3451**

on vakiintunut tekniikka, joka herättää edelleen tutkijoiden huomion monilla aloilla. LAMP-teknologian tutkimus- ja kehitystyössä on viime vuosina keskitytty kahteen pääalueeseen: ensinnäkin sen kliinisen soveltamisen tutkimiseen hyväksytyksi in vitro -diagnostiikkavälineeksi Japanissa ja eräissä muissa maissa ja toiseksi tutkimukseen, jonka tavoitteena on LAMP-testausprosessin yksinkertaistaminen edelleen. Tässä katsauksessa luodaan yleiskatsaus LAMP-testin tilanteeseen näissä kahdessa aihepiirissä tekemällä yhteenveto tutkimustyöstä, joka on tehty pääasiassa edellisen katsausartikkelimme jälkeen.

**Tulos**

Silmukkavälitteinen isoterminen amplifikaatio (LAMP): viimeaikainen edistyminen tutkimuksessa ja kehityksessä

**Esimerkki 1.3452**

Pitkiä ei-koodaavia RNA:ita (lncRNA) esiintyy nisäkkäiden lisäksi myös muissa organismeissa, kuten viruksissa. Viimeaikaiset havainnot viittaavat siihen, että lncRNA:illa on erilaisia säätelytehtäviä useissa tärkeissä biologisissa ja patologisissa prosesseissa. Viruksen elinkaaren aikana lncRNA:t osallistuvat useisiin vaiheisiin, kuten viruksen geeniekspression tehostamiseen, viruksen replikaation ja genomin pakkaamisen edistämiseen, virionien vapautumisen tehostamiseen, viruksen latenssin ylläpitämiseen ja virustransformaation avustamiseen; lisäksi lncRNA:t vastustavat isännän antiviraalisia synnynnäisiä immuunivasteita. Toisin kuin virusinfektiossa toimivat proteiinit, lncRNA:iden odotetaan olevan uusia kohteita kaikentyyppisten biokemiallisten prosessien muokkaamiseksi niiden laajojen ominaisuuksien ja syvällisen vaikutuksen vuoksi. Tässä katsauksessa korostetaan nykyistä käsitystämme lncRNA:iden säätelytehtävistä virusinfektioprosessien aikana painottaen lncRNA:iden potentiaalista käyttökelpoisuutta virusinterventiostrategioiden kohteena, millä voisi olla terapeuttisia vaikutuksia kliinisen lähestymistavan soveltamisessa virussairauksien hoitoon.

**Tulos**

Viruksen lncRNA: Viruksen elinkaarta säätelevä säätelymolekyyli.

**Esimerkki 1.3453**

Hengitystieinfektiovirus (RSV) on yksi tärkeimmistä lasten patogeenisistä infektioista, ja se vaatii perusteellista tutkimusta maailmanlaajuisesti ja erityisesti kehitysmaissa. Käytimme uutta multiplex-reaaliaikaista PCR-menetelmää testataksemme 5483 potilasta ( 14-vuotiaat), jotka joutuivat hengitystiesairauden vuoksi sairaalaan Guangzhoussa, Kiinassa, kolmen vuoden aikana. Näistä potilaista 729 oli positiivisia RSV-A:n (51,2 %, 373/729) tai RSV-B:n (48,8 %, 356/729) suhteen, mutta yhdelläkään ei ollut molempien virusten tartuntaa. Kokonais-RSV:n määrässä havaittiin kaksi vuodenaikahuippua talvesta kevääseen ja kesästä syksyyn siirryttäessä. RSV-B oli hallitseva vuonna 2013 ja RSV-A vuonna 2015, kun taas vuonna 2014 RSV-A ja RSV-B esiintyivät yhdessä. Analysoitiin 645 RSV-positiivisen potilaan kliiniset oireet. Keuhkoputkentulehdusta, hengenahdistusta, kurkkumätä, oksentelua, ruokahaluttomuutta ja ripulia esiintyi useammin RSV-A-positiivisilla kuin RSV-B-positiivisilla potilailla, kun taas vilunväristyksiä, päänsärkyä, lihassärkyä, voimattomuutta ja ihottumaa esiintyi useammin RSV-B-positiivisilla kuin RSV-A-positiivisilla potilailla, mikä viittaa RSV-A:n ja RSV-B:n erityisiin kliinisiin ominaisuuksiin. Koinfektiot muiden taudinaiheuttajien kanssa olivat yleisiä ja erilaisia. Keuhkoputkentulehdus, kuume (! 38 °C) ja huono ruokahalu olivat yleisempiä potilailla, joilla oli yksittäinen RSV-infektio kuin potilailla, joilla oli samanaikainen infektio, mikä viittaa RSV:n keskeiseen patogeeniseen toimintaan. Vertailevan viruskuorman ja kliinisten oireiden välisten suhteiden analyysi osoitti merkittäviä eroja bronkioliitissa, kuumeessa (! 38˚C) ja ihottumassa jne. potilailla, joilla oli eri viruskuormat. Tämä tutkimus tarjoaa uuden nopean menetelmän RSV:n alaryhmien havaitsemiseksi ja antaa uutta tietoa RSV:n epidemiologiasta ja kliinisistä vaikutuksista.

**Tulos**

Multiplex Real-Time PCR:llä havaittujen hengitystieoireyhtymäviruksen A ja B alaryhmien epidemiologia ja kliiniset oireet.

**Esimerkki 1.3454**

Suuren aineiston (n = 811) avulla tutkittiin akuutin hengitystieinfektion vakavuuden ja tulehdusbiomarkkereiden välistä suhdetta sen määrittämiseksi, korreloivatko tietyt oireet muita läheisemmin tulehdusbiomarkkereiden, interleukiini-8:n (IL-8) ja nenän neutrofiilien kanssa. Osallistujille, joilla oli yhteisössä hankittu akuutti hengitystieinfektio, tehtiin nenähuuhtelu IL-8:n ja neutrofiilien testausta varten, minkä lisäksi käytettiin multiplex-polymeraasiketjureaktiomenetelmiä (PCR) hengitystievirusten havaitsemiseksi ja tunnistamiseksi. Oireita koskevia tietoja kerättiin koko sairastumisjakson ajan käyttäen hyvin validoitua Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21) -kyselyä. Yleinen oireiden vakavuus laskettiin käyrän alapuolella olevan alueen (AUC) avulla, jossa kesto ja WURSS-kokonaismäärä suhteutettiin toisiinsa. Testatuista näytteistä 56 prosentissa todettiin positiivisesti yksi tai useampi yhdeksästä eri hengitystieviruksesta. Akuutin hengitystieinfektiosairauden aikana sekä IL-8 että neutrofiilit korreloivat positiivisesti AUC:n kanssa (r s = 0,082, P = 0,022; r s = 0,080, P = 0,030). IL-8 ja neutrofiilit korreloivat nenän oireiden vakavuuden kanssa: nuha (r = 0,13, P = <0,00001; r = 0,18, P = <0,003), tukkoinen nenä (r = 0,045, P = 0,003; r = 0,14, P = 0,058) ja aivastelu (r = -0,02, P = <0,0001; r = -0,0055, P = 0,31). Neutrofiilit korreloivat joidenkin elämänlaatua koskevien mittareiden, kuten hyvin nukkumisen, kanssa (r = 0,15, P = 0,026). Tutkimus osoittaa siis, että IL-8 ja neutrofiilit korreloivat nenän oireiden vakavuuden kanssa akuutin hengitystieinfektion aikana. Lisätutkimuksia tarvitaan sen selvittämiseksi, voiko näiden tai muiden biomarkkereiden pitoisuus ennustaa akuutin hengitystieinfektiosairauden kokonaiskestoa ja vakavuutta.

**Tulos**

Interleukiini-8:n ja neutrofiilien yhteys nenän oireiden vaikeusasteeseen akuutin hengitystieinfektion aikana HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.3455**

Positiivisjuosteiset RNA-virukset ovat osoittautuneet arvokkaiksi vektoreiksi antigeenien levittämiseen ja ilmentämiseen eläinten suoraa rokottamista ja rokotteiden tuotantoa varten kasveissa. Näiden virusten optimaalista käyttöä vektoreina rokotteisiin ja muihin tarkoituksiin rajoittaa kuitenkin se, että niiden replikaatioreittejä ja niihin liittyviä rajoituksia vieraan geenin lisäämiselle ei tunneta riittävästi. RNA-virusvektoreiden suunnittelua ja optimointia koskevia lisäselvityksiä saadaan viimeaikaisista edistysaskelista, jotka koskevat viruksen RNA:n replikaatiotekijöiden toimintaa, viruksen RNA:n replikaatiokompleksin luonnetta kalvoon rajoittuvana lokerona, joka eristää replikaatiokomponentit kilpailevilta prosesseilta ja isännän puolustukselta, sekä yllättävän monien monien viruksen replikaatiovaiheisiin vaikuttavien isäntägeenien tunnistamisesta.

**Tulos**

RNA-virusvektorin replikaation ja ilmentymisen virus- ja isäntätekijät.

**Esimerkki 1.3456**

Biologinen sekvenssivertailu on laskennallisen biologian perustehtävä. Aminohappojen hydropatiaprofiilin mukaan proteiinisekvenssi on merkkijono, jossa on kolme kirjainta. Uuden proteiinisekvenssin kuvaamiseksi määriteltiin kolme käyrää, jotka kuvaavat proteiinisekvenssiä. Proteiinisekvenssin ehdolliseen todennäköisyyteen perustuvaa uutta menetelmää proteiinisekvenssin samankaltaisuuden/erilaisuuden analysoimiseksi ehdotettiin. Lopuksi uuden lähestymistavan havainnollistamiseksi käytettiin esimerkkinä kahdeksan lajin ND6-proteiinin (NADH-dehydrogenaasi alayksikkö 6) proteiinisekvenssejä. Tulokset osoittivat, että menetelmä on kätevä ja tehokas.

**Tulos**

Proteiinisekvenssianalyysi aminohappojen hydropatiaprofiilin perusteella \*

**Esimerkki 1.3457**

Luonnonvaraisista eläimistä peräisin olevien ihmisiin tarttuvien infektioiden jatkuva esiintyminen korostaa tarvetta parantaa luonnonvaraisten lajien mikrobiyhteisön tuntemusta, sillä perinteiset diagnostiset menetelmät ovat rajallisia. Tässä arvioimme terveiden muulipeurojen (Odocoileus hemionus) mikrobiologiaa analysoimalla imusolmukkeiden metatranskriptomeja. cDNA-kirjastot viideltä yksilöltä ja kahdesta näytepoolista valmistettiin retrofaryngeaalisista imusolmukkeista polyadenyloitua RNA:ta sisältävästä RNA:sta, ja ne sekvensoitiin Roche-454 Life Sciences -teknologiaa käyttäen. Proteiineja koodaavat ja 16S-ribosomaalisen RNA:n (rRNA) sekvenssit profiloitiin taksonomisesti proteiini- ja rRNA-spesifisten tietokantojen avulla. Seitsemässä kirjastossa havaittiin kaikkien bakteerifyllien edustajia proteiineja koodaavien transkriptien perusteella, mikä osoittaa, että imusolmukkeissa oli elinkelpoinen mikrobisto. Ihon ja pötsin asukkaat ja muulipeuran elinympäristössä kaikkialla esiintyvät asukkaat hallitsivat luokiteltavia bakteerilajeja. Sekä rRNA:n että proteiineja koodaavien transkriptien havaitsemisen perusteella tunnistimme kaksi uutta proteobakteerilajia; Helicobacter pylori/Helicobacter acinonychis -kompleksiin kuuluvan Helicobacter cetorum -bakteerin kanssa läheistä sukua oleva Helicobacter ja Acinetobacter schindleri -bakteerin kanssa sukua oleva Acinetobacter. Viruksista tunnistettiin uusi gammaretrovirus ja muita Poxviridae- ja Retroviridae-heimon jäseniä. Lisäksi arvioimme bakteerien monimuotoisuutta amplikonisekvensoimalla 16S rRNA:n hypervariaabelin V6-alueen ja osoitimme, että taksonominen kokonaismonimuotoisuus on suurempi metatranskriptomisen lähestymistavan avulla. Nämä tiedot antavat tähän mennessä täydellisimmän kuvan mikrobien monimuotoisuudesta luonnonvaraisen isännän sisällä. Tutkimuksemme edistää meta-transkriptomiikan käyttöä luonnonvaraisten eläinten kudosten mikrobiston tutkimisessa, mikä helpottaa sellaisten uusien organismien havaitsemista, joilla on patogeeninen potentiaali ihmisille ja eläimille. Tämä on avoin artikkeli, jota jaetaan Creative Commons Public Domain -julistuksen ehtojen mukaisesti, jonka mukaan teos on julkisesti saatavilla, ja sen jälkeen, kun se on saatettu julkiseksi, kuka tahansa voi vapaasti jäljentää, levittää, lähettää, muokata, rakentaa sen pohjalta tai muuten käyttää sitä mihin tahansa lailliseen tarkoitukseen.

**Tulos**

Nodeomics: Meta-transkriptomiikan käyttö selkärankaisten imusolmukkeiden patogeenien havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.3458**

Nykyisessä COVID-19-pandemiassa merkittävä osa tapauksista eritti SARS-Coronavirus-2:ta (SARS-CoV-2) ulosteidensa mukana. Sen määrittämiseksi, esiintyykö SARS-CoV-2:ta jätevesissä COVID-19:n puhkeamisen aikana Alankomaissa, testattiin 7 kaupungin ja lentokentän jätevesinäytteet RT-PCR:llä kolmea nukleokapsidiproteiinigeenin fragmenttia (N1-3) ja yhtä kuoriproteiinigeenin fragmenttia (E) vastaan. SARS-CoV-2:ta ei havaittu 6. helmikuuta otetuissa näytteissä, kolme viikkoa ennen kuin ensimmäinen tapaus ilmoitettiin Alankomaissa 27. helmikuuta. Maaliskuun 5. päivänä N1-fragmenttia havaittiin viiden paikkakunnan jätevesistä. Maaliskuun 15. ja 16. päivänä N1-fragmenttia havaittiin kuuden paikan jätevedessä, ja N3- ja E-fragmenttia havaittiin viidessä ja neljässä paikassa. Tämä on ensimmäinen raportti SARS-CoV-2:n havaitsemisesta jätevedessä. Viruksen havaitseminen jätevedestä, vaikka COVID-19:n esiintyvyys on alhainen, osoittaa, että jätevesiseuranta voisi olla herkkä väline viruksen leviämisen seuraamiseksi väestössä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Otsikko Otsikko SARS-Coronavirus-2:n esiintyminen jätevedessä. Kirjoittajat ja heidän yhteytensä

**Esimerkki 1.3459**

Taustaa: Kiinan vuonna 1979 käyttöön otettu yhden lapsen per pari -politiikka johti syvällisiin demografisiin muutoksiin lähes neljänneksessä maailman väestöstä. Useita vuosikymmeniä myöhemmin seurauksia ovat muun muassa hedelmällisyyslukujen aleneminen, väestön ikääntyminen, kotitalouksien koon pieneneminen, muutokset perherakenteessa ja epätasapainoinen sukupuolisuhde. Nämä muutokset ovat saattaneet vaikuttaa tartuntatautien epidemiologiaan, sillä tartuntatautien leviämisdynamiikka riippuu väestön demografisista ominaisuuksista. Influenssa kiinnostaa erityisesti, koska Kiina ja Kaakkois-Aasia ovat influenssan maailmanlaajuisen leviämisverkoston keskipisteessä. Lisäksi muutokset kotitalouksien rakenteessa voivat vaikuttaa influenssan tarttumiseen. Onko mahdollista, että Kiinassa tapahtuneet voimakkaat väestörakenteen muutokset ovat vaikuttaneet influenssan tarttumiseen? Menetelmät ja tulokset: Vastataksemme tähän kysymykseen kehitimme jatkuva-aikaisen, stokastisen, yksilöpohjaisen simulointimallin influenssan leviämistä varten. Mallin avulla simuloimme 30 vuoden influenssan leviämistä ja vertasimme influenssan leviämisnopeuksia väestöissä, joissa oli käytössä ja joissa ei ollut käytössä yhden lapsen politiikkaa. Havaitsimme, että keskimääräinen vuotuinen tartuntatiheys vähenee 6,08 prosenttia (SD 2,21 %), kun käytössä on yhden lapsen politiikka verrattuna väestöön, jossa ei tapahdu demografisia muutoksia. Toissijaisten hyökkäysten määrässä, 20,15 % (SD 1,85 %), ei ollut havaittavaa eroa väestöjen välillä, joissa oli ja joissa ei ollut yhden lapsen politiikkaa. Ennustimme myös influenssan leviämistä kymmenen vuoden ajanjaksolla väestössä, jossa on kahden lapsen politiikka, olettaen, että kahden lapsen per pari -politiikka toteutetaan vuonna 2015, ja havaitsimme, että keskimääräisessä vuotuisessa tartuntatautien määrässä oli vähäinen ero verrattuna väestöön, jossa oli yhden lapsen politiikka. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa havaittiin, että keskimääräinen vuotuinen hyökkäysten määrä on hieman alhaisempi väestössä, jossa sovelletaan yhden lapsen politiikkaa, mikä on saattanut johtua kotitalouksien koon ja lasten osuuden pienenemisestä väestössä.

**Tulos**

Yhden lapsen politiikan vaikutus influenssan leviämiseen Kiinassa: Stokastinen leviämismalli

**Esimerkki 1.3460**

IgA1-proteaasit ovat proteolyyttisiä entsyymejä, jotka pilkkovat spesifisiä peptidisidoksia ihmisen immunoglobuliini A1:n (IgA1) sarana-alueen sekvenssissä. Useat patogeeniset bakteerilajit erittävät IgA1-proteaaseja limakalvoinfektiokohtiin tuhoten ihmisen IgA1:n rakenteen ja toiminnan ja eliminoiden näin isännän puolustuksen tärkeän osatekijän. IgA1-proteaaseja kutsutaan autotransportteriproteiineiksi, koska niiden geenirakenne koodaa tietoa, joka ohjaa niiden omaa eritystä ulos bakteerisolusta. IgA-geenirakenteen uskotaan myös vaikuttavan IgA1-proteaasien infektioiden aikana osoittamaan antigeeniseen heterogeenisuuteen ja IgA1-proteaasien ihmisen IgA1:n pilkkomispesifisyyteen. IgA1-proteaasien on näin ollen katsottu olevan tärkeitä virulenssitekijöitä, jotka vaikuttavat bakteeri-infektioon ja kolonisaatioon. Viimeaikaisen tutkimuksen kohteena on ollut strategioiden kehittäminen näiden IgA1-proteaasien inaktivoimiseksi, koska näin voidaan vähentää bakteerien kolonisaatiota limakalvopinnoilla.

**Tulos**

IgA1-proteaasi

**Esimerkki 1.3461**

Kaupunkien hätäapujärjestelmä (UERS) on kaupungin nykyaikaistamisen symboli. Kaupungistumisprosessin kiihtyessä ja kaupunkien koon jatkuvasti kasvaessa Kiinassa Kiinan kaupunkien on reagoitava erilaisiin hätätilanteisiin ajoissa ja tehokkaasti, jotta kaupunkien asukkaiden tarpeet yleiseen turvallisuuteen voidaan tyydyttää. Viime vuosina monet Kiinan kaupungit ovat kokeilleet ja pyrkineet perustamaan ja parantamaan UERS-järjestelmää. Samaan aikaan Kiinan hallitus alkoi rakentaa joihinkin kaupunkeihin hätätilannevastaavia järjestelmiä (Emergency Response Systems, ERS) erilaisten mahdollisten hätätilanteiden varalta. Tässä asiakirjassa tutkimme Petri-verkon (PN) avulla Kiinan tyypillisen UERS-järjestelmän suorituskykyä ja laadimme sen PN-mallin suorituskyvyn analysointia varten. Mallin Markov-ketjun (MC) perusteella analysoidaan Kiinan tyypillisen UERS-järjestelmän suorituskykyä. Simulaatiomme tulokset vastaavat Kiinan nykyisen UERS-järjestelmän käytännön toimintaa.

**Tulos**

Tutkimus Petri-verkkoon perustuvan Kiinan kaupunkien hätätilannevastaavan järjestelmän suorituskyvyn analysoinnista.

**Esimerkki 1.3462**

Erilaisten keskushermostossa (CNS) asuvien solujen osuus alfa/beta-interferonin (IFN-␣/␤) suojaavassa toiminnassa virusinfektioiden jälkeen tunnetaan huonosti. Astrosyyttien lukuisten immuunijärjestelmää säätelevien toimintojen perusteella arvioimme astrosyyttien IFN-␣/␤-signaloinnin osuutta suojautumisessa ei-tappavaa glia- ja neuronotrooppista hiiren hepatiittiviruskantaa A59 (MHV) vastaan. IFN-␣/␤-toimintaan liittyvien geeniekspressioiden, esimerkiksi hahmontunnistusreseptorien (PRR) ja interferonin stimuloimien geenien (ISG), analyysi paljasti alhaisemmat basaaliset mRNA-tasot aivojen astrosyyteissä kuin mikroglioissa. Vaikka astrosyytit indusoivat heikosti Ifn␤-mRNA:ta infektion jälkeen, ne säänntelivät eri mRNA:ita IFN-␣/␤-reitillä suuremmassa määrin kuin mikroglia, mikä tukee tehokasta IFN-␣/␤-reaktiivisuutta. IFN-␣/␤-reseptorin (IFNAR) ablaatio astrosyyteissä käyttämällä mGFAPcre IFNAR fl/fl -hiiriä johti vakavaan enkefalomyeliittiin ja kuolleisuuteen, joka tapahtui samanaikaisesti kontrolloimattoman viruksen replikaation kanssa. Lisäksi viruksen leviäminen ei rajoittunut astrosyytteihin, vaan se vaikutti myös mikroglioihin ja neuroneihin huolimatta lisääntyneistä ja pysyvistä Ifn␣/␤- ja ISG-mRNA-tasoista CNS:ssä. IFN-␥, joka on MHV:n hallinnan kannalta ratkaiseva välittäjä, ei heikentynyt infektoituneissa mGFAPcre IFNAR fl/fl -hiirissä huolimatta vähentyneestä T-solujen CNS-infiltraatiosta. Odottamattomasti kuitenkin IFN-␥-riippuvaisen suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan II ilmentymisen heikko induktio mikroglioissa tuki sitä, että puutteellinen IFN-␥-signalointi vaikuttaa osaltaan kontrolloimattomaan viruksen replikaatioon. Jatkuvasti kohonneen IFN-␣/␤:n ja heikentyneen IFN-␥-vasteen välinen yhteys tukee uutta käsitystä, jonka mukaan ajallisesti rajoitetut varhaiset IFN-␣/-vasteet ovat kriittisiä tehokkaalle viruslääkkeiden vastaiselle IFN-␥-toiminnalle. Kaiken kaikkiaan tuloksemme viittaavat siihen, että IFN-␣/␤-signalointi astrosyyteissä ei ole ainoastaan kriittinen tekijä CNS:n varhaisen viruksen leviämisen rajoittamisessa, vaan se myös edistää suojaavaa antiviraalista IFN-␥-toimintaa.

**Tulos**

Alfa / beeta-interferoni (IFN-␣/␤) signalointi astrosyyteissä välittää suojaa virusperäistä enkefalomyeliittiä vastaan ja säätelee IFN-␥-riippuvaisia vasteita.

**Esimerkki 1.3463**

Taustaa: Lintuinfluenssa A (H7N9) leviää edelleen Kiinassa. H7N9-viruksen leviämisvaarassa olevissa maissa, kuten Vietnamissa, H7N9-viruksen varhainen havaitseminen on välttämätöntä viruksen varhaisen leviämisen estämiseksi. Eristetty isoterminen käänteistranskriptaasi-PCR (iiRT-PCR) on kannettava PCR-järjestelmä, jota voidaan käyttää kenttäolosuhteissa patogeenien tunnistamiseksi näytteenottopaikalla. PCR:n käyttö näytteenottopaikalla lyhentää huomattavasti diagnostisen tuloksen saamiseen kuluvaa aikaa, minkä ansiosta eläinlääkintäviranomaiset voivat ryhtyä välittömiin toimiin taudin leviämisen estämiseksi. Tavoite: Määrittää kannettavan iiRT-PCR:n analyyttinen ja diagnostinen herkkyys ja spesifisyys H7N9-viruksen havaitsemiseksi. H7- ja N9-iiRT-PCR-reagensseilla testattiin 59 virusisolaattia, mukaan lukien H7N9, lintuinfluenssavirukset alatyypeistä H1-H13, sian ja ihmisen influenssavirukset, Newcastlen tautivirus ja tarttuvan bursaalitaudin virus, käyttäen H7- ja N9-iiRT-PCR-reagensseja, joissa käytettiin H7- tai N9-erityisiä koettimia ja alukkeita, ja verrattiin niitä laboratoriossa tehtäviin reaaliaikaisiin RT-PCR-määrityksiin analyyttisen herkkyyden ja spesifisyyden määrittämiseksi. Viisikymmentä suunielunäytettä kokeellisesti H7N9-tartunnan saaneista kanoista ja ankoista ja 50 ei-tartunnan saanutta kontrollinäytettä testattiin H7 iiRT-PCR:llä diagnostisen herkkyyden ja spesifisyyden määrittämiseksi. INUI et al.

**Tulos**

Kenttäkäyttöön soveltuva eristetty isoterminen RT-PCR-määritys influenssa A (H7N9) -bakteerin tunnistamiseksi osoittaa hyvää suorituskykyä laboratoriossa.

**Esimerkki 1.3464**

C-hepatiittivirus (HCV) ja malariaparasiitti Plasmodium käyttävät CD81-kalvoproteiinia tunkeutuakseen ihmisen maksasoluihin. Tässä kartoitimme 33 CD81:n isäntäproteiinien vuorovaikutusta ihmisen primaarimaksa- ja hepatoomasoluissa käyttämällä korkean resoluution kvantitatiivista proteomiikkaa. CD81-proteiiniverkostossa tunnistimme viisi proteiinia, jotka ovat HCV:n sisäänpääsytekijöitä tai helpottajia, mukaan lukien epidermisen kasvutekijän reseptori (EGFR). Löysimme erityisesti kalpain-5:n (CAPN5) ja ubikitiiniligaasi Casitas B-linjan lymfoomaproto-onkogeeni B:n (CBLB), jotka muodostavat kompleksin CD81:n kanssa ja tukevat HCV:n pääsyä. CAPN5:tä ja CBLB:tä tarvittiin HCV:n elinkaaren sitoutumisen jälkeiseen ja replikaatiota edeltävään vaiheeseen. CAPN5:n ja CBLB:n poiskytkentä vähensi alttiutta kaikille testatuille HCV-genotyypeille, mutta ei muille vaipallisille viruksille, kuten vesicular stomatitis -virukselle ja ihmisen koronavirukselle. Lisäksi Plasmodiumin itiöemät tukeutuivat erilliseen joukkoon CD81-interaktiokumppaneita maksasoluun pääsyssä. Tuloksemme paljastavat kattavan CD81-verkoston ihmisen maksasoluissa ja osoittavat, että HCV ja Plasmodium käyttävät soluihin tunkeutumiseen valikoivia CD81-interaktioita, mukaan lukien CAPN5 ja CBLB HCV:n osalta. Kirjoittajan yhteenveto CD81 on solukalvoproteiini, joka toimii hepatiitti C -viruksen (HCV) ja malarian sporozoiittien pääsytekijänä ihmisen maksassa. Tällä hetkellä on edelleen arvoituksellista, miten CD81 ohjaa molempien patogeenien sisäänpääsyprosessia ja toimiiko se samalla tavalla HCV:n ja malariaparasiittien maksasolujen invaasion aikana. Tässä tutkimuksessa käytämme korkean resoluution kvantitatiivista proteomiikkaa CD81:hen liittyvien isäntäproteiinien tunnistamiseksi maksasoluissa. Löysimme, että ainakin 33 proteiinia muodostaa kompleksin CD81:n kanssa, joista 23:aa ei ole aiemmin raportoitu vuorovaikutuskumppaneina. Määritimme lisäksi, että ainakin viisi CD81:n vuorovaikuttajaa on PLOS Pathogens | https://doi..mh-hannover.de/zib\_zib.html) JB:lle, myöntää HCV:n isäntätekijöitä, joukossa kalpaiini-5 (CAPN5) ja ubikitiiniligaasi Casitas Blineage lymphoma proto-oncogene B (CBLB). Kaikki testatut HCV-genotyypit tarvitsevat CAPN5:n ja CBLB:n täydelliseen infektioon, mutta malariaparasiitit tai muut testatut kuorelliset virukset eivät ole riippuvaisia CAPN5:stä tai CBLB:stä. Tutkimuksemme kartoittaa CD81:n maksasolujen interaktomeja ja tarjoaa uutta tietoa HCV:n ja malariaparasiittien erilaisista soluinvaasiomekanismeista.

**Tulos**

C-hepatiittivirus tunkeutuu maksasoluihin CD81-reseptorikompleksin proteiinien calpain-5 ja CBLB avulla.

**Esimerkki 1.3465**

Taustaa Vuonna 2003 puhjennut vakava akuutti hengitystieoireyhtymä ja sen jälkeen ilmaantunut H5N1-virus ovat korostaneet maailmanlaajuisen influenssapandemian uhkaa. Tehokkaiden kansanterveydellisten torjuntatoimenpiteiden suunnittelu tällaista tapausta varten riippuu pitkälti vankasta teoriaan perustuvasta tutkimuksesta siitä, miten ihmiset kokevat tällaiseen tapahtumaan liittyvät riskit. Tarkoitus Tämän artikkelin tarkoituksena on tarkastella teoreettisia malleja ja käsitteitä, jotka ovat pandemiaan liittyvän influenssariskin havaitsemista koskevan nykyisen empiirisen tutkimuksen perustana. Menetelmä Tutkimuksessa tarkasteltiin 28 empiiristä tutkimusta 30 artikkelista, jotka oli julkaistu vuosina 2003-2007. Tulokset Riskin havaitsemista koskevat käsitteet vaikuttivat useimmiten pikemminkin pragmaattisilta kuin teoriaan perustuvilta, ja ne olivat hyvin heterogeenisiä esimerkiksi sen suhteen, käsitettiinkö riskin havaitseminen yksinomaan kognitiivisena vai kognitiivisena ja emotionaalisena ilmiönä tai hallitsivatko käsitteessä odotukset vai odotukset ja arvot. Vastaavasti suurin osa tutkimuksista, joissa tutkittiin riskikäsityksiä ja suojaavaa käyttäytymistä, ei perustunut malleihin. Johtopäätökset Nykyinen tietämys voi tarjota vain alustavia näkemyksiä. Toisin kuin tarkastelluissa tutkimuksissa, jotka käynnistettiin enimmäkseen nopeana reaktiona taudinpurkaustilanteisiin, tulevassa tutkimuksessa on panostettava enemmän teoreettiseen työhön, jotta saadaan vankempaa näyttöä.

**Tulos**

SARSiin ja lintuinfluenssaan liittyvät riskikäsitykset: Empiirisen tutkimuksen teoreettiset perusteet.

**Esimerkki 1.3466**

Ihmisistä ja muista eläimistä on äskettäin löydetty useita uusia astroviruksia. Tässä raportoimme Hongkongissa ihmisten ja jyrsijöiden ulostenäytteissä esiintyvien astrovirusten seurannan tuloksista. Ihmisen ulostenäytteissä havaittiin klassisia ihmisen astroviruksia (n59) ja ihmisen MLB1-astrovirus (n5622). Uusia astroviruksia havaittiin 1,6 prosentissa kaupunkien ruskean rotan (Rattus norvegicus) ulostenäytteistä (n5441), mikä viittaa siihen, että astrovirusinfektion esiintyvyys rotilla saattaa olla paljon pienempi kuin lepakoilla hiljattain havaittu. Nämä rottien astrovirukset olivat fylogeneettisesti sukua äskettäin löydetyille ihmisen astroviruksille MLB1 ja MLB2, mikä viittaa siihen, että MLB-viruksilla ja näillä uusilla rottien astroviruksilla voi olla yhteinen esi-isä.

**Tulos**

Uusien astrovirusten havaitseminen kaupunkien ruskeista rotista ja aiemmin tunnetuista ihmisistä peräisin olevista astroviruksista.

**Esimerkki 1.3467**

syövän ksenograft-malleissa. Kasvaimeen liittyvä antigeeni L6 (TAL6) ilmentyy voimakkaasti ihmisen keuhkosyöpäsolulinjoissa ja kasvainnäytteissä verrattuna normaaliin keuhkokudokseen. TAL6:sta johdetut peptidit estivät voimakkaasti kasvaimen kasvua, syövän etäpesäkkeitä ja pidentivät elinaikaa HLA-A2-siirtogeenisillä hiirillä, jotka oli immunisoitu T-helper (Th)-peptidivalmisteella, synteettisellä CpG ODN:llä ja adjuvantti Montanide ISA-51:llä (ISA-51). HLA-A2-transgeenisistä hiiristä peräisin olevien peptidillä indusoitujen CTL-solujen adoptiosiirto ihmisen kasvaimen ksenograftin SCID-hiiriin esti merkittävästi kasvaimen kasvua. Lisäksi CTL-peptidi-immunoterapian ja gemsitabiinin yhdistelmä paransi terapeuttisia vaikutuksia. Tämä prekliininen arviointimalli tarjoaa hyödyllisen alustan tehokkaiden immunoterapeuttisten lääkkeiden kehittämiseksi keuhkosyövän hoitoon ja osoittaa lupaavan strategian, jossa hyödynnetään kasvaimen vastaista immuunivastetta ja jota kannattaa kehittää edelleen kliinisissä tutkimuksissa.

**Tulos**

HLA-A2-rajoitteinen CTL-epitooppi indusoi kasvaimen vastaisia vaikutuksia ihmisen keuhkosyöpää vastaan hiiren ksenograft-mallissa.

**Esimerkki 1.3468**

Lähi-idän ihmiset ovat kärsineet Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksesta (MERS Co-V) vuodesta 2012 lähtien. Uusia tapauksia raportoidaan jatkuvasti erityisesti Saudi-Arabian kuningaskunnassa, ja altistumisriski on edelleen ongelma. Tietojen visualisoinnilla on tärkeä rooli tietojen tehokkaassa analysoinnissa. Tässä artikkelissa esittelemme interaktiivisen visualisointisovelluksen MERS-tiedoille, jotka on kerätty Saudi-Arabian terveysministeriön valvonta- ja komentokeskuksen verkkosivustolta. Tässä työssä käytettiin tietoja, jotka vastaavat ajanjaksoa 1. tammikuuta 2019 - 28. helmikuuta 2019. Huomioon otettuja attribuutteja ovat sukupuoli, ikä, ilmoituspäivä, kaupunki, alue, kamelikontakti, kuvaus ja potilaan tila. Visualisointityökalu on kehitetty käyttäen R-ohjelmointikielen Shiny-kehystä. Sovellus esittää tiedot interaktiivisten kuvioiden, karttojen ja taulukoiden muodossa. Työkalun erityispiirre on, että käyttäjät voivat tarkastella ja ladata haluamaansa ajanjaksoa vastaavia tietoja. Työkalu voi auttaa päätöksentekijöitä tietojen yksityiskohtaisessa analysoinnissa ja siten toimenpiteiden suunnittelussa taudin leviämisen estämiseksi.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymää koskeva Shiny Framework -pohjainen visualisointi- ja analytiikkatyökalu

**Esimerkki 1.3469**

Vaikka yhteisinfektion ekologinen merkitys tunnustetaan yhä useammin, luonnonvaraisten eläinten mikrobipatogeenien dynamiikkaa koskevissa analyyseissä keskitytään yleensä vain tiettyyn osajoukkoon esiintyvistä lajeista, koska havaitsemisessa on teknisiä rajoituksia. Tässä esitellään immunologisten geenien (hahmontunnistusreseptorit, sytokiinit ja transkriptiotekijät) ilmentymisprofiilien käyttöä keinona tunnistaa ennakkoluulottomasti tärkeiden akuuttien mikrobi-infektioiden todennäköisyys luonnonvaraisissa eläimissä. Käyttämällä mallina Yhdistyneessä kuningaskunnassa sijaitsevaa metsähiiripopulaatiota tunnistimme merkittäviä ajallisia klustereita yksilöitä, joiden immunologisten välittäjäaineiden ilmentyminen useilla lokuksilla on äärimmäistä, mikä on tyypillistä akuutille mikrobitartunnalle. Nämä klusterit liittyivät epäsuorasti kesäaikaisen metsähiiripopulaation demografisiin häiriöihin. Yhdessä klusterissa olevilla eläimillä oli myös huomattavasti suurempi yksilöllinen makroparasiittitaakka kuin aikalaisilla, joilla oli "normaali" ilmentymismalli. Jos havaitut äärimmäiset transkriptioprofiilit johtuvat tartunnanaiheuttajasta, tämä osoittaa, että makroparasiitit ovat mahdollinen tekijä, joka voi vaikuttaa yksilön alttiuteen tai vastustuskykyyn infektiota kohtaan. Tässä kuvattu tutkimusmuoto yhdistettynä seuraavan sukupolven nukleiinihapposekvensointimenetelmiin mikrobiologisten tartunnanaiheuttajien laajamittaiseksi havaitsemiseksi yksilöissä, joilla on poikkeavia immunologisia transkriptioprofiileja, voisi olla tehokas väline tunnistamattomien, ekologisesti merkittävien tartunnanaiheuttajien paljastamiseksi luonnonvaraisten eläinten populaatioissa.

**Tulos**

Immunologisen geeniekspression ajalliset poikkeavuudet villihiirten aikasarjassa: Epidemian merkki?

**Esimerkki 1.3470**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) äkillinen puhkeaminen vuonna 2002 johti maailmanlaajuisen tieteellisen verkoston perustamiseen, joka sulki yhteen suurimman osan perinteisistä kilpailuista virologian kilpaillulla alalla. SARS-taudin puhkeamisen jälkeisten kuukausien aikana yhteistoiminnassa paljastui, että katastrofaalinen taudinaiheuttaja oli SARS-assosioitunut koronavirus (SARS-CoV). Vaikka taudinaiheuttajan nopea tunnistaminen oli tärkeä läpimurto, ymmärryksemme tappavasta viruksesta on edelleen rajallinen. Yksityiskohtaiset biologiset tiedot ovat ratkaisevan tärkeitä tehokkaiden vastatoimien, diagnostisten testien, rokotteiden ja viruslääkkeiden kehittämiseksi SARS-CoV:tä vastaan. Tässä artikkelissa tarkastellaan SARS-CoV:n molekyylitietämyksen nykytilaa vertailevan genomiikan, viruksen geenien molekyylibiologian, evoluution ja epidemiologian näkökulmista ja kuvataan käytettävissä olevaan molekyylitietoon perustuvia diagnostisia testejä ja viruslääkkeitä.

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) molekyylitutkimuksen edistysaskeleet

**Esimerkki 1.3471**

Käänteinen transkriptaasi-PCR (RT-PCR), joka kohdistuu naudan koronaviruksen (BCV) nukleokapsidigeenin 407 bp:n fragmenttiin, kehitettiin BCV:n RNA:n havaitsemiseksi kokeellisesti tartutettujen nautojen ulosteista. RT-PCR:n herkkyys ja spesifisyys vahvistettiin käyttämällä kudosviljelyyn mukautettuja BCV-kantoja ja kahden BCV:llä rokotetun vasikan ulostetta. Kymmenen BCV-seropositiivista aikuista lypsylehmää, jotka eivät olleet kantavia, rokotettiin BCV:n talviripulin (WD) (n = 8) tai vasikkaripulin (CD) (n = 2) kannoilla intranasaalisesti ja suun kautta (n = 2) tai kirurgisesti asetetun pohjukaissuolikatetrin kautta (n = 8) deksametasonihoidon tai jääveden syöttämisen kanssa ja ilman sitä. BCV:tä intranasaalisesti ja duodenaalikatetrin kautta rokotetuille 6 lehmälle (2 lehmää kahdesta CD BCV:tä saaneesta ja 4 lehmää kuudesta WD BCV:tä saaneesta) kehittyi lievä ripuli, ja BCV:tä havaittiin ripuliperäisessä ulosteessa RT-PCR:llä, ELISA:lla tai immuuni-elektronimikroskopialla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että BCV:n CD- ja WD-kannat voivat aiheuttaa ripulia aikuisilla lehmillä yhdessä isäntä- tai ympäristötekijöiden kanssa ja että RT-PCR saattaa olla hyödyllinen BCV-infektioiden diagnosoinnissa vasikoilla ja aikuisilla lehmillä. \* Naudan koronavirus (BCV) on tärkeä vastasyntyneiden vasikoiden ripulin (CD) aiheuttaja [5] . Virusta on eristetty myös aikuisista naudoista, joilla on ollut akuutti ripuli talvisen punataudin (WD) puhjetessa [19] . Tuoreessa tutkimuksessa yksilö- \* Läsnäoleva osoite:

**Tulos**

Aikuisten lypsylehmien kokeellinen rokottaminen naudan koronaviruksella ja koronaviruksen osoittaminen ulosteesta RT-PCR:llä Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.3472**

IFITM3 osallistuu solujen adheesioon, apoptoosiin, immuunijärjestelmään ja virustorjuntaan. Lisäksi IFITM3-geeniä on pidetty tulehdussairauksien ensisijaisena merkkiaineena ja se korreloi positiivisesti patologisten asteiden kanssa. Siksi oletimme, että IFITM3:aa säädellään eri signaalireiteillä. Ymmärtääksemme paremmin IFITM3:n toimintaa tulehdusreaktiossa kloonasimme sian IFITM3-geenin ja havaitsimme IFITM3:n jakautumisen kudoksissa sekä luonnehdimme tätä geeniä. Tulokset osoittivat, että sian IFITM3-geenin pituus oli 438 bp, ja se koodasi 145 aminohappoa. IFITM3-geenin ilmentymisen runsaus oli suurempi pernassa ja keuhkoissa. Seuraavaksi rakensimme eukaryoottisen ilmentymävektorin PBIFM3 ja transfektoimme sen PK15-soluihin, jolloin saatiin lopulta sikojen IFITM3-geenin vakaa ilmentymäsolulinja. Samalla tutkittiin LPS:n vaikutuksia sikojen IFITM3-ekspressioon. Tulokset osoittivat, että LPS lisäsi IFITM3:n mRNA:n määrää ja että LPS-hoito vaikutti ajasta riippuvaisesti. Osoittaaksemme edelleen mekanismin, jolla IFITM3 säätelee tyypin I IFN-tuotantoa, havaitsimme myös TLR4-signalointireitin tärkeiden molekyylien ilmentymisen. Transfektoiduissa ja transfektoimattomissa IFITM3 PK15 -soluissa LPS pahensi TLR4-NFκB-signalointimolekyylien suhteellista ilmentymistä. IFITM3:n yliekspressio tukahdutti kuitenkin PK15-solujen tulehduskehityksen. Yhteenvetona voidaan todeta, että nämä tiedot osoittivat, että sikojen IFITM3:n yliekspressio voisi vähentää tulehdusvastetta TLR4-signalointireitin kautta ja osallistua tyypin I interferonin tuotantoon. Nämä havainnot voivat johtaa parempaan ymmärrykseen IFITM3:n biologisesta toiminnasta tulehduksessa. 152300410070, 15A230017) ja Zhengzhou City Natural Science Fund (141PPTGG407). Rahoittajat eivät osallistuneet tutkimuksen suunnitteluun, tietojen keräämiseen, analysointiin ja tulkintaan, raportin kirjoittamiseen eivätkä päätökseen artikkelin toimittamisesta julkaistavaksi.

**Tulos**

Sian IFITM3:n karakterisointi ja anti-inflammatorinen rooli

**Esimerkki 1.3473**

Monet tartuntataudit ja tartuntataudit ovat Nepalissa endeemisiä. Vielä puolitoista vuosikymmentä sitten ne olivat sekä sairastavuuden että kuolleisuuden suurin syy, ja niiden osuus oli 70 prosenttia. Sekä valtion että muiden toimijoiden toteuttamien erilaisten ennaltaehkäisevien toimenpiteiden ansiosta tartuntatautien yleissuuntaus on kuitenkin muuttunut (vähentynyt). Vaikuttavinta väheneminen on ollut suolistoperäisten helmintätulehdusten osalta. Vaikka tartuntatautien kokonaiskuormitus on vähenemässä, useat uudemmat tartuntataudit (uudet infektiot), kuten denguekuume, pensastauti, influenssa (H5N1 ja H1N1) ja muut, aiheuttavat suuren kansanterveysongelman. Toisaalta viime vuosina esiintyneet, vaikkakin satunnaiset, endeemisten tautien puhkeamiset yhdessä HIV:n ja tuberkuloosin samanaikaisen tarttumisen ja lääkeresistenttien mikrobien aiheuttamien infektioiden kanssa ovat muodostaneet vakavan kansanterveydellisen ja lääketieteellisen ongelman. Päinvastoin, kun tartuntatautien määrä on vähentynyt, muut kuin tartuntataudit (ei-tartuntataudit), kuten diabetes, syöpä (ja syöpähoito), ovat lisääntyneet erityisesti kaupunkialueilla. Näin ollen Nepal on tällä hetkellä tautien "kaksinkertaisen taakan" loukussa. Opportunististen infektioiden riski on lisääntynyt immuunipuutteisilla henkilöillä, joilla on muita kuin sairauksia. Nykytilanteen korjaamiseksi on kehitetty monialainen suunnitelma ja strategiat pantava tehokkaasti täytäntöön.

**Tulos**

Tartuntatautien muuttuva suuntaus Nepalissa

**Esimerkki 1.3474**

Asiakirjassa raportoidaan tutkimuksesta, joka koskee vihreän rakentamisen sertifiointijärjestelmien eriyttämistä kansainvälisellä, kansallisella ja paikallisella tasolla. Ristiinvertailun avulla kirjoittajat pystyvät selittämään erot kontekstisidonnaisuuden teorialla, joka voi johtua perustavanlaatuisista eroista elämäntyyleissä, mieltymyksissä, kaupunkien morfologiassa ja ilmastollisissa vaihteluissa. Keskustelun lähtökohtana on tutkimus kolmesta vihreästä luokitusjärjestelmästä, jotka edustavat kansainvälisiä, kansallisia ja paikallisia järjestelmiä, ja siinä viitataan tarkoituksiin, mekanismeihin ja vertailuarvoihin objektiivisen arvioinnin helpottamiseksi. Hongkongin tapauksessa paikalliset haasteet yksilöidään ja niitä verrataan kansallisiin vastaaviin. Kaksi asuinrakennushanketta, jotka on sertifioitu "muutetun, paikallisen" kansallisen järjestelmän mukaisesti, valitaan tapaustutkimukseksi, jonka tarkoituksena on selittää syy ja seuraus arviointipisteiden ja -protokollien siirrettävyydestä ja siirtämättömyydestä. Kansallisten ja kansainvälisten järjestelmien käyttöönotto ja soveltaminen paikalliseen kontekstiin voi paljastaa paikallisten suunnittelukäytäntöjen puutteet, jotka saatetaan jättää huomiotta paikallisessa luokitusjärjestelmässä.

**Tulos**

Vihreän rakentamisen luokitusjärjestelmien kontekstualisointi: Hongkongin tapaustutkimus

**Esimerkki 1.3475**

RNA eristettiin fibroblastiviljelmistä, jotka oli infektoitu ihmisen sytomegaloviruksen (HCMV) AD169-kannalla viruksen replikaation myöhäisvaiheessa. RNA valikoitiin hybridisoimalla sarjaan kosmidiklooneja, jotka sisälsivät koko viruksen genomin osittain päällekkäisinä segmentteinä. Tämän RNA:n kääntäminen retikulosyyttisoluista vapaassa järjestelmässä mahdollisti virusspesifisten polypeptidien kartoittamisen. Yhdeksän in vitro syntetisoitua polypeptidiä oli samankaltaisia virionin tärkeimpien rakenneproteiinien kanssa. Fosforyloitua 71 kDa:n sisäistä 71 kDa:n kuoriproteiinia vastaan suunnattu monoklonaalinen vasta-aine saostutti in vitro translitoidun 71 kDa:n proteiinin. Tätä fosfoproteiinia koodaavan virus-DNA:n karttakoordinaatit paikallistettiin hybridivalinnalla subkloonattujen DNA-fragmenttien kanssa, ja transkription suunta määritettiin hybridivalinnalla yksisäikeisen DNA:n kanssa, joka oli kloonattu bakteriofagivektoriin M13mp9. In witro-translaatio koon mukaan fraktioidulla RNA:lla yhdistettynä immunoprecipitaatio- ja Northern blot -analyyseihin osoitti, että 4 kb:n kokoinen mRNA koodaa 71 kDa:n fosfoproteiinia. Samankokoinen, karttakoordinaatiltaan ja orientaatioltaan samanlainen mRNA käännettiin runsaaksi 65 kDa:n polypeptidiksi, joka oli samankokoinen kuin HCMV:n tärkein rakenteellinen fosfoproteiini.

**Tulos**

Ihmisen sytomegaloviruksen geenien fyysinen kartoitus: 71 kDa:n viruksen fosfoproteiinia ja 65 kDa:n viruspolypeptidiä koodaavien DNA-jaksojen tunnistaminen.

**Esimerkki 1.3476**

Ihmisen metapneumovirus (hMPV) on äskettäin löydetty virus, joka aiheuttaa lapsille hengitystiesairauksia, jotka voivat johtaa sairaalahoitoon. Tutkimuksemme tarkoituksena oli ymmärtää paremmin hMPV:hen liittyvää sairautta, verrata hMPV:n ja hengitystie-synktioviruksen (RSV) kliinisiä ominaisuuksia ja selvittää hMPV:n rutiiniseulonnan hyödyllisyys. Tunnistimme takautuvasti hMPV:hen liittyvät sairaudet, jotka kuvattiin lapsilla, joilla oli hengitystieoireita ja jotka otettiin vastaan Kaakkois-Michiganissa sijaitsevaan kolmannen asteen hoitokeskukseen hengitystieviruskauden 2006-2007 aikana. 256 nenänielunäytteestä koostuvasta mukavuusnäytteestä tehtiin nukleiinihappouutto ja monistus hMPV-positiivisten näytteiden tunnistamiseksi. HMPV-potilaiden demografisia ja kliinisiä tietoja kerättiin sairauskertomuksista ja verrattiin niitä RSV-positiivisiin potilaisiin ja hengitystieoireiden vuoksi arvioituihin potilaisiin, jotka olivat negatiivisia hMPV:n ja RSV:n suhteen. Havaittiin, että hMPV oli toiseksi yleisin todettu virus RSV:n jälkeen. hMPV-positiiviset potilaat olivat vanhempia kuin RSV-positiiviset potilaat. HMPV-positiivisista potilaista 37,5 prosentilla diagnosoitiin keuhkokuume ja 31,2 prosentilla bronkioliitti, 37,5 prosentilla rintakehän röntgenkuvissa esiintyi peribronkiaalisia mansetteja, 81,2 prosentilla käytettiin antibioottihoitoa ja 37,5 prosentilla otettiin teho-osastolle. Lisäksi hMPV-positiivisilla potilailla oli todennäköisemmin kuumetta kuin RSV-positiivisilla potilailla tai hMPV- ja RSV-negatiivisilla potilailla. Päätelimme, että hMPV on merkittävä patogeeni, joka liittyy lasten sairaalahoitoon ja johon liittyy sama sairauden vakavuus kuin RSV:hen, mutta hieman vanhemmassa väestössä. Ilmeisen esiintyvyyden ja sairauden vakavuuden vuoksi olisi otettava käyttöön rutiiniseulonta. Tämä työ on lisensoitu Creative Commons Attribution 3.0 -lisenssillä (by-nc 3.0). ©Copyright N.

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirus ja hengitystieinfektiovirus: hienovaraiset erot mutta vertailukelpoinen vakavuus.

**Esimerkki 1.3477**

Tutkittiin kolmen vasikan, yhden ripulitautisen vasikan ja yhden abortoituneen sikiön äkkikuolemaa neljällä tilalla Etelä-Brasiliassa. Todettiin kaksi Histophilus somniin liittyvää oireyhtymää: systeeminen histofiloosi (n=4) ja abortti (n=1). Tärkeimpiä patologisia löydöksiä olivat vaskuliitti, meningoenkefaliitti, johon liittyi tromboosi, nekrotisoiva sydänlihastulehdus, munuaisinfarktit, maksan paiseet ja keuhkoputkentulehdus. PCR-määrityksillä monistettiin lampaan herpesvirus 2:n, naudan herpesvirus 1:n ja -5:n, Listeria monocytogenesin, H. somni -bakteerin ja pestiviruksen spesifisiä amplikoneita; naudan A-ryhmän rotavirusta (BoRV-A) ja naudan koronavirusta (BCoV) tutkittiin vasikoilta, joilla oli ripuli. H. somni -DNA:ta monistettiin kaikkien vasikoiden kudoksista ja abortoidun sikiön aivoista, joissa oli histofiloosiin viittaavia patologisia muutoksia. Kaikki muut PCR-määritykset olivat negatiivisia; BoRV-A:ta ja BCoV:tä ei tunnistettu. Nämä löydökset vahvistavat H. somni -bakteerin osallisuuden tässä tutkimuksessa havaittuihin patologisiin muutoksiin, ja ne ovat ensimmäinen kuvaus histofiloosista naudoilla Brasiliassa.

**Tulos**

Histophilus somni -bakteerin aiheuttamat infektiot nautakarjalla Etelä-Brasiliassa.

**Esimerkki 1.3478**

Tritrichomonas foetus on naudan trikomonoosin aiheuttaja, joka on sukupuoliteitse tarttuva tauti, joka johtaa hedelmättömyyteen ja aborttiin. T. foetus -bakteerin spesifistä tunnistamista varten suunniteltiin testi, joka perustuu silmukkavälitteiseen isotermiseen monistukseen (LAMP), joka kohdistuu 5.8S rDNA-alayksikköön. LAMP-testi validoitiin käyttäen 28 T. foetus ja 35 muuta kuin T. foetus -trikomonadikantaa. Se ei osoittanut ristireaktiota läheisesti sukulaisparasiittien kanssa, joita esiintyy yleisesti smegmaviljelmissä, kuten Tetratrichomonas spp. ja Pentatrichomonas hominis. Naudan smegma ei häirinnyt loisen havaitsemista, ja menetelmän herkkyys (4 × 10 3 CFU/ml, noin 10 solua/reaktio) oli hieman korkeampi kuin TFR3- ja TFR4-alukkeilla tehdyssä PCR-monistuksessa. LAMP-menetelmällä on potentiaalisia sovelluksia T. foetus -loisen diagnosointiin ja valvontaan, ja sitä voidaan käyttää käytännössä maaseutualueiden vähäosaisten toimijoiden keskuudessa.

**Tulos**

5.8S rDNA:n silmukkavälitteinen isoterminen monistaminen Tritrichomonas foetus -organismin spesifistä havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.3479**

Graafinen tiivistelmä Keskeiset tulokset d Katalyyttisen kohdan mutaatioita tuotiin rokoteviruksen dekapsaatioentsyymeihin D9 ja D10 d D9- ja D10-katalyyttisen mutanttiviruksen replikaatiovirheitä ja heikentymistä hiirissä d Mutanttivirus lisää dsRNA:ta, aktivoi RNaasi L:ää, ja indusoi PKR:n fosforylaatiota d Proteiinisynteesi estyy ja RNA hajoaa, jos D9 ja D10 eivät toimi. YHTEENVETO Poksiviruksen replikaatioon liittyy kaksisäikeisen RNA:n (dsRNA) synteesi, joka voi laukaista virusvastaisen vasteen indusoimalla proteiinikinaasi R:n (PKR) fosforylaatiovälitteisen aktivaation ja stimuloimalla 2 0 5 0 -oligoadenylaattisyntetaasia (OAS). PKR inaktivoi translaation aloitustekijän eIF2a:n fosforylaation kautta, kun taas OAS indusoi endonukleaasi RNaasi L:n hajottamaan RNA:ta. Osoitamme, että poksiviruksen dekapsaatioentsyymit D9 ja D10, jotka poistavat mRNA:n korkit, estävät näitä antiviraalisia vasteita estämällä dsRNA:n kertymisen. D9:n ja D10:n katalyyttiset mutaatiot, mutta eivät kummankaan entsyymin yksinään, pysäyttävät rokoteviruksen myöhäisen proteiinisynteesin ja estävät viruksen replikaation. D9-D10-mutantin infektioon liittyi massiivinen mRNA:n väheneminen, ribosomaalisen RNA:n pilkkoutuminen sekä PKR:n ja eIF2a:n fosforylaatio, joka korreloi dsRNA:n 15-kertaisen lisääntymisen kanssa villityyppivirukseen verrattuna. Lisäksi hiiritutkimukset osoittavat mutanttiviruksen äärimmäistä heikentymistä. Näin ollen vaccinia-viruksen dekappaus sen lisäksi, että se kohdistaa mRNA:t hajotettaviksi, estää dsRNA:n kertymisen ja virusvastaiset vasteet.

**Tulos**

Poxvirus Decapping Enzymes Enhance Virulence by Preventing the Accumulation of dsRNA and the Induction of Innate Antiviral Responses Article Poxvirus Decapping Enzymes Enhance Virulence by Preventing the Accumulation of dsRNA and the Induction of Innate Antiviral Responses

**Esimerkki 1.3480**

Tarkoitus: Arvioida keuhkovaurioita potilailla, joilla on uuden influenssa A(H1N1)-viruksen aiheuttama keuhkokuume, sarjoittaisella korkean resoluution tietokonetomografialla (HRCT) varhaisessa, etenevässä ja toipumisvaiheessa. Näytteet ja menetelmät: 39:n uuden influenssa A (H1N1) -viruksen aiheuttamaa keuhkokuumetta sairastaneen potilaan sarjatutkimuksissa tarkasteltiin keuhkojen poikkeavuuksien vallitsevia malleja sekä niiden jakautumista ja laajuutta. Pitkittäismuutoksia arvioitiin eri ajankohtina. Tulokset: Varhaisvaiheessa yleisin HRCT-löydös oli hajanainen lasimainen peittävyys (GGO) (n ¼ 4, 54,7 %). Etenemisvaiheessa yleisin havaittu piirre oli molemminpuolisesti jakautunut GGO, johon liittyi konsolidoitumista (n ¼ 28, 71,8 %). Diffuusi kuvio paheni huippuunsa (n ¼ 17, 43,6 %) tässä vaiheessa. Toipilasvaiheessa yleisin löydös oli fibroosi (n ¼ 25, 64,1 %). Fibroosia havaittiin keskimäärin 18,5 ± 6,4 d:n kuluttua oireiden alkamisesta. Vaurioiden pituussuuntaisissa muutoksissa havaittiin kolme mallia: tyyppi 1, paraneminen heikkenemisen jälkeen, tyyppi 2, samanaikainen paraneminen ja heikkeneminen, jota seurasi paraneminen, ja tyyppi 3, asteittainen paraneminen. Tyyppi 1 oli yleisempi (n ¼ 27, 69,2 %). Täydelliset sarjatutkimukset HRCT-kuvauksista alku- ja loppukuvauksesta saatiin 24 potilaalta, ja keskimääräinen CT-pistemäärä oli korkeimmillaan sairauden 8e14. päivinä. Päätelmät: HRCT:llä voi olla merkitystä keuhkovaurioiden havaitsemisessa ja luonnehtimisessa influenssa A:n aiheuttaman keuhkokuumeen komplikaatiotapauksissa. Lisäksi se voi osaltaan auttaa seuraamaan keuhkokuumeen pitkittäismuutoksia ja arvioimaan hoitovastetta.

**Tulos**

Uuden influenssan A (H1N1) aiheuttaman keuhkokuumeen pituussuuntaiset muutokset korkean resoluution tietokonetomografian avulla - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.3481**

Aikasarjojen samankaltaisuus on tärkeä ominaisuus dynaamisissa järjestelmissä, kuten rahoitusjärjestelmissä, ja sitä voidaan mahdollisesti käyttää järjestelmässä olevien sarjojen klusterointiin. Tässä esitellään pääasiassa uusi menetelmä: rekonstruoidun vaiheavaruuden tiedon klusterointimenetelmä rahoitusmarkkinoiden analysoimiseksi. Menetelmää käytetään erilaisten sekvenssien samankaltaisuuden tutkimiseen laskemalla niiden väliset etäisyydet, joiden pääasiallinen ero aiempaan menetelmään on tapa, jolla alkuperäiset aikasarjat kartoitetaan symbolisiksi sekvensseiksi. Tässä hyödynnämme tilaavaruuden rekonstruktiota symbolisten sekvenssien rakentamiseksi ja eri osakemarkkinoiden ja valuuttakurssimarkkinoiden samankaltaisuuden määrittelemiseksi ottaen huomioon monimutkaisten aikasarjojen välisen kaoottisen käyttäytymisen. Ja vertailemme keinotekoisten ja todellisten tietojen samankaltaisuuden tuloksia käyttäen muunnettua menetelmää, tiedon luokittelumenetelmää ja järjestelmän klusterointimenetelmää. Päättelemme, että rekonstruoitu vaiheavaruuden informaatioklusterointimenetelmä on tehokas tutkimaan läheistä suhdetta aikasarjoissa ja erityisesti lyhyissä aikasarjoissa. Lisäksi raportoimme tulokset eri valuuttakurssien aikasarjojen samankaltaisuudesta eri ajanjaksoina ja löydämme vuoden 2008 valuuttakurssijärjestelmän vaikutuksen aikasarjoihin. Lisäksi hankimme joitakin valuuttakurssien aikajaksojen ominaisuuksia.

**Tulos**

Rahoitusosakkeiden samankaltaisuusanalyysi tiedon klusterointiin perustuen

**Esimerkki 1.3482**

Tartunnan leviämistavalla on syvällisiä vaikutuksia kansanterveystoimien tehokkaaseen torjuntaan. Isorokon tartuntatapaa ei ole koskaan selvitetty lopullisesti. Vaikka "hengityspisaroita" pidettiin yleisesti ensisijaisena tartuntatapana, suurten ballististen pisaroiden ja pienhiukkasaerosolien, jotka pysyvät ilmassa leijumassa yli muutaman sekunnin ajan, suhteellista merkitystä ei koskaan selvitetty. Tässä katsauksessa tarkastellaan todisteita, jotka on saatu varioinnin historiasta, isorokon leviämisen viimeisinä vuosikymmeninä kerätyistä tiedoista limakalvoinfektioista, aerosolimittauksista, eläinmalleista, terveydenhuollon työntekijöiden raportoimista isorokko-keuhkoista ja isorokon epidemiologiasta ja jotka koskevat hienohiukkas-aerosolivälitteisen tartunnan mahdollista merkitystä. Esittelen lyhyesti termin "anisotrooppinen infektio" kuvaamaan Variola majorin käyttäytymistä, jossa tartuntareitti näyttää muuttaneen taudin vakavuutta.

**Tulos**

Mikä oli isorokon ensisijainen tartuntatapa? Vaikutukset biopuolustukseen

**Esimerkki 1.3483**

DAP:hen liittyvä apoptoottinen kinaasi-2 (DRAK2), DAP-kinaasiperheen jäsen, ilmentyy voimakkaasti ihmisen ja hiiren B- ja T-lymfosyyteissä. Määrittääksemme, onko DRAK2:lla merkitystä B-solujen aktivaatiossa ja erilaistumisessa, analysoimme itukeskuksia (GC) ja spesifistä vasta-ainevastausta NP:lle drak2 -/-hiirissä, jotka oli immunisoitu kateenkorva-riippuvaisella (TD) konjugoidulla haptenilla NP 16 -CGG. Drak2 -/-hiirillä pernan GC-keskusten koko ja morfologia olivat normaalit, mutta niiden määrä oli jopa viisinkertaistunut verrattuna villityyppisiin lajitovereihin. Tämä ei johtunut B-solujen proliferaatiovirheestä, sillä BrdU:n otto oli verrattavissa DRAK2-puutteisissa ja villityypin B-soluissa. Pikemminkin apoptoottisten GC B- ja T-solujen osuus drak2 -/-hiirissä oli huomattavasti suurempi kuin villityyppisissä kontrollihiirissä, kuten osoitti 7-AAD- ja TUNEL-värjäys. Drak2 -/- -hiirillä korkean affiniteetin IgG-vasta-aineiden muodostuminen oli heikentynyt huolimatta drak2 -/- B-solujen näennäisesti normaalista somaattisesta hypermutaatiosta (SHM) ja luokkakytkentä-DNA:n rekombinaatiokoneistosta (CSR). NP 16 -CGG-immunisoituneissa drak2 -/-hiirissä T-solujen sisäinen Bcl-xL-transgeenin ilmentyminen lisäsi GC-solujen määrää ja pelasti korkean affiniteetin IgG-vasteen NP:lle. Nämä havainnot viittaavat DRAK2:n uuteen rooliin GC-reaktion ja TD-antigeenivasteen säätelyssä, ehkä T-solujen eloonjäämisen lisääntymisen ja tehostetun B-solujen positiivisen valikoitumisen kautta. Ne viittaavat myös siihen, että DRAK2-puutos ei osallistu B-solujen sisäisen apoptoosin säätelyyn.

**Tulos**

DRAK2:n rooli itukeskuksen reaktiossa ja vasta-ainevasteessa.

**Esimerkki 1.3484**

Virustautien ymmärtämiseksi näiden virusten havaitseminen ja tunnistaminen on välttämätöntä. Vaikka PCR:ää käytetään laajalti virusten nopeaan tunnistamiseen sen alhaisen hinnan sekä korkean herkkyyden ja spesifisyyden vuoksi, vain hyvin harvat verkkotietokantaresurssit ovat koonneet PCR-alukkeita RNA-viruksille. Virusten tehokasta tunnistamista varten MRPrimerV-tietokanta (http://MRPrimerV.com) sisältää 152 380 247 PCR-aloitinparia 1818 viruksen tunnistamiseen, jotka kattavat 7144 koodaavaa sekvenssiä (CDS), mikä edustaa 100 %:a NCBI:n ajantasaisimman RefSeq-tietokannan RNA-viruksista. Kaikkien ihmis- ja virussekvenssien kanssa tehtyjen tiukkojen samankaltaisuustestien ansiosta jokainen MRPrimerV:n alukepari on erittäin kohdespesifinen. Koska MR-PrimerV asettaa CDS:t paremmuusjärjestykseen niiden parhaan alukkeen rangaistuspisteiden perusteella, käyttäjien tarvitsee käyttää vain ensimmäistä alukeparia yksivaiheisessa PCR:ssä tai kahta ensimmäistä alukeparia kaksivaiheisessa PCR:ssä. Lisäksi MRPrimerV tarjoaa luettelon genomin naapureista, jotka voidaan havaita käyttämällä kutakin alukeparia, ja se kattaa 532 RefSeq RNA -viruksen 22 192 muunnosta. Uskomme, että MRPrimerV:n julkinen saatavuus helpottaa virusten metagenomiikan tutkimuksia, joiden tarkoituksena on arvioida virusten vaihtelevuutta, sekä muita tieteellisiä tehtäviä.

**Tulos**

MRPrimerV: PCR-alkuaineiden tietokanta RNA-virusten havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.3485**

Taustaa Vuoden 2009 puolivälissä tunnistettu uusi influenssavirus A ⁄ H1N1 (2009) levisi nopeasti ympäri maailmaa. Tämän uuden viruksen tarttuvuuden arvioiminen oli kansanterveyden kannalta ensisijaisen tärkeää. Menetelmät Tarkastelimme kaikki tutkimukset, joissa esitettiin arvioita A ⁄ H1N1 (2009) -virustartunnan sarjavälistä tai sukupolvisyntymäajasta ja lisääntymisluvusta. Tulokset Kolmessatoista tutkimuksessa dokumentoitiin kotitalous- tai lähikontaktitutkimuksista saatu sarjaväli, jonka kokonaiskeskiarvo oli 3 päivää (95 % CI: 2AE4, 3AE6); kun otettiin huomioon tertiäärinen tartunta, tämä arvio pieneni 2AE6 päivään. Mallipohjaiset arviot vaihtelivat enemmän, 1 AE9 päivästä 6 päivään. Kahdessakymmenessäneljässä tutkimuksessa raportoitiin lisääntymisluvut yhteisöllisistä epidemioista kaupunki- tai maatasolla. Vaihteluväli oli 1AE2-3AE1, ja pandemian alussa raportoitiin suurempia arvioita. Kun otetaan huomioon pandemian alkuvaiheen aliraportointi ja sukupolven aikavälien valinnasta johtuva vaihtelun rajoittaminen, lisääntymisluku oli 1AE2-2AE3 ja mediaani 1AE5. A ⁄ H1N1 (2009) -influenssan sarjaväli oli tyypillisesti lyhyt, ja sen keskiarvo oli samanlainen kuin kausi-influenssalla. Lisääntymislukua koskevat arviot olivat vaihtelevampia. Aiempiin influenssapandemioihin verrattuna lisääntymisluvun mediaani oli samanlainen (1968) tai hieman pienempi (1889, 1918, 1957).

**Tulos**

A ⁄ H1N1 (2009) -influenssaviruspandemian siirtoparametrit: katsaus.

**Esimerkki 1.3486**

SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttama uusi tauti, vakava akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (SARS), ilmaantui vuoden 2003 alussa ja levisi nopeasti ympäri maailmaa. Vaikka tauti oli hävinnyt kesäkuussa 2003, sen uusiutumista ei voida sulkea pois. Rokotteiden kehittäminen SARS-CoV:tä vastaan voi viedä vuosia. Siksi tehokkaiden SARS-CoV:n vastaisten viruslääkkeiden saatavuus voi olla ratkaisevan tärkeää tulevien SARS-epidemioiden hallitsemiseksi. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto mahdollisista SARS-lääkkeistä saaduista kokeellisista ja kliinisistä tiedoista ja keskustellaan niistä. Eläinmallitutkimuksia tarvitaan sen määrittämiseksi, mitkä toimet ovat oikeutettuja valvottuun kliiniseen testaukseen.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän viruslääkehoidon kehittäminen

**Esimerkki 1.3487**

BSC 40 -solut eivät salli superinfektoivan rokoteviruksen lisääntymistä. Superinfektoivan viruksen lisääntymisen laajuus riippuu superinfektion ajankohdasta; 90 prosenttia on poissuljettu 4 tunnin kuluttua alkutartunnasta ja yli 99 prosenttia 6 tunnin kuluttua. Kun superinfektiota yritetään 6 tunnin kuluttua tartunnasta, superinfektoiva virus ei kykene DNA:n replikaatioon tai varhaiseen geenitranskriptioon, mikä osoittaa, että viruksen elinkaaren varhainen tapahtuma estyy. Superinfektoivan viruksen adsorptionopeus ei muutu, mikä osoittaa, että poissulkeminen vaikuttaa adsorption ja varhaisen geenin transkription välillä. Sulkeakseen pois superinfektion ensisijainen infektoiva virus ei tarvitse DNA:nsa replikaatiota tai myöhäisten geeniensä ilmentymistä, mutta sen on ilmentävä yhtä tai useampaa varhaista geeniä. Press, Inc.

**Tulos**

Vaccinia-viruksen superinfektion poissulkeminen viruksella infektoiduissa soluviljelmissä.

**Esimerkki 1.3488**

Taustaa: CPV 2 (Canine parvovirus 2) on merkittävä pentujen kuolleisuuden aiheuttaja. CPV 2 -taudille tyypillinen oire on suoliston verenvuoto, johon liittyy vaikea verinen ripuli. Pian sen jälkeen, kun CPV tunnistettiin ensimmäisen kerran 1970-luvun lopulla, alkuperäinen CPV 2 -virus korvattiin koirapopulaatiossa kannoilla, joilla oli VP2-geenin pieniä antigeenivariantteja (joita kutsutaan nimillä 2a, 2b ja 2c), jotka voitiin erottaa toisistaan monoklonaalisten vasta-aineiden ja molekyylianalyysien avulla. Tässä esitämme Taiwanissa kiertävän CPV 2:n ajantasaistetun molekyyliluonnehdinnan. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa saatiin 28 CPV 2 -isolaattia 144 koirasta, joilla epäiltiin olevan CPV-infektio, Pohjois-, Keski- ja Etelä-Taiwanista vuosina 2008-2012, ja ne seulottiin PCR:llä. Nämä 28 isolaattia sekvensoitiin ja VP2-geenin fylogeneettinen analyysi tehtiin. Tulokset: 28:sta taiwanilaisesta CPV 2 -isolaatista 15 tunnistettiin uudeksi CPV 2a:ksi ja 13 uudeksi CPV 2b:ksi. Verrattuna CPV 2a:n referenssivirukseen kaikki 15 tässä tutkimuksessa kerättyä CPV 2a -isolaattia sisältävät Ile324-mutaation, joka johtuu TAT-ATT-mutaatiosta VP2-geenin nukleotideissa 970-972. Päätelmät: VP2-sekvenssitietomme osoittivat, että molemmat tyypit ovat tällä hetkellä vallitsevia Taiwanissa kiertäviä CPV 2 -kenttäkantoja, ja taiwanilaisista CPV 2a -isolaateistamme ja viimeaikaisista aasialaisista isolaateista löytyi ainutlaatuinen Ile324 VP2-mutaatio. CPV 2c:tä ei havaittu tässä tutkimuksessa.

**Tulos**

Taiwanista peräisin olevien tyypin 2a koirien parvovirusten geneettinen karakterisointi paljastaa Ile324-mutaation esiintymisen VP2:ssa.

**Esimerkki 1.3489**

Sikojen uskotaan olevan yksi tärkeimmistä ihmisten ja sikojen influenssavirusten (SwIV) lähteistä. Influenssaviruksen konservoidut peptidit voivat saada aikaan ristiinsuojaavan immuunivasteen, mutta ilman tehokasta adjuvantti- ja toimitusjärjestelmää ne ovat heikosti immunogeenisia. Biohajoava polymaito-co-glykolihappoon (PLGA) perustuva rokotteenantojärjestelmä (PLGA-NP) parantaa antigeenien ristipresentaatiota ammattimaisissa antigeenin esittelevissä soluissa. Tässä tutkimuksessa Norovirus P -hiukkanen, joka sisälsi SwIV M2e (matriisiproteiini 2:n solunulkoinen domeeni) -kimeraa ja kaksi erittäin konservoitunutta vuoden 2009 pandemian ja klassisen ihmisen influenssaviruksen H1N1-peptidiä, suljettiin PLGA-NP:hen. Influenssavasta-aineista vapaita sikoja rokotettiin kahdesti PLGA-NPs-peptidikoktailrokotteella, jossa oli tai ei ollut adjuvanttia, Mycobacterium vaccae -kokonaissolulysaattia, intranasaalisesti sumuna. Rokotetut siat altistettiin virulentille heterologiselle zoonoottiselle SwIV H1N1 -virukselle, ja viikkoa myöhemmin ne lopetettiin ja keuhkonäytteistä analysoitiin spesifinen immuunivaste ja viruskuorma. Kliinisesti PLGA-NP-peptidirokotteella rokotetuilla sioilla ei ollut kuumetta eikä flunssaoireita, ja replikoituvaa haastettua SwIV-virusta ei voitu havaita keuhkoputkien huuhtelunesteessä. Immunologisesti PLGA-NP-peptidirokotus (ilman adjuvanttia) lisäsi merkittävästi antigeenispesifistä IFNγ:tä erittävien CD4- ja CD8-T-solujen vastetta keuhkojen lymfosyyteissä, vaikka se ei lisännyt vasta-ainevastausta sekä ennen että jälkeen haasteen. Yhteenvetona voidaan todeta, että konservoitujen H1N1-influenssapeptidien nanopartikkelivälitteinen levittäminen indusoi virusspesifisen T-soluvasteen keuhkoissa ja vähensi heterologista viruskuormaa sikojen hengitysteissä.

**Tulos**

H1N1-influenssaviruksesta peräisin olevien konservoitujen peptidien sisällyttäminen PLGA-nanohiukkasiin parantaa T-soluvastetta ja rokotteen tehoa sioilla.

**Esimerkki 1.3490**

Tavoitteet: Määrittää koirien hengitystiekoronaviruksen (CRCoV) seroprevalenssi uusiseelantilaisilla koirilla ja tutkia yhteyttä ikään, sukupuoleen, rotuun, kuukauteen ja maantieteelliseen näytteenottoalueeseen sekä raportoituihin kliinisiin oireisiin, jotka viittaavat hengitystiesairauteen. Menetelmät: Maaliskuun ja joulukuun 2014 välisenä aikana diagnoosilaboratorioon toimitetuista näytteistä valittiin satunnaisesti yhteensä 1 015 koiran seeruminäytettä, joista analysoitiin CRCoV-vasta-aineet käyttäen kilpailevaa ELISA-menetelmää. Logistista regressioanalyysia käytettiin CRCoV:n seroprevalenssin ja rotuluokan, iän, sukupuolen, näytteenottokuukauden, alueen ja koirien ilmoitetun terveydentilan välisten yhteyksien määrittämiseksi. Tulokset: Kaiken kaikkiaan 538/1 015 (53,0 %) näytettä oli seropositiivisia CRCoV:n suhteen, ja 492/921 (53,4 %) positiivista koiraa oli pohjoissaarella ja 46/94 (49 %) eteläsaarella. Koiran ikä, näytteenottokuukausi, alue ja epänormaalien hengitystieoireiden esiintyminen sisällytettiin alkuperäiseen logistiseen regressiomalliin. Seroprevalenssi oli korkeampi ≥3-vuotiailla koirilla kuin ≤2-vuotiailla (p < 0,01). Alhaisin seroprevalenssi oli heinäkuussa (30/105; 28,5 %) ja elokuussa (32/100; 32 %) ja korkein kesäkuussa (74/100; 74 %). Seroprevalenssi oli korkeampi Aucklandin alueella asuvilla koirilla kuin Hawkes Bayn, Manawatun, Marlborough'n ja Waikaton alueilla asuvilla koirilla (p < 0,05). Epänormaaleja hengitystieoireita (yskää, nenän vuotoa tai aivastelua) raportoitiin 28/1 015 (2,8 %) näytteeseen otetusta koirasta. CRCoV:n seroprevalenssi oli yleensä korkeampi koirilla, joilla oli hengitystieoireita (67,9 (95 % CI = 47,6-83,4) %) kuin koirilla, joilla ei ollut raportoituja hengitystieoireita (52,6 (95 % CI = 49,5-55,7) %). Päätelmät: Serologista näyttöä CRCoV-tartunnasta oli yli puolella Uuden-Seelannin alueelta testatuista koirista. Alueiden väliset erot CRCoV:n seroprevalenssissa ja kausittaisen kaavan puuttuminen osoittavat, että muut tekijät kuin ulkolämpötila voivat olla tärkeitä CRCoV:n epidemiologiassa Uudessa-Seelannissa. Kliininen merkitys: Tiedot viittaavat siihen, että CRCoV olisi otettava huomioon tutkittaessa koirien tarttuvaa trakeobronkiittitapauksia, erityisesti jos niitä esiintyy koirilla, jotka on rokotettu nykyisillä rokotteilla, jotka eivät sisällä CRCoV-antigeenejä.

**Tulos**

Serologinen tutkimus koirien hengitystiekoronaviruksesta Uudessa-Seelannissa.

**Esimerkki 1.3491**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin alprostadiilin roolia ja mekanismia öljyhapon (OA) aiheuttamassa akuutissa hengitysvaikeusoireyhtymässä (ARDS) rotilla. Sprague-Dawley-rotat jaettiin satunnaisesti kontrolli-, OA-malli- ja OA + alprostadiili (2,5, 5 ja 10 μg/kg) -ryhmiin. ARDS-malli indusoitiin reisilaskimoon annetulla OA-injektiolla, ja alprostadiili annettiin välittömästi. Keuhkovaurio arvioitiin keuhkojen märkä-kuivapainosuhteella (W/D) ja histologisilla analyyseillä. ACE:n, tulehduksen välittäjäaineiden, apoptoosiin liittyvien proteiinien sekä MAPK- ja NF-kB-signalointireittien proteiinien ilmentymät määritettiin Western blotilla tai immunohistokemiallisella värjäyksellä. Kontrolliryhmään verrattuna OA-malliryhmässä W/D, keuhkovaurioasteikko ja kollageenin kerrostuminen kasvoivat merkittävästi 3 tunnin kuluttua OA-injektiosta. Alprostadiilihoito (10 μg/kg) vähensi kuitenkin merkittävästi OA:n aiheuttamaa näiden indikaattorien kohoamista. Lisäksi TNF-a:n ja IL-1b:n OA:n aiheuttama ilmentyminen estyi alprostadiilin vaikutuksesta. Alprostadiili vähensi myös OA:n aiheuttamaa ydintekijä (NF) kB p65:n aktivaatiota. Lisäksi havaitsimme, että alprostadiililla oli estävä vaikutus JNK:n, ERK1/2:n ja p38 MAPK:n fosforylaatioon. Alprostadiili esti Baxia mutta lisäsi Bcl-2:ta, mikä osoittaa, että sillä on tukahduttava rooli apoptoosissa. OA-malliryhmässä havaittiin huomattavan lisääntynyt ACE:n ilmentyminen, jota alprostadiili vähensi. Alprostadiililla on suojaava vaikutus rotilla OA:n aiheuttamaan ARDS:ään mahdollisesti estämällä apoptoosia, tukahduttamalla MAPK- ja NF-kB-signalointireittien aktivoitumista ja vähentämällä ACE-proteiinin ilmentymistä. Siksi alprostadiilin käyttö kliinisessä ARDS:n hoidossa on lupaavaa.

**Tulos**

Alprostadiilin suojaava vaikutus ja mekanismi öljyhapon aiheuttamassa akuutissa hengitysvaikeusoireyhtymässä rotilla

**Esimerkki 1.3492**

Hongkongin uusi poliisipäällikkö Chris Tang ilmoitti Pekingissä 7. joulukuuta 2019, että hän aikoo käyttää "sekä kovia että pehmeitä lähestymistapoja" hallituksen vastaisten mielenosoitusten lopettamiseksi. Tässä artikkelissa väitetään, että tällaiset "lähestymistavat" merkitsevät fyysistä ja ei-fyysistä sortoa - kovaa valtaa, jota kuitenkin käyttävät pikemminkin Hongkongin kuin mantereen joukot, yhdistettynä sekä Pekingin että paikallisten viranomaisten käyttämään terävään valtaan. Nämä toimenpiteet ovat vastauksia rajoituksiin, joita Peking voi tehdä "yksi maa, kaksi järjestelmää" -mallin mukaisesti. Koska Peking ei voi lähettää Kansan vapautusarmeijaa (PLA), se on alistanut Hongkongin aikoinaan arvostetut siviilipoliisivoimat toimimaan mantereen julkisen turvallisuuden tavoin. Koska Hongkongin oikeuslaitos on suhteellisen itsenäinen ja koska monia pidätettyjä ei tuomittaisi tai tuomittaisi, poliisi on turvautunut mielenosoittajiin kohdistuvaan suoranaisen väkivallan vähentämiskampanjaan. Lisäksi kaupungin vapaus on antanut yleisölle mahdollisuuden tukea mielenosoittajia eri tavoin,

**Tulos**

Pekingin kova ja pehmeä sorto Hongkongissa

**Esimerkki 1.3493**

Tavoite: Pisimmän yhteisen osajakson (LCS) löytäminen sekvensseistä on NP-vaikea tehtävä. Tämä on tärkeä ongelma bioinformatiikassa DNA-sekvenssien kohdistamisessa ja kuvioiden löytämisessä. Tässä tutkimuksessa ehdotamme uusia CPU-pohjaisia rinnakkaistoteutuksia, jotka voivat tarjota merkittäviä etuja suoritusaikojen, rahallisen kustannuksen ja yleistettävyyden suhteen DNA-sekvenssien LCS:n löytämisessä ympäristössä, jossa grafiikkaprosessoriyksikköjä ei ole käytettävissä. Yleiskäyttöä varten annamme OpenMP-pohjaisen työkalun myös julkisesti loppukäyttäjien saataville. Tässä tutkimuksessa kehitämme kolme uutta rinnakkaisversiota LCS-algoritmista: i) hajautetun muistin koneelle, jossa käytetään MPI:tä (Message Passing Interface), ii) jaetun muistin koneelle, jossa käytetään OpenMP:tä, ja iii) hybridialustalle, jossa käytetään sekä hajautettua että jaettua muistia MPI-OpenMP:n avulla. Kokeelliset tulokset sekä simuloidulla että todellisella DNA-sekvenssidatalla osoittavat, että jaetun muistin OpenMP-toteutus tarjoaa vähintään kaksinkertaisen absoluuttisen nopeuden verrattuna algoritmin parhaaseen sekventiaaliseen versioon ja lähes seitsemänkertaisen suhteellisen nopeuden. Vertailemme yksityiskohtaisesti toteutusten suoritusaikoja eri alustoilla eri algoritmiversioilla. Osoitamme myös, että haarautumisehtojen poistaminen vaikuttaa negatiivisesti CPU-pohjaisen rinnakkaisalgoritmin suorituskykyyn OpenMP-alustalla.

**Tulos**

OpenMP-pohjainen työkalu pisimmän yhteisen osajakson löytämiseen bioinformatiikassa.

**Esimerkki 1.3494**

Kokeellisessa koiran penikkatautivirusinfektiossa (CDV) esiintyviä demyelinoivia vaurioita tutkittiin immunohistologisin menetelmin, joilla osoitettiin myeliinin perusproteiini (MBP), myeliiniin liittyvä glykoproteiini (MAG) ja gliafibrillaarinen happoproteiini (GFAP) sarjapoikkileikkauksissa. Varhaisimmille vaurioille oli ominaista MBP:n ja MAG:n väheneminen ja GFAP:n lisääntyminen. Taudin edetessä MBP:n ja MAG:n häviöt vastasivat edelleen toisiaan. MBP:n katoamista edeltävästä MAG-kadosta ei ollut merkkejä. Pitkälle edenneissä leesioissa GFAP-positiivisten solujen määrä väheni selvästi. Koska nämä löydökset poikkesivat huomattavasti vastaavista immunohistokemiallisista tutkimuksista progressiivisessa multifokaalisessa leukoenkefalopatiassa (PML), jossa demyelinaatio on seurausta oligodendrogliainfektiosta, pääteltiin, että oligodendrogliasolukanta ei ole CDV:n ensisijainen kohde. Merkittävien astrogiaalisten muutosten katsottiin myös edistävän demyelinaatiota CDV-infektiossa, mutta mekanismia, jolla tämä tapahtuu, ei vielä tunneta.

**Tulos**

Acta Neuropathol (Berl) Acta Neuropathologica Glial Proteins in Canine Distemper Virusinduced Demyelination A Sequential Immunocytochemical Study\* (Glialproteiinit koiran rokkoviruksen aiheuttamassa demyelinaatiossa)

**Esimerkki 1.3495**

katsotaan olevan vastuussa kasvaimen kasvusta ja kemoresistenssistä. CIC-solujen alkuperän selittämiseksi on ehdotettu erilaisia hypoteeseja, kuten mutaatioita aikuisten kantasoluissa/alkusoluissa tai kantojen kaltaisten ominaisuuksien hankkimista erilaistuneissa soluissa; tutkimukset ovat kuitenkin tuottaneet ristiriitaista tunnistusta CIC-soluille, ja niillä on vain vähän tietoa CIC-solujen synnyn alkuperästä. Osa CIC-solujen tunnistamisen vaikeudesta saattaa johtua siitä, että tutkitut CIC-solut ovat suurelta osin peräisin syöpäsolulinjoista tai hyvin kehittyneistä kasvaimista. Aiemmissa tutkimuksissa olemme raportoineet hiiren keuhkojen kantasolujen/progenitorisolujen (mPSC) rikastamisesta käyttämällä seerumivapaata primaarista valintakulttuuria, jota seurasi FACS-eristäminen käyttäen positiivisena valintamerkkinä coxsackievirus-/ adenovirusreseptoria (CAR). Tässä osoitimme, että pluripotenttisen transkriptiotekijän Oct-4:n yliekspressio riittää aiheuttamaan CAR + /mPSC-solujen transformaation, jota kutsumme nimellä CAR + /mPSCs Oct-4\_hi . Näillä transformoiduilla soluilla on syövän käynnistymis- ja kemoresistenssipotentiaali, ja niillä on myös huomattava tiettyjen proangiogeenisten tekijöiden, kuten angiopoietiinien (ANG) ja VEGF:n, ilmentyminen ja lisääntynyt angiogeeninen potentiaali. Lisäksi CAR + /mPSCs Oct-4\_hi osallistui aktiivisesti kasvaimen verisuonten muodostumiseen ja käynnisti uuden angiogeenisen mekanismin, angiopoietiinit/Tie2-signalointireitin. Nämä tutkimukset tarjoavat kriittisiä todisteita, jotka tukevat mahdollista alkuperää CIC:ien tuottamiseksi, ja auttavat selvittämään CIC-välitteisestä verisuonten muodostumisesta vastuussa olevia reittejä.

**Tulos**

Keuhkojen kantasolujen/progenitorisolujen tumorigeenisen potentiaalin hankkiminen ja angiogeneesin tehostaminen Oct-4:n hyperexpression avulla.

**Esimerkki 1.3496**

Antibioottien käytön vähentämiseksi kotieläintuotannossa tuotantoeläinten tuottajat ovat ottaneet käyttöön tai kehittävät parhaillaan useita tehokkaita tai kaupallisesti kannattavia vaihtoehtoja. Ehkäpä vakiintuneimpia strategioita ovat parvien ja karjojen hoitokäytännöt, joilla pyritään vähentämään tautien leviämistä ja leviämistä ja siten vähentämään antibioottien käytön tarvetta. Rokotteita on elintarviketuotannossa käytetty sekä bakteeri- että virustautien ehkäisemiseen, mutta historiallisesti useimmat rokotteet ovat kohdistuneet virustauteihin. Vaikka virustauteja vastaan tarkoitetut rokotteet voivat auttaa vähentämään antibioottien käytön tarvetta torjumalla sekundaaristen bakteeri-infektioiden leviämistä, uusimmat kehitteillä olevat rokotteet kohdistuvat nimenomaan bakteereihin. Uusi kehitys bakteriofagien valinnassa ja mahdollisessa räätälöinnissä tarjoaa lupaavan väylän patogeenisten bakteerien torjuntaan ilman perinteisiä pienimolekyylisiä antibiootteja. Tässä artikkelissa käsitellään näitä vakiintuneita ja uusia strategioita, joiden odotetaan vähentävän antibioottien käyttöä elintarviketuotannossa ja vähentävän mikrobilääkkeille vastustuskykyisten bakteerien esiintyvyyttä ja siirtymistä ihmisiin näistä järjestelmistä.

**Tulos**

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES Maatilan hallinnosta bakteriofagihoitoon: strategiat antibioottien käytön vähentämiseksi karjataloudessa

**Esimerkki 1.3497**

Hengitystievirukset ovat syöpähoitoa saavien potilaiden infektioihin liittyvän sairastuvuuden ja kuolleisuuden johtava syy. Tässä analyysissä verrattiin viljelyllä ja PCR:llä havaitun RV:n vuodon kestoa riskipotilaiden keskuudessa (aikuispotilaat, joilla on hematologinen pahanlaatuinen sairaus ja/tai kantasolusiirto, ja kaikki pediatriset syöpäpotilaat) ja määritettiin riskitekijät vuodon pitkittymiselle. Influenssaviruksen, parainfluenssaviruksen (PIV), ihmisen metapneumoviruksen (HMPV) ja respiratorisen synktioviruksen (RSV) aiheuttamat RV-infektiot kahdelta tutkimusjaksolta (PCR-pohjainen testaus) käytiin läpi takautuvasti. Tiedot kerättiin potilailta, joille tehtiin uusintatesti viruksen poistamiseksi 5-30 päivän kuluessa viimeisimmästä testistä. Tutkimusjakson aikana 456 potilaalla diagnosoitiin RV-infektio, 265:llä PCR:llä ja 191:llä viljelyllä. Viljelyllä ja PCR:llä todetun vuodon keston mediaaniväli (päivää) oli seuraava: influenssavirus: 13 päivää (5-38 päivää) vs. 14 päivää (5-58 päivää), p 0,5; RSV: 11 päivää (5-35 päivää) vs. 16 päivää (5-50 päivää), p 0,001; PIV: 9 päivää (5-41 päivää) vs. 17 päivää (5-45 päivää), p 0,0001; HMPV 10,5 päivää (5-29 päivää) vs. 14 päivää (5-42 päivää), p 0,2. Monimuuttuja-analyysissä ikä ja perussairaus tai elinsiirto eivät liittyneet itsenäisesti pidempään irtoamiseen testimenetelmästä riippumatta. RSV:n ja PIV:n aiheuttamien hengitystiesairauksien korkean riskin onkologisissa tiloissa virus on havaittavissa PCR:llä pidempään kuin viljelyllä ja havaitaan pitkittynyt irtoaminen. Kliininen mikrobiologia ja infektiot

**Tulos**

Hengitystievirusten irtoamisen vertailu perinteisillä ja molekyylitestausmenetelmillä hematologista pahanlaatuisuutta sairastavilla potilailla.

**Esimerkki 1.3498**

Perustelu: Keuhkolaajentuma ja osteoporoosi ovat epidemiologisesti tupakoitsijoiden sairauksia. Syymekanismi(t), joka yhdistää nämä sairaudet, on tuntematon(t). Hypoteesimme, että autoimmuunivasteet voivat olla osallisena molemmissa sairauksissa. Tavoitteet: Löytää antigeenispesifinen autoimmuunivaste, joka liittyy sekä tupakoitsijoiden emfyseemaan että osteoporoosiin. Menetelmät: Toistetut, puolueettomat löytömääritykset osoittivat, että monilla tupakoitsijoilla esiintyy autoimmuniteettia glukoosin säätelemää proteiinia 78 (GRP78), endoplasmisen retikulumin chaperonia ja solupinnan signaalireseptoria, vastaan. Tutkimushenkilöiden arviointeihin sisältyivät spirometria, rintakehän tietokonetomografia, kaksoisröntgenabsorptiometria ja anti-GRP78 IgG:n immunoblotit. Anti-GRP78-autovasta-aineet eristettiin potilaan plasmasta affiniteettikromatografialla, leukosyyttien toiminta arvioitiin virtaussytometrialla ja liukoiset metaboliitit ja välittäjäaineet mitattiin immunomäärityksillä. Mittaukset ja tärkeimmät tulokset: Verenkierrossa olevia anti-GRP78 IgG -autovasta-aineita havaittiin plasmanäytteissä 86:lta (32 %) 265:stä tupakoivasta potilaasta. Anti-GRP78-autovasta-aineet olivat erityisen yleisiä henkilöillä, joilla oli radiografinen keuhkolaajentuma (OR 3,1, 95%CI 1,7-5,7, p = 0,003). Anti-GRP78-autovasta-aineet liittyivät myös osteoporoosiin (OR 4,7, 95%CI 1,7-13,3, p = 0,002) ja lisääntyneisiin kiertäviin luun aineenvaihduntatuotteisiin (p = 0,006). Emphyseemaattisten henkilöiden keskuudessa GRP78-proteiini oli CD4-T-solujen autoantigeeni, joka stimuloi lymfosyyttien proliferaatiota (p = 0,0002) ja IFN-gamma-tuotantoa (p = 0,03). Potilaista peräisin olevilla GRP78-vasta-aineilla oli aviditeetti osteoklasteja ja makrofageja kohtaan, ja ne lisäsivät makrofagien NFkB-fosforylaatiota (p = 0,005) ja IL-8:n, CCL-2:n ja MMP9:n tuotantoa (p = 0,005, 0,007, 0,03). Päätelmät: Tupakoitsijoiden humoraalisilla ja solutasoisilla GRP78-autoimmuunivasteilla on lukuisia biologisesti merkityksellisiä proinflammatorisia ja muita haitallisia vaikutuksia, ja ne liittyvät emfyseemaan ja osteoporoosiin. Näillä löydöksillä voi olla merkitystä tupakointiin liittyvien sairauksien patogeneesin kannalta ja biomarkkerien immunomääritysten ja/tai uusien hoitomuotojen kehittämisessä näihin sairauksiin.

**Tulos**

Glukoosisäädellyn proteiinin 78 autoreaktiivisuus yhdistää tupakoitsijoiden keuhkolaajentuman ja osteoporoosin toisiinsa

**Esimerkki 1.3499**

Toimittaja: Leeflang Multiplex PCR Point-of-care testi Hengitystievirusinfektio a b s t r a c t Tavoitteet: Yhteenveto todistusaineistosta, joka koskee kolmen multipleksi-PCR-järjestelmän (mPCR), dBioFire FilmArray RP:n (FilmArray), Nanosphere Verigene RVþ -testin (Verigene RVþ) ja Hologic Gen-Probe Prodesse -testin diagnostista tarkkuutta hengitysteiden virusinfektioiden toteamisessa. Menetelmät: Medline- ja Embase-tietokannoista tehtiin 1. heinäkuuta 2017 asti kattava haku tutkimuksista, joissa FilmArray-, Verigene RVþ- ja Prodesse-menetelmiä käytettiin virusperäisten hengitystieinfektioiden diagnosointiin. Seuraavien viiden viruksen diagnostiset tarkkuudet laskettiin yhteen: influenssa A -virus (FluA), influenssa B -virus, hengitystieinfektiovirus, ihmisen metapneumovirus ja adenovirus. Hierarkkisia yhteenvetovastaanottimen toimintakäyriä käytettiin virusten havaitsemistehokkuuden arvioimiseksi määrityskohtaisesti. Tulokset: Analyysiin kelpuutettiin 20 tutkimusta, joissa oli 5510 potilasnäytettä. Multiplex-PCR:t osoittivat suurta diagnostista tarkkuutta, sillä vastaanottimen käyttöominaiskäyrän alapuolella oleva pinta-ala (AUROC) oli vähintään 0,98 kaikkien edellä mainittujen virusten osalta lukuun ottamatta adenovirusta (AUROC 0,89). FilmArray-, Verigene RVþ- ja ProFluþ-testien (ainoa Prodesse-määritys, josta oli riittävästi tietoja) yhteenlaskettu herkkyys FluA:n osalta oli 0,911 (95 prosentin luottamusväli 0,848e0,949), 0,949 (95 prosentin luottamusväli 0,882e0,979) ja 0,954 (95 prosentin luottamusväli 0,871e0,985). Kolme mPCR:ää olivat vertailukelpoisia FluA:n havaitsemisessa. Päätelmät: Hyväksytyistä tutkimuksista lasketut piste-estimaatit osoittivat, että kolme mPCR-menetelmää (FilmArray, Verigene RVþ ja ProFluþ) ovat erittäin tarkkoja ja voivat tarjota tärkeää diagnostista tietoa hengitystievirusinfektioiden varhaista tunnistamista varten. Potilailla, joilla on alhainen FluA:n esitestin todennäköisyys, nämä kolme mPCR:ää voivat ennustaa infektion vähäistä todennäköisyyttä, mikä voi oikeuttaa empiiristen viruslääkehoitojen pidättäytymisen. H.-S. Huang, Clin Microbiol Infect 2018;24:1055.

**Tulos**

Systemaattinen katsaus Multiplex PCR -järjestelmä hengitystievirusinfektion nopeassa diagnosoinnissa: systemaattinen katsaus ja meta-analyysi.

**Esimerkki 1.3500**

Kehitettiin yksinkertainen, solupohjainen kalvofuusioanalyysijärjestelmä, jossa indikaattorina käytetään jaettuja vihreitä fluoresoivia proteiineja (spGFP). Pleckstrin-homologian (PH) domeenin kiinnittäminen kunkin spGFP:n N-terminaaleihin ei ainoastaan paikallistanut reportterisignaalia plasmakalvoon, vaan auttoi myös pienemmän spGFP:n, jossa on seitsemäntoista aminohappojäännöstä, vakaassa ilmentymisessä. Osoitettiin, että tämä järjestelmä mahdollisti HIV-1-kuoriproteiinin (Env) kalvofuusion reaaliaikaisen seurannan ilman ulkoisten substraattien lisäämistä. Menetelmä voidaan mukauttaa muiden virusten kalvofuusion analysointiin.

**Tulos**

HIV-1-kuoren välittämän kalvofuusion seuranta käyttäen muunnettuja jaettuja vihreitä fluoresoivia proteiineja.

**Esimerkki 1.3501**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) genomi sisältää neljä rakenteellista geeniä, jotka ovat homologisia muissa koronaviruksissa esiintyvien geenien kanssa, sekä kuusi alaryhmäkohtaista avointa lukukehystä (ORF). Yhden näistä alaryhmäkohtaisista geeneistä, ORF7a:n, ilmentyminen johti apoptoosiin kaspaasista riippuvan reitin kautta. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että ORF7a-proteiinin, joka oli fuusioitu myc- tai GFP-tagilla sen N- tai C-terminaalissa, ohimenevä ilmentyminen esti solun kasvua ja esti BrdU:n sisällyttämisen eri kulttuurisoluissa, mikä viittaa siihen, että ORF7a:n ilmentyminen voi säädellä solusyklin etenemistä. Virtaussytometrinen analyysi osoitti, että ORF7a:n ilmentymiseen liittyi solusyklin etenemisen estyminen G0/G1-vaiheessa HEK 293 -soluissa 24-60 tunnin kuluttua transfektiosta. Samanlaisia tuloksia havaittiin COS-7- ja Vero-soluissa. ORF7a:n mutaatioanalyysi osoitti, että 7a-proteiinin aa 44-82 kattava domeeni oli välttämätön sen sytoplasmiselle lokalisaatiolle ja solusyklin pysähtymisen induktiolle. Solusyklin etenemisen säätelyyn osallistuvien soluproteiinien analysoinnin jälkeen osoitimme, että ORF7a:n ilmentyminen korreloi sykliini D3:n mRNA:n transkription ja ilmentymisen merkittävän vähenemisen ja retinoblastoma (Rb) -proteiinin fosforylaation kanssa ser795:ssä ja ser809/811:ssä, mutta ei sykliini D1:n, D2:n, cdk4:n ja cdk6:n ilmentymisen kanssa HEK 293 -soluissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sykliini D3:n riittämätön ilmentyminen voi aiheuttaa sykliini D/cdk4/6:n vähentyneen aktiivisuuden, mikä johtaa Rb:n fosforylaation estymiseen. Hypo- tai ei-fosforyloidun pRb:n kertyminen estää näin ollen solusyklin etenemisen G0/G1-vaiheessa. D

**Tulos**

SARS-koronaviruksen 7a-proteiini estää solusyklin etenemisen G0/G1-vaiheessa sykliini D3/pRb-reitin kautta.

**Esimerkki 1.3502**

Ihmiset ovat vuosisatojen ajan käyttäneet turvallisesti elintarvikelaatuisia maitohappobakteereja (LAB) fermentoiduissa elintarvikkeissa. Näin ollen ne ovat hyviä ehdokkaita kehitettäessä uusia suun kautta otettavia vektoreita, jotka ovat houkuttelevia vaihtoehtoja heikennetyille patogeeneille limakalvon kautta tapahtuvaa levittämistä varten. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tähänastisesta tutkimuksestamme, joka koskee nestemäisten bakteerien käyttöä terapeuttisten proteiinien ja DNA-rokotteiden limakalvovektoreina. Suurin osa työstämme on perustunut Lactococcus lactis -malliin, jolle olemme kehittäneet tehokkaita geneettisiä välineitä, kuten ekspressiosignaaleja ja isäntäkantoja, terapeuttisten proteiinien, kuten antigeenien, sytokiinien ja entsyymien heterologista ekspressiota varten. Tuloksena syntyneitä rekombinantteja laktokokkikantoja on testattu menestyksekkäästi niiden ennaltaehkäisevien ja terapeuttisten vaikutusten osalta eri eläinmalleissa: i) ihmisen papilloomaviruksen tyypin 16 (HPV-16) aiheuttamien kasvainten torjumiseksi hiirillä, ii) naudan β-laktaoglobuliinin (BLG) aiheuttaman allergisen reaktion osittaiseksi estämiseksi hiirillä ja iii) ruumiinpainon ja ravinnonkulutuksen säätelemiseksi liikalihavilla hiirillä. Huomionarvoista on, että kaikki nämä välineet on onnistuttu viime vuosina siirtämään Lactobacillus-sukuun laboratoriossamme. Erityisesti antioksidatiivisia Lactobacillus casei -kantoja rakennettiin ja testattiin kahdessa kemiallisesti indusoidussa koliitin mallissa. Samanaikaisesti kehitimme myös strategian, joka perustuu L. lactiksen käyttöön DNA:n levittämiseksi limakalvotasolle, ja pystyimme osoittamaan, että L. lactis pystyy muokkaamaan isännän vastetta DNA:n levittämisen avulla. Nykyään katsomme, että kaikki johdonmukaiset tietomme yhdessä muiden ryhmien saamien tietojen kanssa osoittavat ja vahvistavat sitä, että on kiinnostavaa käyttää LAB:ia, erityisesti laktokokki- ja laktobasillikantoja, uusien terapeuttisten proteiinien limakalvovektoreiden kehittämiseksi, joita olisi nyt testattava kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä.

**Tulos**

Laktokokit ja laktobasillit terapeuttisten proteiinien ja DNA-rokotteiden limakalvovektoreina.

**Esimerkki 1.3503**

Tässä tutkimuksessa ehdotetaan optimointimallia bakteeri-infektioiden optimaalista hoitoa varten. Käyttämällä tietämys- ja päätöksentekomallina vaikutuskaaviota voimme suorittaa samanaikaisesti kahdenlaista päättelyä: diagnostista päättelyä ja hoidon suunnittelua. Päättelyjärjestelmän syöttötietoina ovat verkostomallin ehdolliset todennäköisyysjakaumat, antibioottikandidaattihoitojen kustannukset, hoitojen odotetut vaikutukset ja uskomusten etenemistä koskevat lisärajoitukset. Koska taudinaiheuttajien ja infektioiden esiintyvyys määräytyy monien paikkakohtaisten tekijöiden perusteella, jotka eivät ole yhteensopivia likimääräisen päättelyn perinteisten lähestymistapojen kanssa, otamme käyttöön sumeaa tietoa. Päättelymallin tulostulokset ovat bakteeri-infektion todennäköisyys, todennäköisin patogeeni (patogeenit), ehdotus optimaalisesta hoidosta, optimaaliseen hoitoon liittyvä potilaan elinajanodotteen kasvu, antibioottihoitoon liittyvä kattavuuden todennäköisyys ja määrätyn hoidon kustannusvaikutusanalyysi.

**Tulos**

Bakteeri-infektioiden diagnostinen päättely- ja optimaalisen hoidon malli sumean tiedon avulla

**Esimerkki 1.3504**

Tässä työssä kehitimme miniatyrisoidun kämmenlaitteen nopean kapillaarielektroforeesi (CE) -järjestelmän, joka integroi kokonaisia moduuleja, mukaan lukien pikoliter-mittakaavan näytteen injektio, lyhyt kapillaaripohjainen nopea CE, korkeajännite-virtalähde, ortogonaalinen laser-indusoitu fluoresenssi (LIF) -ilmaisimet, akku, järjestelmän ohjaus, on-line-tiedonkeruu, käsittely, tallennus ja näyttömoduulit. Minimalistisen miniatyrisoinnin strategia, jossa yhdistyvät minimaalinen järjestelmäsuunnittelu ja edullinen järjestelmärakentaminen, otettiin käyttöön, jotta laitteen miniatyrisointi saavutettaisiin erittäin alhaisin kustannuksin, mikä poikkeaa nykyisestä mikrovalmistusstrategiasta, jota käytetään useimmissa raportoiduissa miniatyrisoiduissa CE-järjestelmissä. Tällaisella strategialla bioanalysaattorin kokonaiskoko saatiin minimoitua 90 × 75 × 77 mm:iin (pituus × leveys × korkeus) ja laitteen kustannukset laskettiin noin 500 dollariin, mikä osoitti tähän mennessä raportoitujen järjestelmien pienimmän ja edullisimman LIF-detektorilla varustetun CE-laitteen. Tämän bioanalysaattorin analyyttinen suorituskyky oli myös verrattavissa aiemmin raportoituihin nopeisiin CE-järjestelmiin. Toteamisrajaksi saatiin 1,02 nM natriumfluoresceiinia. Nopeat erotukset saavutettiin useille näytetyypeille, kuten aminohapoille, aminohappojen enantiomeereille, DNA-fragmenteille ja proteiineille, suurella tehokkuudella. Sovelsimme tätä laitetta kolorektaalisyöpädiagnostiikassa KRAS-mutaatiotilanteen havaitsemiseen polymeraasiketjureaktio-restriktiofragmenttipituuspolymorfismimenetelmällä (PCR-RFLP). Tällä hetkellä analyyttisten instrumenttien miniatyrisoinnista, jonka tavoitteena on soveltaminen kenttäanalyyseihin, hoitopaikkatesteihin, ympäristöanalyyseihin ja ilmailu- ja avaruusanalyyseihin, on tullut yksi analyyttisten instrumenttitutkimusten tärkeimmistä suuntauksista. 1990-luvulta lähtien mikrofluiditekniikan ilmaantuminen on antanut vahvan sysäyksen analyyttisten instrumenttien miniatyrisoinnille, koska sen etuja ovat korkea tehokkuus, suuri läpimeno, alhainen kulutus sekä järjestelmän miniatyrisointi, integrointi ja automatisointi. Tähän mennessä siitä on jo tullut tärkein lähestymistapa analyyttisten instrumenttien miniatyrisoinnin saavuttamiseksi. On kehitetty erilaisia mikrofluidiseen siruun perustuvia miniatyrisoituja analyysijärjestelmiä, mukaan lukien nopea kapillaarielektroforeesi (CE) 1-3 , mikrosirupohjainen nukleiinihappoanalyysi 4,5 , sentrifugaalinen mikrofluidinen immunomääritys 6 ja korkean suorituskyvyn nestekromatografia 7 . Nopea CE, josta Jorgensonin ryhmä raportoi ensimmäisen kerran vuonna 1991 8 , on eräänlainen CE-tekniikka, jolla on perinteiseen CE-tekniikkaan verrattuna suuri erotusnopeus ja korkea erotustehokkuus 9 . Tyypillisellä suurnopeus-CE-järjestelmällä voidaan yleensä saavuttaa nopea näytteen erottelu kymmenissä sekunneissa käyttämällä lyhyttä erottelupituutta (<15 cm), kapeaa injektoitavaa näytetulppaa (esim. <100 μm) ja suurta erotussähkökentän voimakkuutta (>500 V/cm), samalla kun erotustehokkuus pysyy korkeana mikrometrin tai submikrometrin levyjen korkeuksiin asti. Erilaisia suurnopeus-CE-järjestelmiä on kehitetty ja sovellettu biologisissa 10,11, lääketieteellisissä 12,13, kemiallisissa 14,15 ja ympäristöanalyyseissä 16,17. Tällä hetkellä suurnopeus-CE-järjestelmien pienentämisestä on tullut yksi suurnopeus-CE-teknologian tärkeimmistä kehityssuunnista, ja niiden pienen koon, korkean erotuskyvyn ja nopean analyysiajan ansiosta voidaan tarjota erilaisia kannettavia välineitä 18,19 hoitopaikkatesteihin 20 , in situ -analyyseihin 21 ja maan ulkopuoliseen tutkimukseen 22. Tämä on myös yksi suurnopeus-CE-teknologian tärkeimmistä kehityssuunnista. Tähän mennessä useimmat pienikokoiset nopeat CE-järjestelmät 2,20,23-27 on kehitetty mikrosirupohjaisen CE-tekniikan pohjalta, ja niiden etuna on pikolitran mittakaavan automatisoitu näytteen injektointi ja erottelu.

**Tulos**

Edullinen kämmentietokoneen nopea kapillaarielektroforeesibioanalysaattori, jossa on laserindusoitu fluoresenssianturia hyödyntävä detektointi

**Esimerkki 1.3505**

Monoklonaalisia vasta-aineita (MCA) naudan immunoglobuliinin (Big) isotyyppejä vastaan tuotettiin ja karakterisoitiin. Saatiin MCA:ita, jotka reagoivat spesifisesti IgG:n, IgG 1:n, IgG 2:n tai IgA:n kanssa, kun taas IgM:n vastaiset MCA:t osoittivat osittaista ristireaktiota affiniteettipuhdistetun IgA:n kanssa. MCA:t, joilla oli optimaaliset ominaisuudet ELISA-testissä käytettäväksi, valittiin ja niitä käytettiin konjugaatteina epäsuorassa kaksoisvasta-aineen sandwich-testauksessa (1DAS) ja sieppausvasta-aineena vasta-aineen sieppausmäärityksessä (ACA) rotaviruksen vasta-aineiden isotyyppispesifiseen osoittamiseen. Teoreettisten perustelujen, IDAS:n ja ACA:n isotyyppien välistä ja sisäistä kilpailua koskevan kokeellisen analyysin sekä molempien testien suoran vertailun perusteella IDAS valittiin rotavirusta vastaan tarkoitettujen IgG I- ja IgG 2 -vasta-aineiden osoittamiseen. ACA-testi valittiin IgM- ja IgA-rotavirusvasta-aineiden osoittamiseen. Näiden testien isotyyppispesifisyys perustuu MCA:iden spesifisyyteen, ja se vahvistettiin kunkin testin osalta havainnoimalla, että näytteet, jotka sisälsivät vain yhden tietyn isotyypin rotavirusvasta-aineita, reagoivat vain homologisessa määrityksessä. Naudan Ig-isotyyppejä ja isotyyppispesifisiä EL1SA:ita vastaan tehdyt MCA:t osoittautuivat erittäin käyttökelpoisiksi tutkittaessa humoraalista limakalvoimmuniteettia rotavirusinfektoituneilla vasikoilla. \* Tarvittaessa sana "isotyyppi" sisältää alaluokat lgG 1 ja lgG 2.

**Tulos**

Monoklonaaliset vasta-aineet naudan immunoglobuliineja vastaan ja niiden käyttö rotaviruksen vasta-aineen isotyyppispesifisissä ELISA-testeissä

**Esimerkki 1.3506**

Taustaa: Sikojen influenssa A -viruksen (SIV) vallitsevat alatyypit ovat H1N1, H1N2 ja H3N2. Virukset ovat geneettisesti lähellä klassista yhdysvaltalaista H1N1-virusta ja kolminkertaisesti tärkeitä H1N2- ja H3N2-viruksia. Tässä tutkimuksessa arvioitiin korealaisen H1N1-, H1N2- ja H3N2-SIV:n aiheuttamaa vertailevaa patogeneesiä. Tulokset: H3N2-tartunnan saaneilla sioilla oli vakavia karkea- ja histopatologisia vaurioita inokulaation jälkeisenä päivänä (PID) 2, ja tämä väheni asteittain. Sekä H1N1- että H1N2-tartunnan saaneilla sioilla ei ollut bruttomaisia vaurioita PID 2:lla, mutta niillä esiintyi keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkokuumetta PID 4:llä, 7:llä ja 14:llä. H1N1-tartunnan saaneilla sioilla oli merkittäviä pistemääriä bruttomaisia ja histopatologisia vaurioita verrattuna muihin H1N2-, H3N2- ja mock-tartunnan saaneisiin sikoihin PID 14:ssä. H1N2- ja H3N2-infektoitujen sikojen keskimääräisiä SIV-antigeenipositiivisia pistemääriä havaittiin harvoin PID 7:stä alkaen, kun taas H1N1-infektoitujen sikojen bronkioleissa ja alveoliepiteelissä havaittiin merkittävästi enemmän virusantigeenejä PID 14:ssä. Päätelmät: Osoitimme, että korealaisilla SIV-alatyypeillä oli erilaiset keuhkojen patologiset mallit. Korealainen H3N2 aiheutti nopeasti akuutteja keuhkovaurioita, kuten keuhkoputkien sisäisen keuhkokuumeen, kun taas korealaisen H1N1-kannan infektio kesti pidempään kuin muiden kantojen.

**Tulos**

Korealaisten H1N1-, H1N2- tai H3N2-positiivisten sikainfluenssa A -virusten tartunnan saaneiden sikojen vertaileva patologia

**Esimerkki 1.3507**

Vuonna 2005 julkaisimme ensimmäisen tutkimuksen, joka osoitti, että kuolleisuutta voidaan vähentää makuuasennossa tapahtuvalla ventilaatiolla [1] . Tämä tutkimus seurasi Gattinonin ja kollegoiden Prone-Supine Study Group -ryhmän suurta tutkimusta, joka julkaistiin NEJM-lehdessä vuonna 2001 [2], ja toista vuonna 2005 julkaistua tutkimusta, jossa ei voitu osoittaa hyötyä [3] . Olemme arvelleet, että aiemmissa tutkimuksissa ei voitu osoittaa hyötyjä, koska näiden tutkimusten pöytäkirjoissa määrättiin, että lääkärit eivät muuta ventilaattorin asetuksia makuuasennossa tapahtuvan ventilaation aikana (jotta manööverin aiheuttamat kaasujenvaihdon muutokset voitaisiin vakioida). Protokollan mukaisesti sekä makuuasennossa että selinmakuulla oleville ryhmille asetettiin samat keskimääräiset hengitystiepaineet (MAP) ja hengitystilavuudet, vaikka oli todettu, että PaO 2 :FiO 2 oli parantunut makuuasennossa olevissa ryhmissä ja että heitä voitiin hoitaa alhaisemmalla MAP:lla [4]. Gattinoni vastasi kritiikkiin, jota esitimme hänen tutkimustaan kohtaan, ja myönsi, että jälkikäteen tarkasteltuna meidän lähestymistapamme, jossa ventilaatiota vähennettiin hapetuksen parantuessa, oli tarkoituksenmukaisempi [4]. Nyt PROSEVA-ryhmän uudessa tutkimuksessa on todettu, että makuuasennossa tapahtuva ventilaatio todellakin säästää ihmishenkiä. Guerinin ja kollegoiden PROSEVA-tutkimusryhmän uuden tutkimuksen perusteluna vaikeassa akuutissa hengitystieoireyhtymässä (ARDS) [5] oli meta-analyysitieto, joka osoitti, että makuuasennossa tapahtuva hengitystoiminta paransi eloonjäämistä vaikean hypoksemian ARDS-potilailla. Kirjoittajat ylittivät vanhempien tutkimusten puutteet käyttämällä 6 ml:n hengitystilavuutta kilogrammaa kohti ja PEEP-FiO 2 -taulukosta valittua PEEP-tasoa, ja he osoittivat, että makuuasennossa tapahtuva ventilaatio on eloonjäämisennuste. Analyysi, joka on ositettu PaO 2 -arvon kvartiilin mukaan, on kuitenkin ollut parempi.

**Tulos**

Selviytymisalttius ja tieteen prioriteettisääntö

**Esimerkki 1.3508**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (SARS-CoV) kulkeutui Yhdysvaltoihin lentomatkustuksen kautta. Vaikka SARS-CoV:n leviämisriskiä lentokoneen matkustamossa on käsitelty useissa tutkimuksissa, riskin suuruus on edelleen epäselvä. Menetelmät. Yritimme ottaa yhteyttä kaikkiin henkilöihin, joilla oli toimiva yhdysvaltalainen puhelinnumero seitsemällä Yhdysvaltoihin suuntautuvalla SARS-potilaita kuljettaneella lennolla. Osallistujat vastasivat kyselylomakkeeseen, ja seeruminäyte kerättiin vähintään 38 päivää lennon jälkeen ja testattiin SARS-CoV:hen liittyvien vasta-aineiden varalta. Osallistujia, jotka ilmoittivat SARSin kanssa yhteensopivan sairauden, joka oli alkanut 2-10 päivän itämisaikana, pidettiin epäilyttävinä tapauksina; varmoiksi tapauksiksi vaadittiin positiivinen serologia. Tulokset. 1 766 matkustajasta ja miehistöstä 339 (19 %) henkilöä sai yhteyden. Heistä 312 (92 %) täytti kyselylomakkeen, ja 127:ltä (37 %) otettiin verta. Serologinen tutkimus oli negatiivinen kaikilla 127 osallistujalla, mukaan lukien kolme neljästä, jotka täyttivät SARSin kliiniset kriteerit, ja neljännellä oli lievä sairaus, joka kesti vain viisi päivää. Päätelmät. SARSiin liittyvän CoV:n tarttumista ei havaittu, mikä viittaa siihen, että tartuntariski ei lisäänny lentokoneessa.

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen leviämisriski liikennelentokoneissa.

**Esimerkki 1.3509**

Pentujen vieroitus on riskialtista aikaa. Ulostemuutokset ovat yleisiä, ja ne voivat olla merkkejä ruoansulatuskanavan taudinaiheuttajien (bakteerit, virukset, loiset) aiheuttamista infektioista sekä ravitsemus- ja ympäristöstressin indikaattoreita. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määritellä vieroitettujen pentujen patologinen ulostepisteytys ja tutkia kahden suolistoviruksen (koiran parvovirus tyyppi 2 ja koiran koronavirus) vaikutusta tähän pisteytykseen. Tätä varten arvioitiin ulosteiden laatua 154:llä 4-8 viikon ikäisellä pennulla (100 pienistä roduista ja 54 suurista roduista). Pisteytys suoritettiin välittömästi spontaanin ulostamisen jälkeen 13 pisteen asteikolla (1; nestemäinen - 13; kuiva ja kova uloste). Ulostenäytteet pakastettiin myöhempää virusanalyysia varten. Jokainen pentu punnittiin kerran viikossa tutkimusjakson aikana. Patologiseksi katsottu ulostepistemäärä oli korkein pistemäärä, johon liittyi merkittävä keskimääräisen päiväsaaliin (ADG) väheneminen. Ulostenäytteet tarkistettiin semi-kvantitatiivisella PCR- tai RT-PCR-tekniikalla koiran parvovirus tyypin 2 ja koiran koronaviruksen tunnistamiseksi. Ulosteen laatuun vaikuttivat sekä ikä että rodun koko. Pienillä roduilla ADG-arvo laski merkittävästi, kun ulostepistemäärä oli 6 ja 7 4-5 ja 6-8 viikon ikäisillä pennuilla. Suurilla roduilla ADG aleni merkittävästi ulostepisteiden ollessa 5 riippumatta pennun iästä. Koiran parvoviruksen tyypin 2 korkea virusmäärä vaikutti merkittävästi ulosteen laatuun, mutta koiran koronaviruksella ei havaittu vaikutusta. Tämä tutkimus tarjoaa objektiivisen raja-arvon ulosteen laadun arvioimiseksi vieroitetuilla pennuilla. Se korostaa myös, että iän ja rodun koon on oltava tärkeitä arvioinnissa.

**Tulos**

Ulosteen pisteytysasteikon validointi pennuilla vieroituskauden aikana.

**Esimerkki 1.3510**

Newcastlen tautia (ND) pidetään kaikkialla maailmassa yhtenä tärkeimmistä siipikarjan taudeista, mikä johtuu paitsi vakavasta taudista ja suuresta kuolleisuudesta, joka voi johtua joistakin ND-virustartunnoista, myös taloudellisista vaikutuksista, joita voi aiheutua kaupparajoituksista ja kauppasaarroista, joita on asetettu alueille ja maihin, joissa tautitapauksia on esiintynyt. Kaikenikäisten fasaanien väitetään olevan erittäin alttiita NDV-tartunnalle, mutta kliiniset oireet ja kuolleisuus tartunnan saaneissa linnuissa vaihtelevat huomattavasti. Tässä artikkelissa tarkastellaan fasaanien tartuntoja koskevaa saatavilla olevaa kirjallisuutta, kuvataan taudin kliinistä ilmenemismuotoa ja sitä epidemiologista roolia, joka näillä isännillä voi olla NDV:n leviämisessä.

**Tulos**

Newcastlen tauti fasaaneissa (Phasianus colchicus): Katsaus

**Esimerkki 1.3511**

Tioli-disulfidioksidoreduktaasi tioredoksiini-1:n (Trx1) tiedetään erittyvän leukosyyteistä ja omaavan sytokiinien kaltaisia ominaisuuksia. Trx1:n solunulkoiset vaikutukset edellyttävät toimivaa aktiivista aluetta, mikä viittaa redox-pohjaiseen vaikutusmekanismiin. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole tunnistettu erityisiä solunpinnan proteiineja ja reittejä, jotka kytkevät solunulkoisen Trx1:n redox-aktiivisuuden soluvasteisiin. Käyttämällä mekanismiin perustuvaa kineettistä ansastustekniikkaa disulfidivaihtovuorovaikutusten tunnistamiseksi elävien lymfosyyttien ehjällä pinnalla havaitsimme, että Trx1 on katalyyttisesti vuorovaikutuksessa yhden pääkohdeproteiinin kanssa. Tämä kohdeproteiini tunnistettiin tuumorinekroositekijäreseptorin superperheen jäseneksi 8 (TNFRSF8/CD30). Osoitamme, että redox-vuorovaikutus on erittäin spesifinen sekä Trx1:lle että CD30:lle ja että CD30:n redox-tila määrittää sen kyvyn sitoutua tunnetun ligandin kanssa ja välittää signaaleja. Lisäksi vahvistamme, että Trx1 vaikuttaa CD30:stä riippuviin muutoksiin lymfosyyttien efektoritoiminnassa. Näin ollen voimme päätellä, että solunulkoinen redox-katalyytti voi valikoivasti säädellä reseptorin ja ligandin välisiä signalointivuorovaikutuksia.

**Tulos**

Solunulkoisen tioredoksiini-1:n solunulkoisen tioredoksiini-1:n selektiivinen redox-säätely sytokiinireseptorin signaloinnissa.

**Esimerkki 1.3512**

Laktaattidehydrogenaasia nostavalla viruksella (LDV) on tiukka lajispesifisyys. Koska vain osa hiiren primaarimakrofageista on tunnistettu sellaisiksi, jotka voivat tukea LDV:n lisääntymistä in vitro, viruksen tarkat molekyylimekanismit ovat edelleen epäselviä. Analysoidaksemme LDV:n kuoriproteiineja, jotka todennäköisesti välittävät viruksen kiinnittymistä isäntäsoluun, kehitimme nisäkäsjärjestelmän LDV:n avoimen lukukehyksen (ORF) 5- ja ORF 6-koodattujen proteiinien (ORF 5- ja ORF 6 -proteiinit), jotka vastaavat kuoren VP-3:a ja M/VP-2:ta, stabiiliin samanaikaiseen ilmentämiseen ja vertasimme ilmentämiämme proteiineja natiiveihin. Western blotting -analyysi yhdistettynä nglykanaasin pilkkomiseen osoitti, että ORF 5- ja ORF 6 -proteiinit olivat kooltaan samanlaisia kuin natiivit VP-3 ja M/VP-2 ja että ORF 5 -proteiini oli N-glykosyloitunut, kuten natiivin VP-3. Immunofluoresenssimikroskopia osoitti, että sekä ORF 5 että ORF 6 -proteiinit jakautuivat koko sytoplasmassa ja olivat kolokaloituneet useimmissa soluissa. Lisäksi ORF 5 -proteiini oli lokalisoitunut sekä perinukleaariselle alueelle että Golgin kompleksiin ja kulkeutui solun pinnalle. Tämä nisäkkäiden ekspressiojärjestelmä, jossa eksogeenisesti ekspressoidut proteiinit muistuttavat läheisesti natiiveja proteiineja, tarjoaa kokeellisen perustan LDV:n kuoriproteiinien ja isäntäsolujen välisten vuorovaikutusten lisätutkimuksille.

**Tulos**

Proteiinien ilmentymisen analyysi nisäkässolulinjoissa, jotka ilmentävät vakaasti laktaattidehydrogenaasia nostavan viruksen ORF 5 ja ORF 6 proteiineja.

**Esimerkki 1.3513**

HCMV-infektio on hengenvaarallinen tila immuunipuutteisille potilaille ja vastasyntyneille, ja uusia HCMV:n vastaisia aineita tarvitaan selvästi. Tältä osin syntetisoitiin sarja 1-[x-(fenoksi)alkyyli]urasiilijohdannaisia ja tutkittiin niiden antiviraalisia ominaisuuksia. Yhdisteillä 17, 20, 24 ja 28 todettiin olevan erittäin spesifinen ja lupaava inhiboiva vaikutus HCMV:n lisääntymistä vastaan HEL-soluviljelmissä EC 50 -arvojen ollessa välillä 5,5-12 lM. Näiden yhdisteiden vaikutusmekanismin ja linkkialueen rakenne-aktiivisuus-suhteen selvittämiseksi olisi tehtävä lisätutkimuksia.

**Tulos**

1-[x-(fenoksi)alkyyli]urasiilijohdannaisten ja niiden analogien synteesi ja anti-HCMV-aktiivisuus

**Esimerkki 1.3514**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymä (PRRS) on aiheuttanut suuria taloudellisia tappioita sikataloudelle maailmanlaajuisesti, ja nykyiset PRRS:n torjuntastrategiat ovat riittämättömiä. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että peptidikonjugoitu fosforodiamidimorfoliini-oligomeeri (PPMO) voi olla tehokas viruslääke PRRS-virusta (PRRSV) vastaan. PPMO on rakenteeltaan DNA:n kaltainen, mutta sen selkäranka on muunnettu, ja se on nukleaasille vastustuskykyinen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia PPMO-yhdistelmän lisääntyvää inhiboivaa vaikutusta. Kahdella PPMO-parilla todettiin olevan tehostettu PRRSV:n replikaation esto soluviljelmissä, kun taas yksittäiset aineosat eivät toimineet samoissa testausolosuhteissa. PPMO 5UP1, joka on komplementaarinen PRRSV:n genomin 5-terminaalin kanssa, paritettiin 4P1:n tai 7P1:n kanssa, jotka ovat komplementaarisia ORF:ien 4 ja 7 translaation aloitusalueiden sekvenssien kanssa. PPMO-yhdistelmä esti myös Pohjois-Amerikan PRRSV-genotyypin heterologisten kantojen replikaation. Solujen käsittely yhdistelmillä vähensi PRRSV:n RNA- ja proteiinitasoja. Soluvapaissa tai solupohjaisissa luciferaasireportterimäärityksissä PPMO-yhdistelmä tukahdutti kohteen mRNA:n translaatiota tehokkaammin kuin yksittäiset ainesosat, mikä osoittaa, että tukahduttaminen johtui niiden antisense-vaikutuksesta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että näitä PPMO-yhdistelmiä voidaan mahdollisesti käyttää PRRS:n torjuntaan.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen lisääntymisen tehostettu estäminen morfolino-oligomeerien yhdistelmällä

**Esimerkki 1.3515**

Useista rokotustoimista huolimatta tuhkarokko puhkesi uudelleen Kiinassa vuonna 2012. Eri ikäryhmiin kuuluvien henkilöiden tartuntojen seuranta voisi tarjota tietoa, joka olisi arvokasta asianmukaisten taudintorjuntastrategioiden suunnittelussa. Vertailimme tuhkarokon ikäkohtaisia tehokkaita lisääntymislukuja (R) vuosina Arvioimme ikäkohtaiset R-arvot seitsemälle ikäryhmälle: 0-8 kuukautta, 9-18 kuukautta, 19 kuukaudesta 6 vuoteen, 7-15 vuotta, 16-25 vuotta, 26-45 vuotta ja !46 vuotta mukauttamalla Kiinan kontaktimatriisia. Käytettiin Guangdongin tautien valvonta- ja ehkäisykeskukselle ilmoitettujen laboratorio- ja kliinisesti vahvistettujen tapausten päivittäisiä lukumääriä. Koko väestön R-huippuarvot olivat yli ykkösen vuosina 2012-2016, mikä osoittaa tuhkarokon pysyvyyttä väestössä. Yleisesti ottaen 0-6-vuotiailla lapsilla ja 26-45-vuotiailla aikuisilla oli suuremmat R-arvot verrattuna muihin ikäryhmiin vuoden 2012 jälkeen. Vaikka 0-6-vuotiaiden lasten R-arvojen huiput laskivat tasaisesti vuoden 2013 jälkeen, 26-45-vuotiaiden aikuisten R-arvojen huiput pysyivät joka vuosi korkealla tasolla. Vaikka vuosina 2009 ja 2010 toteutetuilla maakunnallisilla lisärokotustoimilla pystyttiin vähentämään tartuntoja vuosina 2009-2011, 0-6-vuotiailla lapsilla havaittiin suurempia R-arvoja vuoden 2012 jälkeen, mikä osoittaa, että lisärokotustoimien hyödyt olivat lyhytaikaisia. Lisäksi 26-45-vuotiaiden aikuisten tartunnat PLOS ONE | https://doi.org/10.1371/journal.pone.

**Tulos**

Tuhkarokon tartuntojen ikäspesifisyyden seuranta vuosina 2009-2016 Etelä-Kiinassa.

**Esimerkki 1.3516**

Pidotimodin hyödyllisyydestä ja sen roolista immunostimulanttina on keskusteltu useiden vuosikymmenten ajan. Paljon on kuitenkin vielä tiedossa. Sen mekanismien ymmärtäminen ja sen mahdollinen hyödyllisyys hengitystieinfektioissa ja niiden ehkäisyssä, sekä Th2- että ei-Th2-tyyppisessä astmassa, bronkiektasioissa, rokotusten ja allergeenien immunoterapian adjuvanttina on vielä selvästi paljastamatta. Tämän artikkelin tavoitteena oli antaa hyödyllinen päivitetty katsaus tärkeimpien saatavilla olevien immunostimulanttien roolista ja keskittyä erityisesti pidotimodin käyttöön ja sen mahdollisiin hyötyihin hengityselinsairauksissa. Pidotimod osoitti olevansa hyödyllinen antibioottien tarpeen vähentämisessä hengitystieinfektioissa, immunoglobuliinien (IgA, IgM, IgG) ja T-lymfosyyttien osajoukkojen (CD3+, CD4+) määrän kasvattamisessa, ja sillä on immunomoduloiva vaikutus, joka vaikuttaa sekä synnynnäisiin että adaptiivisiin immuunivasteisiin. Pidotimodiin on in vitro -tutkimuksissa osoitettu liittyvän TLR2- ja HLA-DR-molekyylien korkeampi ilmentyminen, dendriittisolujen kypsymisen indusoituminen ja pro-inflammatoristen molekyylien vapautuminen, T-lymfosyyttien lisääntymisen ja erilaistumisen Th1-fenotyyppiin sekä fagosytoosin lisääntyminen. Kaikki nämä toiminnot ovat mahdollisesti hyödyllisiä useissa hengitystieoireissa, kuten astmassa, keuhkoahtaumataudissa ja toistuvissa hengitystieinfektioissa.

**Tulos**

R E V I E W Open Access Immunostimulantit hengityselinsairauksissa: painopiste Pidotimodissa.

**Esimerkki 1.3517**

Vuonna 2009 ilmaantui uusi H1N1-influenssa A -viruskanta (pH1N1), joka aiheutti maailmanlaajuisen pandemian. Useat tutkimukset viittaavat siihen, että tämä virus on antigeenisesti läheisempää sukua ennen vuotta 1957 levinneille ihmisen influenssaviruksille kuin uudempien kausi-influenssalajikkeiden viruksille. Ei tiedetä, missä määrin vuoden 2009 pH1N1-viruksen suhteen naiiveilla henkilöillä on ristireagoivia CD8+ T-soluja, mutta jonkinasteista reaktiivisuutta olisi odotettavissa, koska viruksen sisäiset proteiinit ovat huomattavan pitkälle säilyneitä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin useiden sytokiinien tuotantoa CD8+ T-solujen vasteena virukselle terveillä 18-50-vuotiailla aikuisilla henkilöillä (syntyneet vuoden 1957 jälkeen), joilla ei ollut todisteita altistumisesta vuoden 2009 pH1N1-virukselle ja joiden veri oli otettu ennen pandemian puhkeamista huhtikuussa 2009. Ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisia soluja stimuloitiin in vitro elävillä viruksilla, ja ne tutkittiin solunsisäisellä sytokiinivärjäyksellä ja virtaussytometrialla. Vaikka tulokset vaihtelivat, useimmilla koehenkilöillä oli sytokiinipositiivisia CD8+ T-soluja vasteena pH1N1:lle. Sytokiinia tuottavat solut olivat pääasiassa yksittäispositiivisia (IL2, IFNγ tai TNFα); kolmoissytokiinia tuottavat solut olivat suhteellisen harvinaisia. Tämä tulos viittaa siihen, että vaikka monilla aikuisilla on ristiinreagoivia T-soluja uutta pandemiavirusta vastaan, nämä solut ovat toiminnallisesti rajoitetussa tilassa, mahdollisesti siksi, että nämä henkilöt eivät ole äskettäin altistuneet kausi- tai pandemiavirusinfluenssakannoille.

**Tulos**

CD8+ T-solujen immuniteetti vuoden 2009 pandemia- ja kausiluonteisia H1N1-influenssaviruksia vastaan NIH Public Access Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.3518**

Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV) kuuluu Nidovirales-järjestykseen Coronaviridae-heimoon kuuluvaan Alphacoronavirus-sukuun, ja sikojen epidemiallisen ripulin taudinpurkauksia (PED) havaittiin ensimmäisen kerran Englannissa 1970-luvulla. Mielenkiintoista on, että virus on sittemmin kulkenut menestyksekkäästi ympäri maailmaa, mutta se näyttää kuolleen sukupuuttoon osissa Eurooppaa ennen sen viimeaikaista paluuta Pohjois-Amerikasta. Tässä katsauksessa arvioimme uudelleen PEDV:n leviämistä ja biologiaa ja tarkastelemme sekä epäonnistumisista että onnistumisista saatuja kokemuksia. PEDV:n genomien uusi analyysi osoittaa, että PEDV on heterogeenisempi kuin aiemmin oletettiin, sillä genotyyppejä on kahden sijaan ainakin viisi, mutta viruksen biologiset ominaisuudet ja sen lisääntyminen viittaavat myös uskottaviin torjuntastrategioihin, joilla voidaan rajoittaa tämän uudelleen esiintyvän viruksen vaikutusta. Crown

**Tulos**

Kentältä laboratorioon - eurooppalainen näkemys PEDV:n maailmanlaajuisesta leviämisestä.

**Esimerkki 1.3519**

T-solureseptorin (TCR) ilmentymisen osalta siirtogeenisiä (Tg) hiiriä käytetään laajalti T-soluvasteen pitkittäisten T-soluvasteiden analysointiin T-soluvasteen efektori- ja muistivaiheissa. TCR Tg -hiirten tuottaminen edellyttää yleensä T-solujen stimulointia ja kloonausta in vitro ennen monistamista, mikä aiheuttaa vääristymiä sen TCR:n valinnassa, joka lopulta valitaan TCR Tg -hiirten tuottamiseen. Tässä kuvaamme vaihtoehtoisen lähestymistavan, jossa ei tarvita T-solujen stimulaatiota tai monistamista in vitro. Tuotimme hiiriä, jotka olivat siirtogeenisiä TCR:lle, joka vastaa CD4-T-solujen epitooppiin (epitooppi M133), joka on immunodominantti neurotrooppisen koronaviruksen, hiiren hepatiittiviruksen JHM-kannan, infektoimissa hiirissä. CD4-T-solujen vaste epitoopille M133 on erityisen kiinnostava, koska se voi olla patogeeninen, suojaava tai säätelyyn vaikuttava fysiologisesta tilanteesta riippuen. Sovelsimme iteratiivista prosessia, jossa tunnistimme TCR-β-ketjun, jota ilmentävät kaikki tutkitut hiiret ("julkinen sekvenssi"). Tämä TCR-β-ketju siirrettiin luuydinsoluihin lentivirusvektorilla, jolloin saatiin aikaan TCR-β-retrogeenisia hiiriä. Tämän jälkeen tunnistettiin TCR-α-ketju, joka parittui tämän TCR-β:n kanssa, ja sitä käytettiin toisen TCR- (α/β) retrogeenisten hiirien sarjan tuottamiseen. Kun oli osoitettu, että nämä solut olivat toimivia ja vastasivat epitooppiin M133, näitä TCR-ketjuja käytettiin epitooppi M133-spesifisen TCR Tg -hiiren tuottamiseen. Tämän menetelmän pitäisi olla yleisesti käyttökelpoinen TCR Tg -hiirten kehittämisessä ilman in vitro -manipulaation ja -propagoinnin aiheuttamia vääristymiä.

**Tulos**

Koronavirusspesifistä julkista CD4 T-solureseptoria ilmentävien siirtogeenisten hiirten kehittäminen.

**Esimerkki 1.3520**

Luovutuskeskukset antavat sairaaloiden verensiirtopalveluille yhä useammin verikomponentteja koskevia palautusilmoituksia ja markkinoilta poistoja. Yhdysvalloissa 1990-luvun lopulla kutsuttiin takaisin enemmän kuin yksi 2 000 yksiköstä. Luovutuskeskusten ilmoitusten yleisin syy on luovuttamisen jälkeiset tiedot. Useimmat näistä yksiköistä oli siirretty verensiirtoon, ja monissa niistä on "riskin riski" (eli niissä on saattanut esiintyä jokin ongelma, joka on voinut vaikuttaa vastaanottajaan). Muutamissa säännöksissä ja standardeissa käsitellään palautuksia yleisesti, mutta verensiirtopalveluilla on yleensä laaja harkintavalta tiettyjen yleisten palautusongelmien hallinnassa. Food and Drug Administration (FDA) sisällyttää nyt verensiirron jälkeiset arvioinnit ohjeisiinsa, jotka koskevat uusia infektiouhkia verenkierrossa. Ehdotamme, että sairaaloiden verensiirtopalveluilla olisi oltava vakiomuotoiset toimintamenettelyt takaisinkutsujen hallintaa varten ja että sairaaloiden verensiirtokomitean ja laadunhallintaohjelman olisi annettava paikallista panosta tai valvontaa. FDA:n luovuttajakeskusten biologisten tuotteiden poikkeamien luokkien perusteella annamme suosituksia siitä, milloin vastaanottajan lääkärille on ilmoitettava, kun luovutuksen jälkeen on saatu tietoja aiemmin siirretyistä veren komponenteista. On erittäin toivottavaa, että tätä tärkeää verensiirtolääketieteen arkipäivän kysymystä tutkitaan lisää.

**Tulos**

Verikomponenttien palautusten ja markkinoilta poistojen hallinta

**Esimerkki 1.3521**

Keskustelemme väkijoukkokatastrofeja, rikollisuutta, terrorismia, sotaa ja tautien leviämistä koskevista malleista ja tiedoista osoittaaksemme, että perinteiset reseptit, kuten pelotusstrategiat, eivät useinkaan ole tehokkaita ja riittäviä niiden hillitsemiseksi. Monet yleiset lähestymistavat eivät anna hyvää kuvaa järjestelmän todellisesta käyttäytymisestä, koska niissä jätetään huomiotta palautesilmukat, epävakaudet ja kaskadivaikutukset. Sosiaalisten järjestelmien monimutkaista ja usein intuition vastaista käyttäytymistä ja niiden makrotason kollektiivista dynamiikkaa voidaan ymmärtää paremmin kompleksisuustieteen avulla. Korostamme, että sopivalla järjestelmän suunnittelulla ja hallinnalla voidaan pysäyttää ei-toivotut kaskadivaikutukset ja mahdollistaa suotuisa itseorganisoituminen järjestelmässä. Näin kompleksisuustiede voi auttaa pelastamaan ihmishenkiä.

**Tulos**

Ihmishenkien pelastaminen: Mitä kompleksisuustiede ja tietojärjestelmät voivat tehdä?

**Esimerkki 1.3522**

Kalsiumriippuvaiset lektiinit DC-SIGN ja DC-SIGNR (yhteisnimitys DC-SIGN/R) sitoutuvat useiden virusten korkean mannoosipitoisuuden hiilihydraatteihin. Sen sijaan sukulainen lektiini LSECtin ei tunnista runsaasti mannoosia sisältäviä glykaaneja ja on vuorovaikutuksessa rajoitetumman valikoiman virusten kanssa. Tässä tutkimuksessa analysoimme, eroavatko nämä lektiinit toisistaan ligandiin sitoutumistavan suhteen. LSECtin ja DC-SIGNR, joiden havaitsimme ilmentyvän yhdessä maksan, imusolmukkeiden ja luuytimen sinusoidaalisten endoteelisolujen kanssa, sitoutuivat liukoiseen Ebola-viruksen glykoproteiiniin (EBOV-GP) vertailukelpoisella affiniteetilla. Vastaavasti LSECtin, DC-SIGN ja Langerhansin soluille spesifinen lektiini Langerin sitoutuivat helposti liukoiseen ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 (HIV-1) GP:hen. Kuitenkin vain DC-SIGN vangitsi HIV-1-partikkeleita, mikä osoittaa, että sitoutuminen liukoiseen GP:hen ei välttämättä ennusta sitoutumista virioniin assosioituneeseen GP:hen. EBOV-GP:n kiinnittyminen LSECtinin avulla käynnisti ligandin internalisaation, mikä viittaa siihen, että LSECtin kuten DC-SIGN saattaa toimia antigeenin sisäänottoreseptorina. Lektiini-ligandi-kompleksien solunsisäinen kohtalo saattaa kuitenkin olla erilainen. Niinpä altistaminen matalan pH:n väliaineelle, joka jäljittelee endosomien/lyysosomien hapanta luminaalista ympäristöä, vapautti DC-SIGN/R:ään sitoutuneen ligandin, mutta ei vaikuttanut LSECtinin vuorovaikutuksiin ligandin kanssa. Tuloksemme paljastavat merkittäviä eroja DC-SIGN/R:n ja LSECtinin suorittaman patogeenin vangitsemisen välillä ja viittaavat näiden lektiinien erilaisiin biologisiin tehtäviin.

**Tulos**

LSECtinin ja DC-SIGN/DC-SIGNR:n vuorovaikutukset virusligandien kanssa: Erilainen pH-riippuvuus, internalisaatio ja virioniin sitoutuminen.

**Esimerkki 1.3523**

Koska vesiekosysteemeissä on monenlaisia biologisia toimintoja, meren aineenvaihduntatuotteet ovat olleet aktiivinen lääkekeksintöjen ala viimeisten 30 vuoden aikana. Meren aineenvaihduntatuotteiden on havaittu estävän useita entsyymejä, jotka ovat tärkeitä ihmisten sairauksien hoidossa. Tässä keskitymme merestä peräisin oleviin metaboliitteihin, jotka estävät asetyylikoliiniesteraasientsyymiä, joka on Alzheimerin taudin varhaisvaiheen hoidon solutason kohde. Tällä hetkellä Alzheimerin taudin hoitoon pyritään kehittämään antikolinesteraasilääkkeitä, joiden tehoa on parannettu, ja lääkkeitä, jotka toimivat sekä asetyylikoliiniesteraasin että amyloidi-β:n aggregaation estäjinä. Seitsemän merellisten aineenvaihduntatuotteiden luokan on raportoitu omaavan koliiniesteraasin vastaista aktiivisuutta. Vertailimme näitä metaboliitteja kliinisesti käytettyihin asetyylikoliiniesteraasin estäjiin, joiden estomekanismit tunnetaan. Suoritimme telakointisimulaation ja vertasimme niitä kunkin metaboliitin osalta julkaistuihin kokeellisiin tietoihin määrittääksemme todennäköisimmän estomekanismin kullekin merellisten inhibiittorien luokalle. Tuloksemme osoittavat, että useat meren aineenvaihduntatuotteet sitoutuvat asetyylikoliiniesteraasin aktiivisen alueen alueille, joihin kliinisesti käytetyt lääkkeet rivastigmiini, galantamiini, donepetsiili tai takriini eivät sitoudu. Käytämme omaksuttuja uusia asentoja sellaisten tiukemmin sitoutuvien antikolinesteraasilääkkeiden laskennalliseen lääkesuunnitteluun, jotka todennäköisesti toimivat sekä asetyylikoliiniesteraasiaktiivisuuden estäjinä että amyloidi-β-aggregaation estäjinä.

**Tulos**

merihuumeet Merellisten aineenvaihduntatuotteiden avulla saadut oivallukset ja ideat kaksitoimisten asetyylikoliiniesteraasi- ja amyloidi-β-aggregaation estäjien kehittämiseksi.

**Esimerkki 1.3524**

Sikojen suolistossa on runsaasti mikro-organismeja, jotka ovat välttämättömiä suoliston homeostaasin ja isännän terveyden kannalta. Suoliston mikrobiperäiset häiriöt aiheuttavat suolistotulehduksia ja aineenvaihdunnan häiriöitä, mikä vaikuttaa haitallisesti sikojen kasvuun ja terveyteen. Ihmislääketieteessä ulostemikrobiston siirto (FMT), jossa terveen luovuttajan ulostemikrobisto siirretään potilaan vastaanottajaan, on osoittautunut tehokkaaksi suoliston mikrobiston palauttamisessa. Lisäksi sitä on käytetty laajalti ihmisten ruoansulatuskanavan sairauksien, kuten Clostridium difficile -infektion, tulehduksellisten suolistosairauksien ja ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa. Koska sioilla on monia samankaltaisuuksia ihmisen kanssa anatomian, ravitsemusfysiologian ja suoliston mikrobikoostumuksen osalta, FMT:tä voidaan käyttää myös sikojen normaalin suolistomikrobiston palauttamiseen. FMT:n toteuttamiskelpoiset menettelyt sioilla ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Tässä esitetään yhteenveto standardoidusta valmisteesta sikojen FMT:tä varten yhdistämällä ihmisten FMT:n standardimenetelmät sikojen tuotantoon. Keskeisiä kysymyksiä ovat luovuttajan valinta, ulostemateriaalin valmistelu, ulostemateriaalin siirto, ulostepankin perustaminen ja sikojen FMT:n turvallisuus. Olisi valittava optimaaliset luovuttajat, jotta voidaan varmistaa sikojen FMT:n tehokkuus ja vähentää riskiä tartuntatautien siirtymisestä vastaanottajiin FMT:n aikana. Tuoreen ulostemateriaalin valmistelu on erittäin suositeltavaa. Vaihtoehtoisesti voidaan valmistaa myös pakastettua ulostesuspensiota, joka on optimaalinen valinta, koska se on kätevä ja sillä on samanlainen tehokkuus. Ulostesuspension antaminen suun kautta voisi olla optimaalinen menetelmä sikojen ulostemateriaalin siirtoon. Lisäksi ulostemateriaalien laimennussuhdetta ja ulostemateriaalien siirtotiheyttä voitaisiin säätää sikatalouden käytännön tilanteiden mukaan. Sikateollisuuden mahdollisen laajamittaisen tarpeen täyttämiseksi on tärkeää perustaa ulostepankki, jotta sikojen FMT olisi helposti saatavilla. Tulevissa tutkimuksissa olisi myös keskityttävä antamaan vankempia turvallisuustietoja FMT:stä, jotta voidaan parantaa vastaanottavien sikojen turvallisuutta ja siedettävyyttä. Tämä standardoitu valmiste sikojen FMT:tä varten voi helpottaa mikrobiperäisten kohdennettujen hoitojen kehittämistä ja parantaa sikojen suoliston terveyttä. Frontiers in Microbiology | www.frontiersin.org Frontiers in Microbiology | www.frontiersin.org.

**Tulos**

Standardoitu valmiste ulosteen mikrobiston siirtoa varten sioille

**Esimerkki 1.3525**

Retroviruksen sisäänpääsyn alkuvaihe - viruksen kuoriglykoproteiinitrimeerin ja solureseptorin välinen vuorovaikutus - on monimutkainen, ja siihen liittyy useita, ei-yhtenäisiä determinantteja molemmissa proteiineissa, jotka määrittelevät reseptorin valinnan, sitoutumisaffiniteetin ja kyvyn käynnistää konformaatiomuutoksia viruksen glykoproteiineissa. Vuorovaikutuksen monimutkaisuudesta huolimatta retroviruksilla on kyky kehittää kuoriglykoproteiiniensa rakennetta niin, että ne käyttävät reseptoreina eri soluproteiinia. Erittäin homologiset alaryhmän A-E Avian Sarcoma and Leukosis Virus (ASLV) -glykoproteiinit kuuluvat luokkaan 1 kuuluvien virusten fuusioproteiinien ryhmään, joilla on kaksivaiheinen laukaisumekanismi, joka mahdollistaa kokeellisen pääsyn välirakenteisiin fuusioprosessin aikana. Me ja muut olemme hyödyntäneet replikaatiokompetentteja ASLV-viruksia ja käyttäneet geneettisiä valintastrategioita pakottaaksemme ASLV-virukset kehittymään luonnollisesti ja hankkimaan kuoriglykoproteiinimutaatioita, jotta ne pääsisivät eroon viruksen sisäänpääsypaineesta ja saisivat silti aikaan toimivan replikoituvan viruksen. Tämä lähestymistapa mahdollistaa useiden mutaatioiden samanaikaisen valinnan useissa kuoriglykoproteiinin toiminnallisissa domeeneissa, joita saatetaan tarvita toimivan viruksen aikaansaamiseksi. Tässä tarkastelemme ASLV-perhettä ja koejärjestelmää sekä käänteistekniikan lähestymistapoja, joita on käytetty ASLV-reseptorien käytön evoluution ymmärtämiseksi.

**Tulos**

Virusten käänteistekniikka antaa tietoa lintujen sarkooma- ja leukoosiviruksen alaryhmien A-E reseptorispesifisyyden evoluutiosta †

**Esimerkki 1.3526**

Taustaa: FcγRIIB:n estävän FcγRIIB:n geneettiset variantit välittävät anti-inflammatorisia vasteita ja vaikuttavat IVIG:n refraktorisuuteen (IVIG-R). Nämä variantit ovat kuitenkin harvinaisia aasialaisissa ja latinalaisamerikkalaisissa väestöissä, joten muut geenit voivat mahdollisesti olla osallisina. IVIG on tehoton hiirillä, joilta puuttuu SIGN-R1, joka on ihmisen DC-SIGN-molekyylin sukulaismolekyyli. Lisäksi DC-SIGN on tunnettu reseptori sialyloidulle Fc:lle, joka on IVIG:n anti-inflammatorisesta vaikutuksesta vastaava komponentti. Näin ollen oletimme, että DC-SIGN osallistuisi myös Kawasakin tautia sairastavien potilaiden IVIG-vasteen syntyyn. Tulokset: Tapaus-verrokkimenetelmällä tutkittiin viiden yksittäisen nukleotidipolymorfismin (SNP) erilaista jakautumista DC-SIGN-promoottorissa IVIG-R:n kanssa valkoihoisten (158 vs. 62), aasialaisten (64 vs. 12) ja latinalaisamerikkalaisten (55 vs. 20) KD-potilaiden keskuudessa. DC-SIGN-promoottorin useiden varianttien alleelifrekvenssijakaumissa havaittiin selviä eroja näissä kolmessa etnisessä ryhmässä. Lisäksi aasialaiset, joilla oli rs2287886:n pääalleeli "A", olivat todennäköisemmin (OR = 1,76, p = 0,04) IVIG:hen reagoimattomia, mutta tämä alleeli on vähäisempi alleeli kahdessa muussa etnisessä ryhmässä, joissa yhteys ei ollut ilmeinen. Päätelmät: DC-SIGN voi mahdollisesti täydentää FcγRIIB:n roolia IVIG-vastemekanismiin liittyvässä anti-inflammatorisessa kaskadissa.

**Tulos**

DC-SIGN-geenin promoottorivariantit ja IVIG-hoitovaste Kawasakin taudissa.

**Esimerkki 1.3527**

Huolimatta GSK:n RTS'S-malariarokotteen viimeaikaisesta edistymisestä tarvitaan edelleen kipeästi tehokasta malariarokotetta. Olemme käyttäneet toistuvaa antigeeninäyttötekniikkaa malariaspesifisten B- ja T-solujen epitooppien näyttämiseksi pyrkiessämme suunnittelemaan rokotteen Plasmodium falciparum -malariaa vastaan. Kun proteiinisekvenssimme kootaan nanohiukkasiksi, se saa aikaan voimakkaan, pitkäikäisen ja suojaavan immuunivasteen loisen aiheuttamaa infektiota vastaan. Olemme vakuuttuneita siitä, että kehittyneimmällä rokotekandidaatillamme tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat hyvää suojaa kontrolloidussa malariatartuntatutkimuksessa ihmisillä.

**Tulos**

Itsekokoonpaneviin proteiininanohiukkasiin perustuva malariarokote

**Esimerkki 1.3528**

Suu- ja sorkkatauti on erittäin tarttuva sorkkaeläinten virustauti, jolla on merkittäviä taloudellisia seurauksia taudista kärsivissä maissa. Koska nykyisin saatavilla olevat rokotteet suu- ja sorkkatautia vastaan eivät anna suojaa ennen kuin 4-7 päivää rokotuksen jälkeen, ainoa vaihtoehtoinen menetelmä suu- ja sorkkatautiviruksen leviämisen estämiseksi taudinpurkausten aikana on viruslääkkeiden käyttö. Näin ollen on tärkeää löytää tehokkaita viruslääkkeitä suu- ja sorkkatautivirustartuntaa vastaan. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että mizoribiinilla on voimakas antiviraalinen aktiivisuus suu- ja sorkkatautiviruksen replikaatiota vastaan IBRS-2-soluissa. Lääkkeen lisäysajan määritys osoitti, että mizoribiini toimii replikaation varhaisessa vaiheessa. Lisäksi mizoribiinillä oli myös in vivo antiviraalinen vaikutus FMDV:hen. Yhteenvetona nämä tulokset osoittivat, että mizoribiini voisi olla potentiaalinen viruslääke FMDV:tä vastaan.

**Tulos**

molekyylit Tiedonanto Mizoribiinin in vitro ja in vivo antiviraalinen aktiivisuus suu- ja sorkkatautivirusta vastaan

**Esimerkki 1.3529**

Ubikitiiniproteasomijärjestelmällä on tärkeä rooli virusinfektiossa. Aiempi tutkimus osoitti, että proteasomin estäjä MG132 voisi mahdollisesti vaikuttaa hepatiitti E -viruksen (HEV) replikaatioon. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että MG132 voisi estää HEV- ja hepatiitti C -viruksen (HCV) replikaatioon liittyvää luciferaasiaktiivisuutta subgenomimalleissa. Lisäksi MG132-hoito HEV-infektiomallissa johti HEV:n RNA:n solunsisäisen tason dramaattiseen vähenemiseen. Yllättäen MG132 esti samanaikaisesti kontrollina käytetyn luciferaasigeenin sekä monenlaisten isäntägeenien ilmentymistä. Samanaikaisesti MG132-hoito vähensi solujen RNA:n ja proteiinien kokonaispitoisuutta, mikä viittaa epäspesifiseen antiviraaliseen vaikutukseen.

**Tulos**

Hepatiitti E -viruksen replikaation estäminen proteasomin estäjällä on epäspesifistä.

**Esimerkki 1.3530**

Tavoitteet: MRSA:n (HCAI-MRSA) ja vankomysiinille vastustuskykyisten enterokokkien (VRE:t) (HCAI-VRE:t) aiheuttamien hoitoon liittyvien infektioiden (HCAI-VRE:t) esiintyvyyden välistä yhteyttä taiwanilaisessa yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2000-2010. Menetelmät: Analysoitiin tiedot vuotuisista potilaspäivistä ja glykopeptidien (vankomysiini ja teikoplaniini), linetsolidin, fusidiinihapon, tiilisykliinin ja daptomysiinin vuotuisesta kulutuksesta (määritelty vuorokausiannos/1000 potilaspäivää). Vuosittaiset aggregoidut tiedot HCAI:ta aiheuttavien ei-kertaistuvien kliinisten MRSA- ja VRE-isolaattien määrästä kerättiin. Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2015) 48, 431e436 aureus; tulokset: Kaiken kaikkiaan teikoplaniinin ja linetsolidin kulutus lisääntyi merkittävästi tutkimusjakson aikana. HCAI-MRSA:n esiintyvyys väheni merkittävästi ja HCAI-VRE:n esiintyvyys kasvoi merkittävästi tutkimusjakson aikana. Teikoplaniinin ja linetsolidin käytön lisääntymisen ja HCAI-MRSA:n vähentyneen esiintyvyyden välillä havaittiin merkittävä korrelaatio. Sen sijaan teikoplaniinin ja tigesykliinin käytön ja HCAI-VRE:n esiintyvyyden välillä havaittiin positiivinen korrelaatio. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa havaittiin erilaisia korrelaatioita antibioottien käytön ja HCAI-MRSA:n ja HCAI-VRE:n esiintyvyyden välillä. Infektioiden torjuntaa koskevien ohjeiden tiukka täytäntöönpano ja asianmukaisten antibioottilääkkeiden antamisen tehostaminen auttaisivat vähentämään MRSA:n ja VRE:n esiintyvyyttä sairaaloissa.

**Tulos**

Mikrobilääkkeiden kulutuksen ja metisilliinille resistentin Staphylococcus aureuksen ja vankomysiinille resistenttien enterokokkien aiheuttamien hoitoon liittyvien infektioiden ilmaantuvuuden välinen korrelaatio taiwanilaisessa yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2000-2010.

**Esimerkki 1.3531**

Iberian ilves (Lynx pardinus) on maailman uhanalaisin kissaeläinlaji. Ilvespopulaatioiden koko ja levinneisyys ovat pienentyneet dramaattisesti viimeisten neljän vuosikymmenen aikana, minkä vuoksi ne ovat yhä alttiimpia katastrofaalisille tapahtumille, kuten eläinkuolemille. Vuosina 1989-2000 seeruminäytteitä otettiin 48 vapaana elävältä ilvekseltä, jotka oli pyydystetty Doñanan kansallispuistosta (DNP, n=31) ja Sierra Morenan vuoristosta (SM, n=17) Etelä-Espanjassa. Näytteistä testattiin vasta-aineet Toxoplasma gondii:ta, kissan herpesvirusta 1 (FHV-1), kissan kalikivirusta (FCV), kissan ja koiran parvovirusta (FPV/CPV), kissan koronavirusta, kissan immuunikatovirusta (FIV), kissan leukemiavirusta ja koiran penikkatautia aiheuttavaa virusta (CDV) vastaan sekä FeLV:n p27-antigeenin osalta altistumisen lähtötason dokumentoimiseksi. T. gondii -vasta-aineita havaittiin 44 prosentissa ilveksistä, ja niiden esiintyvyys oli huomattavasti suurempi DNP:ssä (61 %) kuin SM:ssä (12 %). DNP:ssä esiintyvyys oli merkittävästi suurempi aikuisilla ilveksillä (81 %) kuin nuorilla ja alle aikuisilla ilveksillä (41 %), mutta SM:ssä tällaista eroa ei havaittu. FHV-1:n, FCV:n ja FPV/CPV:n osalta todettiin alhaiset (≤11 %) minimaalisesti positiivisten tittereiden esiintyvyydet. Tämä yhdessä CDV:lle, FIV:lle ja FeLV:lle altistumisen puuttumisen kanssa viittaa siihen, että nämä ilveskannat ovat naiiveja ja saattavat olla alttiita taudinpurkauksille tulevaisuudessa. Koska ilveskannat ovat pienentyneet, geneettinen vaihtelu on todettu vähäiseksi (erityisesti DNP-populaatiossa) ja koska suurimmalla osalla kuolleista ilveksistä on äskettäin todettu immuunivaje, on tärkeää ymmärtää paremmin taudinaiheuttajien uhkaa ja mahdollista vaikutusta tämän uhanalaisen lajin suojeluun. Tuleviin seurantaohjelmiin on sisällytettävä mahdolliset tautien isäntäeläimet, kuten kotikissat ja -koirat sekä muut luonnonvaraiset lihansyöjät.

**Tulos**

Uhanalaisen iberian ilveksen (Lynx pardinus) altistuminen taudinaiheuttajille.

**Esimerkki 1.3532**

mRNA display on tehokas menetelmä polypeptidien suunnattuun in vitro -evoluutioon, mutta sen aikaa vievä ja teknisesti vaativa luonne on estänyt sen laajamittaisen käytön. Esittelemme virtaviivaistetun protokollan, jossa pitkät mRNA:n puhdistusvaiheet korvataan nopeammilla saostus- ja ultrasuodatusvaihtoehdoilla; lisäksi muut puhdistusvaiheet poistetaan kokonaan käyttämällä rekonstruoitua translaatiojärjestelmää ja suorittamalla käänteinen transkriptio valinnan jälkeen, mikä myös suojaa syötettyjä polypeptidejä termiseltä denaturoinnilta. Testasimme tätä menettelyä suorittamalla affiniteettivalinnan Her2:ta vastaan käyttämällä binäärikirjastoja, jotka sisältävät epäspesifisesti suunniteltua ankyriinin toistoproteiinia (DARPin), joka on seostettu Her2:een sitoutuvalla DARPinilla (seostusosuus vaihtelee välillä 1:10-1:10 000). Her2:ta sitova DARPin saatiin talteen kaikissa tapauksissa, ja rikastumiskerroin oli jopa kaksi suuruusluokkaa valintakierrosta kohden. Yhden kierroksen vaatima aika lyhenee protokollallamme 4-7 päivästä kahteen päivään, mikä yksinkertaistaa ja nopeuttaa mRNA-näytekokeita.

**Tulos**

Virtaviivaistettu protokolla mRNA:n näyttämistä varten

**Esimerkki 1.3533**

Kalkkunan koronavirustartunta (TCoV) uhkaa edelleen kalkkunateollisuutta. Koska erityishoitoa ja tehokasta rokotusohjelmaa ei ole saatavilla, TCoV-infektion vasta-aineiden nopea ja kustannustehokas osoittaminen on tärkeä valvontatoimenpide tautitilanteen seurannassa. Tässä luvussa esitellään kaksi vasta-ainekeräysmenetelmää (ELISA) TCoV:n vasta-aineiden osoittamiseksi. Toisessa ELISA-menetelmässä käytetään kanan tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronavirusta (IBV) päällysteantigeeninä, joka perustuu TCoV:n ja IBV:n väliseen antigeeniseen ristireaktiivisuuteen. Toinen menetelmä perustuu rekombinantti TCoV:n nukleokapsidiproteiiniin. Molemmat menetelmät ovat käyttökelpoisia TCoV-infektion serologisessa diagnosoinnissa kalkkunan kaloissa.

**Tulos**

Vasta-ainekapselin entsyymi-immunosorbenttimääritys Turkin koronaviruksen vasta-aineen osoittamiseksi käyttäen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusta tai rekombinanttia nukleokapsidiproteiinia päällystysantigeeninä.

**Esimerkki 1.3534**

Rift Valley -kuumevirus (RVFV) (Phlebovirus-suku, Bunyaviridae-heimo) on negatiivisjuosteinen RNA-virus, jolla on kolmiosainen genomi. RVFV:tä levittävät hyttyset, ja se aiheuttaa ihmisille kuumetta ja vakavia verenvuototauteja sekä karjalle kuumetta ja runsaasti abortteja. RVFV:n NSs-proteiini, joka ei ole rakenteellinen, estää isännän mRNA:iden, kuten interferoni-b-mRNA:n, transkriptiota ja on merkittävä virulenssitekijä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin RVFV:n NSs-proteiinin uutta tehtävää testaamalla RVFV:n, josta puuttuu NSs-geeni, replikaatiota aktinomysiini D:n (ActD) tai a-amanitin läsnäollessa, sillä molemmat toimivat NSs-proteiinin isännän mRNA-synteesiä estävän funktion korvikkeina. Isännän transkriptionaalisten inhibiittoreiden läsnä ollessa RVFV:n, josta puuttuu NSs-proteiini, mutta ei NS:ää kantavan RVFV:n replikaatio indusoi kaksisäikeisen RNA-riippuvaisen proteiinikinaasin (PKR) välittämää eukaryoottisen initiaatiotekijän (eIF)2a fosforylaatiota, mikä johti isännän ja viruksen proteiinien translaation suppressioon. RVFV:n NS:t edistivät PKR:n transkription jälkeistä alaregulaatiota infektion varhaisessa vaiheessa ja tukahduttivat fosforyloituneen eIF2a:n kertymisen. Nämä tiedot viittasivat siihen, että RVFV:n replikaation ja isännän transkriptionaalisen suppression aiheuttaman NS:n aiheuttaman isännän transkriptionaalisen suppression yhdistelmä indusoi PKR:n välittämän eIF2a:n fosforylaation, kun taas NS:t helpottavat tehokasta virustranslaatiota alareguloimalla PKR:ää ja estämällä PKR:n välittämän eIF2a:n fosforylaation. Näin ollen NS:n kaksi erillistä toimintoa, eli isännän transkription, mukaan lukien tyypin I interferoni-mRNA:n transkription tukahduttaminen ja PKR:n alasäätely, toimivat yhdessä estääkseen isännän synnynnäiset viruksenvastaiset toiminnot, mikä mahdollistaa RVFV:n tehokkaan replikaation ja eloonjäämisen infektoituneissa nisäkäsisännissä.

**Tulos**

Rift Valley Fever -viruksen NSs-proteiini edistää proteiinikinaasi PKR:n transkription jälkeistä alaregulaatiota ja estää eIF2a:n fosforylaatiota.

**Esimerkki 1.3535**

Taustaa: Brucella abortus on fakultatiivinen solunsisäinen patogeeni, joka tarttuu pääasiassa nautoihin ja ihmisiin. Nykyiset rokotteet perustuvat eläviin heikennettyihin B. abortus -kantoihin, jotka voivat palata patogeeniseen tilaansa eivätkä siten ole täysin turvallisia käytettäväksi ihmisillä. Sen vuoksi limakalvojen elävien rokotteiden kehittäminen, jossa käytetään elintarvikekäyttöön soveltuvaa maitohappobakteeria Lactococcus lactis antigeenin siirtovektorina, on houkutteleva vaihtoehto ja turvallisempi rokotusstrategia B. abortusta vastaan. Tässä raportoidaan sellaisten L. lactis -kantojen rakentamisesta, jotka on geneettisesti muunnettu tuottamaan B. abortus -bakteerin GroEL-heatshock-proteiinia, joka on antigeeniehdokas, kahdessa solupaikassa, solunsisäisesti tai erittyneenä. Ainoastaan GroEL:n erittynyt muoto tuotettiin vakaasti L. lactis -bakteerissa, mikä viittaa GroEL-proteiinin haitalliseen vaikutukseen, kun sitä tuotetaan solunsisäisesti tässä bakteerissa. Indusoitujen laktokokkiviljelmien supernatanttifraktiossa havaittiin vain pieniä määriä kypsää GroEL:ää, ja GroEL:n esiaste pysyi pinttyneenä solufraktiossa. Erittymistulosta yritettiin nostaa, mutta vaikka GroEL fuusioitiin synteettiseen propeptidiin, tämän antigeenin eritys ei parantunut, vaikka GroEL fuusioitiin synteettiseen propeptidiin. Havaitsimme, että L. lactis pystyy tuottamaan ja erittämään solunulkoiseen väliaineeseen vakaan GroEL-muodon. Huolimatta GroEL:n alhaisesta erittymistehokkuudesta, mikä viittaa siihen, että tämä antigeeni on vuorovaikutuksessa L. lactiksen solukalvon kanssa, erittyminen näyttää olevan paras tapa saavuttaa sekä tuotanto että proteiinien saanto riippumatta solun sijainnista. GroEL:ää erittävällä L. lactis -kannalla on potentiaalia in vivo -immunisointiin.

**Tulos**

Brucella abortus GroEL -lämpösokkiproteiinin heterologinen ilmentäminen Lactococcus lactis -bakteerissa.

**Esimerkki 1.3536**

Virukset lisääntyvät ja lisääntyvät isäntäsoluissa mukautuen jatkuvasti isäntäympäristöön ja muuntaen sitä. Virukset koodaavat monenlaisia monitoimisia proteiineja, jotka vuorovaikuttavat isäntäsolujen proteiinien kanssa ja muokkaavat niitä. Virusten genomit sekvensoitiin aikajärjestyksessä ensimmäisinä. Vastaavat virusproteomit, isännän proteomien muutokset virusinfektion yhteydessä ja proteiinien dynaaminen luonne, kuten translaation jälkeiset modifikaatiot, entsymaattinen pilkkoutuminen ja proteolyysin aiheuttama aktivoituminen tai tuhoutuminen, ovat kuitenkin edelleen suurelta osin tuntemattomia. Virusten ja niiden vuorovaikutuksen määrittelyyn isäntien kanssa on sovellettu uusia korkean läpimenon tekniikoita, erityisesti virus- ja soluproteomien kvantitatiivista tai semikvantitatiivista massaspektrometriaan perustuvaa proteomianalyysiä. Tässä tarkastelemme virusproteomiikan tärkeimpiä osa-alueita, mukaan lukien virioniproteomiikka, rakenneproteomiikka, virusproteiinien interaktiomiikka ja isäntäsolun proteomin muutokset virusinfektion yhteydessä. virus, proteomiikka, virioniproteomiikka, virus-isäntäsolun vuorovaikutus Zhou S T, Liu R, Zhao X, et al.

**Tulos**

Virusproteomiikka: Virustutkimuksen nouseva huippu

**Esimerkki 1.3537**

Antigeenien esittäminen ja toimittaminen on ratkaisevan tärkeää immuniteetin ja toivottavasti elinikäisen suojan aikaansaamiseksi. Rekombinantti-virusvektorit, jotka ovat osoittautuneet turvallisiksi ja menestyksekkäiksi eläinlääketieteellisissä rokotesovelluksissa, ovat ihanteellisia välineitä vieraiden proteiinien välittämiseen, jotta saadaan aikaan immuunivaste, joka saa aikaan suojaavan vasta-ainetason jäljittelemällä luonnollista infektiota. Esimerkkejä virusvektoreista ovat adenovirukset, tuhkarokkovirus tai rokkovirukset. Rokotevektorin kelpoisuus edellyttää seuraavia ominaisuuksia: koodaavien sekvenssien vakaa lisääminen genomiin, suojaavan immuunivasteen indusoiminen, todistettu turvallisuus ja mahdollisuus laajamittaiseen tuotantoon. Tarve kehittää uusia rokotteita tartuntatauteja vastaan, lisätä rokotteiden saatavuutta, vähentää terveydenhuoltokustannuksia ja yksinkertaistaa ylikuormitettuja rokotusohjelmia on johtanut ajatukseen yhdistää samojen tai eri taudinaiheuttajien antigeenejä. Jotta rokotteet suojaisivat tehokkaasti, joissakin rokotteissa tarvitaan useita yhden taudinaiheuttajan tai eri taudinaiheuttajien serotyyppien/seroryhmien antigeenejä yhdistelmänä (moni- tai monivalenttiset rokotteet). Tulevaisuudessa tarvitaan todennäköisesti monivalenttirokoteehdokkaita malarian ja HIV:n kaltaisia monimutkaisia tauteja varten. Muissa uusissa strategioissa ehdotetaan eri taudinaiheuttajien antigeeniyhdistelmiä, joilla voidaan suojata useilta taudeilta samanaikaisesti (monitauti- tai monipatogeenirokotteet).

**Tulos**

Monivalentit ja monipatogeeniset virusvektorirokotteet

**Esimerkki 1.3538**

Tavoitteet: Teimme tämän tutkimuksen määrittääksemme toksigeenisen Clostridium difficilen esiintyvyyden sairaalassamme ja luonnehtiaksemme isolaatteja. Menetelmät: Kaikki muodottomat ulosteet testattiin toksiini A:n (TcdA) ja toksiini B:n (TcdB) esiintymisen varalta, ja ne viljeltiin C. difficilen varalta. Viljelysuodokset testattiin myös TcdA:n ja TcdB:n varalta. TcdA- ja tcdB-geenit osoitettiin A 2 B + -kannoista polymeraasiketjureaktiolla (PCR).Metronidatsolin, vankomysiinin ja klindamysiinin pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) testattiin kaikkien isolaattien osalta Etest-testillä. Kaikille isolaateille tehtiin PCR-ribotyypitys. Tulokset: Clostridium difficileen liittyvän taudin (CDAD) ilmaantuvuus oli 3,2 tapausta 1000:aa sairaalahoitoon otettua tai kotiutettua potilasta kohti ja 53,8 tapausta 100 000:aa potilaspäivää kohti. Eniten tapauksia esiintyi munuais- ja hematologian alan potilailla. CDAD oli yleisempi yli 50-vuotiailla ja miespuolisilla potilailla. Intialainen väestö oli aliedustettuna. Neljätoista (11,8 %) isolaattia oli A 2 B + . Kaikki kannat olivat herkkiä metronidatsolille, mutta yksi kanta osoitti keskiresistenssiä vankomysiinille. Vain 12,8 prosenttia isolaateista oli herkkiä klindamysiinille. Kolmenkymmenenviiden isolaatin PCR-ribotyyppi oli A, joista 29:n (83 %) klindamysiinin MIC-arvo oli ,256 mg/l. Kolmenkymmenenkolmenkymmenenkolmen isolaatin PCR-ribotyyppi oli B, josta vain yhdellä (3 %) oli klindamysiinin MIC-arvo 0,256 mg/l. Kaikki 14 A 2 B + -kantaa olivat PCR-ribotyyppi C:tä, ja niiden klindamysiinin MIC-arvot vaihtelivat välillä 2-2,256 mg/l. Päätelmät: CDAD:n esiintyvyys sairaalassamme on suhteellisen alhainen. Isolaatit ovat edelleen herkkiä metronidatsolille ja vankomysiinille.

**Tulos**

Clostridium difficile -infektion epidemiologia suuressa Singaporen opetussairaalassa.

**Esimerkki 1.3539**

Viruksen peptidi-epitooppien esittäminen isännän sytotoksisille T-lymfosyyteille (CTL) on ratkaisevan tärkeää adaptiivisen soluvälitteisen immuniteetin kannalta virusinfektion poistamiseksi, erityisesti joissakin kroonisissa virusinfektioissa. Isännät ovatkin kehittäneet tehokkaita strategioita tämän tavoitteen saavuttamiseksi. Ihanteellinen skenaario olisi, että peptidi-epitoopit stimuloivat laajan kirjon CTL-vasteita, joissa T-solureseptorin (TCR) käyttö on monipuolista (TCR-repertuaari). Uskotaan, että monipuolistunut TCR-repertuaari edellyttää, että isännän suuri histokompatibiliteettikompleksi (MHC) esittää "esillä olevan" peptidin. Esiteltyä peptidiä voidaan käsitellä ja esittää useilla eri tavoilla. Tässä tutkimuksessa on röntgendiffraktiomenetelmällä ratkaistu naudan MHC-luokan I N\*01801 (BoLA-A11) esittämän rinderpestiviruksesta peräisin olevan antigeenisen peptidin kiderakenteet, ja esitetyn peptidin kaksi erilaista konformaatiota näkyvät selvästi. Rakenteen yksityiskohtainen analyysi ja vertailevat sekvenssit paljastivat, että polymorfinen aminohappo isoleusiini 73 (Ile73) on erittäin joustava, minkä ansiosta MHC-ura voi omaksua erilaisia konformaatioita rinderpestiviruksen peptidiä varten. Tämä tekee peptidistä paremmin esillä olevan, koska se paljastaa eri aminohappoja T-solujen tunnistamista varten. Kiderakenteet osoittivat myös, että N\*01801-molekyylissä on epätavallisen suuri A-tasku, mikä johtaa peptidin N-päässä olevan P1-jäännöksen erityiseen konformaatioon. Ehdotamme, että tämä isäntäpeptidin esittämisstrategia saattaa olla hyödyllinen monipuolisen TCR-repertuaarin luomisessa, mikä on tärkeää tehokkaamman CTL-vasteen kannalta. Karjan solunsisäisten patogeenien aiheuttamat virustaudit ja muut infektiot aiheuttavat vuosittain suuria maailmanlaajuisia taloudellisia tappioita. Viime vuosikymmeninä karjaruttovirus (rinderpest virus, RPV) (23, 40), suu- ja sorkkatautivirus (FMDV) (7) ja nautojen tuberkuloosi-infektio (62) ovat aiheuttaneet katastrofaalisia seurauksia, mukaan lukien sosiaalinen paniikki ja jopa uhka ihmisten terveydelle. Lähes kuusi vuosikymmentä sitten useimmat maat sitoutuivat kehittämään tehokkaampia rokotteita (46), ja uhkaavien naudan virusperäisten tartuntatautien ja muiden zoonoosien hallinnassa saavutettiin huomattavia tuloksia (23, 46). Brittiläinen virologi Walter Plowright kehitti 1960-luvulla elävän heikennetyn rokotteen karjaruttovirusta vastaan, jota käytettiin laajalti karjaruton hävittämispyrkimyksissä (40). Viruksen täydellinen hävittäminen ihmisiltä on kuitenkin edelleen erittäin haastavaa. Kysymykset siitä, miten naudan heikennetty rokote saa aikaan immuunivasteen ja miten viruksen peptidit esitetään ja tunnistetaan isännän immuunimolekyyleissä, ovat vielä suurelta osin vailla vastausta. Sen vuoksi tutkimukset nautaeläinten immuniteetista karjaruttovirusta vastaan voivat antaa vihjeitä taisteluumme muita virusinfektioita vastaan. Yleisesti ottaen tehokkailla rokotteilla on yhteisiä ominaisuuksia: niissä on runsaasti T- ja B-soluepitooppeja, ja ne voivat saada immuunijärjestelmän synnyttämään suojaavan immuunivasteen (3, 36, 54) . Tämän prosessin aikana suurilla histokompatibiliteettikompleksin (MHC) molekyyleillä on keskeinen rooli isännässä. MHC-luokan I (MHC I) molekyylit muodostavat heterotrimerikompleksin, joka koostuu MHC:n raskaasta ketjusta, antigeenipeptidistä ja ␤ 2 -mikroglobuliinista (␤ 2 m). Yleensä MHC I lataa endogeenisiä peptidejä, mukaan lukien viruksesta peräisin olevat peptidit. Lyhyesti sanottuna virusinfektion alkuvaiheessa antigeeniproteiinit prosessoidaan proteasomista riippuvaisella tai -riippumattomalla tavalla. Näin syntyneet lyhyet peptidit kulkeutuvat endoplasmiseen retikulumiin ja latautuvat MHC I -molekyylien peptidejä sitoviin uriin. Tämän seurauksena peptidejä lataavat MHC I -kompleksit siirtyvät solun pinnalle, ja sytotoksiset T-lymfosyytit (CTL) tunnistavat ne spesifisillä T-solureseptoreilla (TCR) (49, 63). Tämä immuunijärjestelmän tunnistaminen saa aikaan MHC-rajoitteisen CD8 ϩ T-soluvasteen, jolle on ominaista, että efektori-T-solut tappavat ja eliminoivat infektoituneet solut. Suurin osa viruksesta peräisin olevista peptideistä prosessoidaan ja esitetään tämän reitin kautta.

**Tulos**

Naudan päähistokompatibiliteettikompleksin luokan I N\*01801 esittämän Rinderpest-viruksen epitoopin kaksi erilaista konformaatiota: isäntästrategia, jolla voidaan esittää erityispeptidejä ᰔ †

**Esimerkki 1.3540**

Staphylococcus aureus on merkittävä taudinaiheuttaja ihmisillä, ja se aiheuttaa vakavia ongelmia antibioottiresistenssin vuoksi. Tutkimme glykyrretiinihapon (GRA) ja sen johdannaisten antimikrobista vaikutusta 50 kliinistä S. aureus -kantaan, mukaan lukien 18 metisilliinille resistenttiä kantaa. GRA:n, dikaliumglysyrritsalaatin, dinatriumsukkinoyyliglysyrrhetinaatin (GR-SU), stearyyliglysyrrhetinaatin ja glykyrrhetinyylistearaatin pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) arvioitiin eri S. aureus -kantoja vastaan. Lisäksi tutkittiin GRA:n ja GR-SU:n bakterisidisiä vaikutuksia kahta tiettyä S. aureus -kantaa vastaan. Lisäksi tehtiin DNA-mikrosiruanalyysi GR-SU:n antibakteerisen vaikutuksen taustalla olevan mekanismin selvittämiseksi. Havaitsimme viiden aineen antimikrobiset vaikutukset S. aureus -kantoja vastaan. GRA ja GR-SU osoittivat vahvaa antibakteerista vaikutusta verrattuna kolmeen muuhun testattuun aineeseen. Suuremmissa pitoisuuksissa (yli 2x MIC) GRA ja GR-SU osoittivat bakterisidistä aktiivisuutta, kun taas 1x MIC-pitoisuudessa niillä oli bakteriostaattinen vaikutus. Lisäksi GRA:lla ja GR-SU:lla oli synergistinen vaikutus gentamisiinin kanssa. GR-SU:n lisääminen muutti useiden geenien (mukaan lukien siirtäjät) ja aineenvaihduntatekijöiden (hiilihydraatit ja aminohapot) ilmentymistä, mikä viittaa siihen, että näiden aineenvaihduntaprosessien estäminen voi vaikuttaa hiilihydraattien tai aminohappojen tarpeen määrään. Itse asiassa hiilihydraattien tai aminohappojen tarve lisääntyi joko GRA:n tai GR-SU:n läsnä ollessa. GRA:lla ja GR-SU:lla oli voimakas antibakteerinen aktiivisuus useita S. aureus -kantoja, myös MRSA:ta, vastaan. Tämä aktiivisuus voi osittain johtua useiden hiilihydraatti- ja aminohappoaineenvaihduntaan liittyvien reittien estämisestä.

**Tulos**

Glycyrrhetiinihapon ja sen johdannaisten antibakteeriset vaikutukset Staphylococcus aureukseen

**Esimerkki 1.3541**

Bronchiolitis; ihmisen bocavirus; ihmisen metapneumovirus; hengitysteiden syncytial virus; Taiwan Tarkoitus: Virus etiologia bronchiolitis lasten Taiwanissa on ollut hajanainen. Teimme prospektiivisen tutkimuksen selvittääksemme keuhkoputkentulehduksen virusepidemiologian Taiwanissa. Aineisto ja menetelmät: Tammikuun 2009 ja maaliskuun 2011 välisenä aikana Chang Gungin lastensairaalassa sairaalahoitoon otettiin satunnaisotannalla yhteensä 113 alle 2-vuotiasta bronkioliittia sairastavaa lasta viruksen etiologian tutkimista varten. Kustakin tapauksesta otettiin nenänielun aspiraatit, jotka lähetettiin viruksen osoittamiseksi kudosviljelyllä, antigeenitestillä ja polymeraasiketjureaktiolla. Tulokset: Yhteensä 120 virusta havaittiin 113 lapsesta. Positiivinen virusetiologia todettiin 86 (76 %) lapsella. Sekamuotoisia viruspatogeeneja löydettiin 28 tapauksessa (25 %). Hengitystieinfektiovirus (RSV) oli yleisin taudinaiheuttaja, ja se tunnistettiin 43,4 prosentissa tapauksista. Ihmisen bocavirus (hBoV) oli toiseksi yleisin tunnistettu virus (19,5 %:ssa), ja seuraavina olivat ihmisen metapneumovirus (hMPV), rinovirus, influenssavirukset ja koronavirus OC43. Kliinisten ominaisuuksien osalta ei havaittu merkittävää eroa niiden lasten välillä, joilla oli bronkioliitti joko yksittäisen tai sekamuotoisen virusinfektion aiheuttamana. Päätelmät: RSV oli yleisin bronkioliitista kärsivien lasten etiologinen aiheuttaja Taiwanissa. Uudet virukset, kuten hMPV ja hBoV, kuuluivat myös yleisimpiin aiheuttajiin. Kliiniset ominaisuudet eivät eronneet merkittävästi eri virusten aiheuttaman bronkioliitin saaneiden lasten välillä.

**Tulos**

Pohjois-Taiwanin lastentautien sairaalahoidossa olevien lasten keuhkoputkentulehduksen virusetiologia painottaen äskettäin tunnistettuja hengitystieviruksia.

**Esimerkki 1.3542**

Tartuntataudit aiheuttavat Yhdysvalloissa edelleen huomattavia menetyksiä terveydenhoidossa ja terveydenhuollon resursseissa. Kroonisen hepatiitin, HIV:n ja muiden sukupuoliteitse tarttuvien infektioiden kaltaiset kansantaudit koettelevat miljoonia ihmisiä ja lisäävät terveyseroja. Muita huolenaiheita ovat terveydenhuoltoon liittyvät infektiot ja elintarvikevälitteiset infektiot, jotka molemmat ovat olleet laajojen ehkäisytoimien kohteena, ja joillakin alueilla niissä on onnistuttu, mutta suuria haasteita on edelleen jäljellä. Vaikka rokotteilla ehkäistävissä olevien tautien aiheuttaman taakan vähentämisessä on edistytty merkittävästi, näitä tauteja esiintyy edelleen, ja niiden puhkeaminen johtuu useista eri tekijöistä. Maailmanlaajuisesti ilmaantuvat ja uudelleen ilmaantuvat infektiot haastavat edelleen ennaltaehkäisy- ja torjuntastrategioita, ja mikrobilääkeresistenssin kasvava ongelma edellyttää kiireellisiä toimia. Tartuntatautien torjunnan kannalta on tärkeää varmistaa, että molekyylidiagnostiikan ja bioinformatiikan tieteellinen ja teknologinen kehitys sisällytetään hyvin kansanterveyteen. Tartuntatautien aiheuttaman taakan tehokas vähentäminen edellyttää laajaa ja monipuolista kumppanuutta hallitusten, terveydenhuollon, korkeakoulujen ja teollisuuden välillä sekä kansalaisten kanssa.

**Tulos**

Amerikkalaisten terveys 2 Tartuntatautien haasteet Yhdysvalloissa

**Esimerkki 1.3543**

Kuvaamme kaksi aiemmin tervettä lasta, jotka joutuivat samaan aikaan sairaalaan yliopistomme eri osastoille Kawasakin oireyhtymän kliinisten oireiden vuoksi ja joita hoidettiin suonensisäisillä immunoglobuliineilla ja asetyylisalisyylihapolla: molemmissa tapauksissa Coxsackie-virusinfektio osoitettiin samanaikaisesti entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä, ja komplementtisitomiskokeessa todettiin vasta-aineita serotyypille B3. Akuutissa vaiheessa molemmilla potilailla esiintyi hyperechogeenisiä sepelvaltimoita, mutta keskipitkällä aikavälillä ei ollut kardiologisia seurauksia. Kawasakin oireyhtymän ja Coxsackie-virusten välinen etiologinen yhteys on vain hypoteettinen; kuitenkin on suositeltavaa, että Kawasakin oireyhtymää sairastavien lasten kohdalla tunnistetaan mahdollisesti ad hoc -ympäristön laukaisevat tekijät, jotta voidaan optimoida epidemiologinen seuranta ja ymmärtää tämän tilan läheiset biologiset tapahtumat.

**Tulos**

Kawasakin oireyhtymä ja samanaikainen Coxsackie-virus B3-infektio

**Esimerkki 1.3544**

Transmissioelektronimikroskopialla on ollut suuri vaikutus virusten ja bakteerien tuntemukseen ja ymmärtämiseen. Elektronimikroskopian (EM) tarjoama tuhatkertainen parannus resoluutiossa on mahdollistanut sellaisten virusten näkyväksi tekemisen, joiden olemassaoloa on aiemmin vain epäilty tarttuvien tartuntatautien aiheuttajiksi. Virukset ryhmitellään morfologiansa perusteella perheisiin. Eri perheiden virukset näyttävät erilaisilta, ja nämä morfologiset erot ovat perusta virusten tunnistamiselle EM:n avulla. Elektronimikroskooppi tuli alun perin tunnetuksi diagnostisessa mikrobiologiassa 1960-luvun lopulla, kun sitä käytettiin isorokon nopeaan diagnosointiin erottamalla morfologian perusteella rokkovirukset vähemmän ongelmallisista herpesviruksista ihovaurioissa. Myöhemmin tekniikkaa käytettiin muiden virusinfektioiden, kuten hepatiitti B:n ja parvovirus B19:n, diagnosoinnissa. Elektronimikroskopian avulla on löydetty monia uusia viruksia, erityisesti erilaisia gastroenteriitteihin liittyviä viruksia, joiden diagnostiikassa se oli tärkein menetelmä aivan viime aikoihin asti. Molekyylitekniikoiden kehitys, joka tarjoaa suuremman herkkyyden ja usein myös mahdollisuuden käsitellä helposti suuria näytemääriä, on korvannut EM:n monilla diagnostisen virologian aloilla. Näin ollen EM:n rooli kliinisessä virologiassa on kehittymässä siten, että diagnostiikkaa ei enää painoteta yhtä paljon kuin tutkimusta, jota tosin todennäköisesti tehdään vain erikoistuneissa keskuksissa. EM tarjoaa kuitenkin edelleen valtavia etuja mikrobiologille sekä diagnoosin nopeudessa että mahdollisuudessa havaita yhdellä testillä mikä tahansa viruspatogeeni tai jopa useita näytteessä esiintyviä patogeenejä. EM:ää käytetään edelleen uusien ja uusien taudinaiheuttajien, kuten SARSin ja ihmisen apinarokkoviruksen, tutkimiseen. Lisäksi EM on elintärkeä osa monien maiden kansallista hätätilannevalmiusohjelmaa, ja se tarjoaa etulinjan diagnostiikkapalvelua bioterrorismin yhteydessä, erityisesti isorokkoviruksen tahallisen levittämisen yhteydessä. Bakteriologian alalla EM:stä on vain vähän diagnostista hyötyä, vaikka joitakin bakteeripatogeeneja voidaankin tunnistaa EM-tutkimusta varten käsitellystä biopsiamateriaalista. Elektronimikroskopiaa on kuitenkin käytetty monien bakteerien ominaisuuksien, kuten lippulaippojen, fimbrioiden ja itiöiden rakenteen ja toiminnan selvittämiseen sekä bakteriofagien tutkimiseen. EM:n ja kultamerkittyjen vasta-aineiden yhdistetty käyttö tarjoaa tehokkaan välineen bakteeri- ja virusantigeenien ultrastruktuurisen lokalisoinnin tutkimiseen. q q

**Tulos**

Transmissioelektronimikroskopian soveltaminen virus- ja bakteeri-infektioiden kliiniseen tutkimukseen: Nykyisyys ja tulevaisuus

**Esimerkki 1.3545**

Tavoite: Päivystysosastoilla työskentelevien terveydenhuollon tarjoajien olisi käytettävä hengityssuojaimia infektioiden torjumiseksi. Hengityssuojaimen käyttäjän voimakkaat liikkeet sydän- ja keuhkoelvytyksen aikana voivat kuitenkin vaikuttaa hengityssuojaimen suojaavuuteen. Tässä tutkimuksessa pyrimme arvioimaan rintakehän painallusten (CC) vaikutuksia hengityssuojainten suojaavaan suorituskykyyn. Menetelmät: Tässä crossover-tutkimuksessa arvioitiin 30 terveydenhuollon ammattilaista yhdeltä ensiapupoliklinikalta, jotka suorittivat CC:tä reaaliaikaisen palautteen avulla. Ensimmäinen, toinen ja kolmas ryhmä aloittivat kuppi-, taitto- ja venttiilityyppisellä hengityssuojaimella, minkä jälkeen hengityssuojaimet satunnaistettiin kullekin ryhmälle. Sovituskertoimet mitattiin kvantitatiivisella sovitustestauslaitteella ennen CC:tä ja sen aikana kussakin kokeessa. Suojausaste määriteltiin niiden hengityssuojainten osuudeksi, jotka saavuttivat istuvuuskertoimen ≥100. Tulokset: Taittotyyppisen hengityssuojaimen suojausaste oli lähtötilanteessa merkitsevästi korkeampi (100,0 % ± 0,0 %) verrattuna kuppityyppiseen (73,6 % ± 39,6 %, P = 0,003) ja venttiilityyppiseen hengityssuojaimeen (87,5 % ± 30,3 %, P = 0,012). CC:n aikana sovituskerroinarvot pienenivät merkitsevästi kuppi- (44,9 % ± 42,8 %, P < 0,001) ja venttiilityyppisten hengityssuojainten osalta (59,5 % ± 41,7 %, P = 0,002), mutta eivät taittohengityssuojaimen osalta (93,2 % ± 21,7 %, P = 0,095). Päätelmät: CC voi vaikuttaa hengityssuojainten suojaustehoon. Terveydenhuoltohenkilöstön olisi määritettävä hengityssuojain, joka soveltuu parhaiten heidän aiottuihin tehtäviinsä. Lyhenteet: CC = rintakehän kompressio, CPR = sydän- ja keuhkoelvytys, MERS = Lähi-idän hengitysoireyhtymä, NIOSH = National Institute for Occupational Safety and Health.

**Tulos**

Kolmen erityyppisen N95-suodatinhengityssuojaimen suojaustehon vertailu rintakehän painallusten aikana Satunnaistettu simulaatiotutkimus

**Esimerkki 1.3546**

Ebolavirus-suvun virukset aiheuttavat satunnaisia vakavia ja systeemisiä kuumeisia tautiepidemioita, jotka leviävät ihmisestä toiseen. Huolimatta ebolavirusten, erityisesti ebolaviruksen (EBOV), tunnettuudesta merkittävinä virusperäisten verenvuotokuumeiden aiheuttajina ja kansainvälisestä huolesta ebolavirustautien (EVD) puhkeamisen suhteen, tiedetään hyvin vähän EVD:n patofysiologiasta ihmisillä ja erityisesti ihmisen eloonjäämisen ja immuunimuistin immunologisista korrelaatioista. Perustietojen puute EVD:n fysiologisista ominaisuuksista johtuu luultavasti siitä, että aiemmista taudinpurkauksista kerättyjä kliinisiä ja laboratoriotietoja on vähän. Länsi-Afrikassa vuosina 2013-2016 esiintyneen EVD-epidemian ennennäkemätön laajuus on mahdollistanut ensimmäistä kertaa kliinisten, epidemiologisten ja immunologisten muuttujien arvioinnin merkittävässä määrässä potilaita käyttäen huipputason laboratoriolaitteita. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto kirjallisuudesta saaduista tiedoista, jotka koskevat ihmisen patofysiologisia ja immunologisia vasteita filovirusinfektioon.

**Tulos**

Ebola-virustauti ihmisillä: Ebola-virus: Patofysiologia ja immuniteetti: Patofysiologia ja immuniteetti

**Esimerkki 1.3547**

Tässä artikkelissa kuvataan sian epidemiallisen ripulin (PED) viruksen eristämistä Vero- ja sian soluviljelmistä sekä iän vaikutusta tautiin kokeellisessa tartunnassa. PED-virus eristettiin PED-näytteillä rokotettujen porsaiden ohutsuolesta ja sitä viljeltiin Vero-, sian virtsarakon ja munuaisten soluissa, joita lisättiin kollageenilla päällystetyillä kudosviljelylevyillä trypsiiniä sisältävässä ylläpitovälineessä (MM). Sian virtsarakon ja munuaisten soluviljelmissä, joihin oli istutettu eristettyä PED-virusta, havaittiin sytopatiaa aiheuttavia vaikutuksia (CPE), mukaan lukien solujen fuusio. Näiden solujen sytoplasmassa havaittiin erityistä loistavaa fluoresenssia. Kahden ja seitsemän päivän ikäiset sekä 2-, 4-, 8- ja 12-viikkoiset erityispatogeenivapaat (SPF) siat inokuloitiin suun kautta taudinpurkauksesta eristetyllä PED-viruksella. Kaikille rokotetuille 2- ja 7-päivän ikäisille sioille kehittyi vakava vetinen ripuli rokotuksen jälkeisestä päivästä 1 alkaen ja ne kuolivat PID 3 ja 4 välillä. Vaikka kolmella ® viidestä 2 viikon ikäisestä siasta esiintyi ripulia PID 1±4, ne toipuivat lopulta. Neljän viikon ikäisten sikojen ryhmässä kolmella viidestä siasta oli lievää ripulia 1±2 päivän ajan. Yhdelläkään 8- ja 12-viikkoisista sioista ei ollut kliinisiä oireita. Kaikissa elossa olevissa sioissa havaittiin PED-viruksen vasta-aineita viruksen neutralisointitestillä (VN) ja immuno¯uoresenssimäärityksellä (IFA). Näin ollen sioilla on iästä riippuvainen vastustuskyky patogeenista PED-virusinfektiota vastaan. #

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen eristäminen sian soluviljelmistä ja eri-ikäisten sikojen kokeellinen tartuttaminen.

**Esimerkki 1.3548**

Polion maailmanlaajuisessa hävittämisaloitteessa laboratoriodiagnostiikalla on ratkaiseva merkitys polioviruksen eristämisessä ja tunnistamisessa akuutin veltostuneen halvauksen (AFP) tapausten ulostenäytteistä. Viime vuosina PV:n leviäminen on alkanut uudelleen maissa, joissa PV oli aiemmin hävitetty, koska lauman immuniteetti on heikentynyt, mikä on mahdollisesti johtunut heikosta rokotuskattavuudesta. Jotta voidaan seurata maiden alttiutta PV:n leviämiselle, on polion hävittämisohjelman loppupeleissä tärkeää valvoa neutraloivien vasta-aineiden pitoisuuksia PV:tä vastaan alttiissa väestöissä. Tässä tutkimuksessa olemme kehittäneet PV:n neutralisaatiotestin, jossa käytetään tyypin 1, 2 ja 3 PV:n pseudoviruksia PV:n neutraloivan vasta-aineen titterin määrittämiseksi ihmisen seeruminäytteistä. Tämän testin avulla neutraloiva vasta-ainetitteri PV:tä vastaan voitiin määrittää 2 päivän kuluessa luciferaasisignaalien automaattisella tulkinnalla ilman, että käytettäisiin tarttuvia PV-kantoja. Validoimme pseudoviruksen PV:n neutralointitestin 131 ihmisen seeruminäytteellä, jotka oli kerätty useista eri ikäryhmistä (iät 1-vuotiaasta > 60-vuotiaaseen), vertaamalla sitä perinteiseen neutralointitestiin. Löysimme hyvän korrelaation näillä testeillä määritetyissä neutraloivien vasta-aineiden tittereissä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että pseudoviruksen PV:n neutralointitesti olisi turvallinen ja yksinkertainen menettely PV:n neutraloivan vasta-ainetiitterin mittaamiseksi.

**Tulos**

Polioviruksen neutralointitestin kehittäminen polioviruksen pseudoviruksella neutraloivan vasta-ainetitterin mittaamiseksi ihmisen seerumissa ᰔ Downloaded from

**Esimerkki 1.3549**

Transkriptomiikan avulla on mahdollista löytää uusia RNA-virusten genomeja sekvensoimalla solunsisäisiä RNA-altaita. Tässä tutkimuksessa olemme etsineet julkisesti saatavilla olevista transkriptomeista Nidovirales-järjestöön kuuluvien virusten kaltaisia sekvenssejä. Raportoimme kahdesta mahdollisesta nidoviruksen genomista, erittäin poikkeavasta 35,9 kb:n todennäköisesti täydellisestä genomista, joka on peräisin kalifornialaiselta merijänikseltä Aplysia californica ja jonka osoitamme nidovirukseksi nimeltä Aplysia abyssovirus 1 (AAbV), sekä koronaviruksen kaltaisesta 22,3 kb:n osittaisesta genomista, joka on peräisin koristekääpiösammakolta Microhyla fissipes, jonka osoitamme nidovirukseksi nimeltä Microhyla alphaletovirus 1 (MLeV). AAbV:n osoitettiin koodaavan toimivaa pääproteinaasia ja translaatiolukusignaalia. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että AAbV edustaa uutta sukua, jota tässä ehdotetaan nimellä Abyssoviridae. MLeV edustaa muiden tunnettujen koronavirusten sisäryhmää. Keskustellaan MLeV:n ja AAbV:n merkityksestä nidovirusten evoluution ymmärtämisessä ja maanpäällisten nidovirusten alkuperästä.

**Tulos**

Metatranskriptomisten nidovirusten kaltaisten genomien kuvaus ja alustava karakterisointi ehdotetusta uudesta Abyssoviridae-suvusta ja Coronavirinae-suvun sisäryhmästä, ehdotetusta Alphaletovirus-suvusta.

**Esimerkki 1.3550**

Uusien ja esiin nousevien tautien käsite on herättänyt yleistä kiinnostusta ja elvyttänyt kansanterveyden tartuntatautien tutkimusyhteisön toimintaa. Tämä kiinnostus on myös johtanut kilpailuun rahoituksesta ja reviirisotiin eläinten terveyden ja kansanterveyden tutkijoiden ja virkamiesten välillä, ja joissakin tapauksissa se on viivästyttänyt ja estänyt edistymistä tehokkaan ennaltaehkäisyn, torjunnan ja biopuolustuksen alalla. On olemassa dynaaminen luettelo taudinpurkauksista, jotka aiheuttavat huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta ihmisissä ja usein myös reservoiva eläinlaji. Joillakin taudinaiheuttajilla on mahdollisuus kasvaa suuriksi epidemioiksi. Huolestuttavien tautien syntyyn vaikuttavat monet tekijät, jotka edellyttävät, että hyödynnetään nykyistä ymmärrystä taudinaiheuttajien pysyvyyden ja leviämisen luonteesta. Ennaltaehkäisyä ja torjuntaa koskeviin suunnitelmiin on lisättävä muita tekijöitä, jotka ovat maailmanlaajuisia. Tähän monimutkaiseen kokonaisuuteen on lisätty mahdollisuus taudinaiheuttajien tahattomaan tai ilkivaltaiseen leviämiseen. Uusien tartunnanaiheuttajien luonne ja niiden vaikutukset ovat suurelta osin arvaamattomia. Mallit, jotka pyrkivät ennustamaan taudinaiheuttajien dynamiikkaa, voivat olla hyödyllisiä, mutta ne voivat myös sokaista meidät kasvavilta tautiriskeiltä, jos ne eivät vastaa tiettyä mallia. Varhaisia tapahtumia koskevat kenttätutkimukset ovat ratkaisevan tärkeitä, ja niiden pitäisi ohjata ennaltaehkäisy- ja torjuntatoimia. Monet taudinaiheuttajat ovat kehittäneet strategioita, joiden avulla ne voivat selviytyä äärimmäisistä reservoaarin ominaisuuksista, kuten populaation koosta ja tiheydestä. Jokainen tartunnanaiheuttaja leviää helpommin, kun sen isännät ovat lähempänä toisiaan. Zoonooseja on käsiteltävä ihmisten ja eläinten terveyden rajapinnassa kaiken käytettävissä olevan tiedon avulla. Länsi-Niilin viruksen, H5N1-lintuinfluenssan, SARS:n ja naudan spongiformisen enkefalopatian, joka aiheuttaa ihmisillä Creutzfeldt-Jakobin taudin uuden muunnoksen, kaltaisten taudinaiheuttajien ilmaantumisesta ja niihin reagoimisesta saatuja kokemuksia on hyödynnettävä parempien reagointisuunnitelmien laatimiseksi ja kansanterveyden ja biopuolustuksen haasteisiin vastaamiseksi. #

**Tulos**

Uudet zoonoosit: Haaste kansanterveydelle ja biopuolustukselle §

**Esimerkki 1.3551**

Taustaa: Kystinen fibroosi on rappeuttava sairaus, jolle on ominaista epiteelin erittävän rauhasen etenevä toimintahäiriö, johon liittyy toistuvia hengitystieinfektioita. Bakteeri-infektiot ovat hyvin yleisiä kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla, mutta koska viime aikoihin asti ei ollut käytettävissä nopeita menetelmiä, joiden avulla voitaisiin seuloa monia mahdollisesti mukana olevia viruksia, virusten esiintymistiheyttä ei tunneta. Multiplex-PCR mahdollistaa monien hengitystieinfektioihin liittyvien virusten seulonnan. Tavoitteet: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida virusten ja bakteerien esiintyvyyttä kystistä fibroosia sairastavien lasten hengitystietutkimuksissa ja selvittää kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla havaittujen eri virusten esiintyvyyttä ja ominaisuuksia (kausittaisuus ja potilaiden ikä). Tutkimusasetelma: Tässä 2-vuotisessa prospektiivisessa tutkimuksessa saimme parittaiset nenänielunäytteet ja ysköksenäytteet kystistä fibroosia sairastavilta lapsilta kliinisten hengitystietutkimusten yhteydessä, joiden välillä oli vähintään 14 päivää. Analysoimme virukset nenänielunäytteistä multipleksi-PCR:llä ja bakteerit ysköksistä standardimenetelmillä. Tulokset: Analysoimme 368 paritettua näytettä 33 lapselta. Viruksia havaittiin 154:ssä (41,8 %) ja bakteereja 132:ssa (35,9 %). Bakteerit olivat yleisempiä keväällä ja kesällä; virukset olivat yleisempiä syksyllä ja talvella. Staphylococcus aureus oli yleisin bakteeri kaikkina vuodenaikoina ja rinovirus oli yleisin virus. Lähes kaikki Haemophilus influenzae -tartunnat esiintyivät syksyllä ja talvella. Virukset olivat yleisempiä < 5-vuotiailla lapsilla ja bakteerit yleisempiä ≥ 12-vuotiailla lapsilla. Päätelmät: Hengitystievirusten multipleksi-PCR-seulonta on toteutettavissa kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla; seulonnan kliiniset vaikutukset vaativat lisätutkimuksia.

**Tulos**

Multiplex-PCR paljastaa, että viruksia esiintyy enemmän kuin bakteereja kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla.

**Esimerkki 1.3552**

Tässä työssä tutkittiin ei-enterotoksisen Escherichia coli -bakteerin aiheuttamasta ripulista kärsivien karitsojen hoitotyypin ja kliinisen kehityksen välistä yhteyttä. Tässä kokeessa käytettiin 240:tä pesukaritsaa ja 25:tä tervettä karitsaa, jotka valittiin kontrolliryhmäksi. Huuhtelukaritsoista otetut ulostenäytteet olivat positiivisia ei-enterotoksigeeniselle E. coli -bakteerille. Kaikki karitsat saivat tukihoitoa, ja ne jaettiin satunnaisesti kahteen 120 eläimen ryhmään (käsitelty ryhmä ja käsittelemätön ryhmä). Hoidetun ryhmän karitsoille annettiin kaksi päivittäistä annosta spektinomysiiniä 20 mg elopainokiloa kohti kolmen päivän ajan, kun taas toinen karitsaryhmä (käsittelemätön ryhmä) ei saanut antibioottia. Seerumin endotoksiinipitoisuus oli korkeampi hoidetuilla karitsoilla. E. coli + Proteus mirabilis -yhdistelmäinfektio oli yleisin mikrobiologinen tulos kuolleissa, hoidetuissa karitsoissa, kun taas ainoa suolistopatogeeni, joka eristettiin nekroskopiassa jätetyistä käsittelemättömistä karitsoista, oli E. coli. Käsittelemättömien karitsojen yleisimmin todetut patologiset löydökset viittasivat kolibaciloosiin liittyvään yleistyneeseen tulehdusprosessiin, kun taas käsiteltyjen karitsojen vauriot saattoivat vastata enterotoksiseemistä prosessia. P. mirabilis -bakteerin ylituotanto saattaa olla seurausta antibioottihoidosta, ja se olisi todennäköisin syy endotoksemiaan, korkeaan kuolleisuuteen ja patologisiin löydöksiin hoidetuissa karitsoissa. Näin ollen tukihoito ilman antibiootteja ei johda huonompiin selviytymismahdollisuuksiin karitsoilla, joilla on ei-enterotoksisen E. coli -bakteerin aiheuttama ripuli.

**Tulos**

La Serenan (Lounais-Espanja) merinolampaiden hoidon ja kliinisen taudinkulun välinen suhde.

**Esimerkki 1.3553**

Taustaa 3 In silico -bakteeri-, virus- ja ihmistodellisuustietoaineistoja tuotettiin käytettävissä olevien metagenomiikan 4 algoritmien arvioimiseksi. Sekvensoidut tietokokonaisuudet sisältävät taustaorganismeja, mikä aiheuttaa epäselvyyttä kunkin lukeman todellisen 5 lähdeorganismin suhteen. Bakteeri- ja virustietoaineistot luotiin tasaisella ja porrastetulla 6 kattavuudella, jotta voitiin arvioida käytettävissä olevien algoritmien 7 organismin tunnistamista, lukujen kartoitusta ja geenien tunnistamismahdollisuuksia. 7 Lisäksi luotiin bakteeri- ja virustietoaineistoja, joissa oli tasainen ja porrastettu 6 kattavuus. Nämä totuusdatasarjat tarjotaan resurssina metagenomisten algoritmien kehittämistä ja 8 tarkentamista varten. Algoritmien suorituskyky näillä totuusaineistoilla voi antaa 9 päätöksentekijöille tietoa saatavilla olevien algoritmien vahvuuksista ja heikkouksista sekä siitä, miten tuloksia voidaan parhaiten hyödyntää bakteeri- ja virusorganismien 10 tunnistamisessa ja luonnehdinnassa. 11 12 Lähdeorganismit valittiin siten, että ne heijastavat yhteisöjä, jotka on kuvattu Human Microbiome Project -hankkeessa, sekä National Institute of Allergy and Infectious Diseases -instituutin luetteloimia uusia patogeenejä. 14 Kuuden in silico -tietoaineiston avulla arvioitiin kuuden johtavan metagenomiikan algoritmin suorituskykyä: 15 MetaScope, Kraken, LMAT, MetaPhlAn, MetaCV ja MetaPhyler. 15 MetaScope, Kraken, LMAT, MetaPhlAn, MetaCV ja MetaPhyler. 16 Tulokset Algoritmeja arvioitiin ajoajan, suku- ja lajitasolla tunnistettujen oikeiden positiivisten organismien, suku- ja lajitasolla tunnistettujen väärien positiivisten organismien, lukukartoituksen, suhteellisen runsauden 20 arvioinnin ja geenien kutsumisen perusteella. Yksikään algoritmi ei ylittänyt muita kaikissa luokissa, ja 21 valitun algoritmin tai algoritmien valinta riippuu voimakkaasti analyysin tavoitteista. MetaPhlAn on paras bakteereille 22 ja LMAT viruksille. Algoritmit asetettiin paremmuusjärjestykseen kokonaissuorituskyvyn perusteella käyttämällä edellä mainittujen mittareiden normalisoitua 23 painotettua summaa, ja kokonaiskilpailun voittajaksi selviytyi MetaScope, jonka jälkeen tulivat Kraken 24 ja LMAT. 25 Johtopäätökset 27 Simuloidut FASTQ-tietoaineistot, joissa on hyvin karakterisoitua totuusdataa mikrobiyhteisön 28 koostumuksesta, paljastavat lukuisia oivalluksia arvioitujen metagenomiikan algoritmien 29 suhteellisista vahvuuksista ja heikkouksista. Simuloidut tietokokonaisuudet ovat ladattavissa Sequence Read Archive -arkistosta 30 (SRP062063). 31 32

**Tulos**

Metagenomisten karakterisointialgoritmien suorituskyvyn arviointi FASTQSim-ohjelmalla tuotettujen in silico -tietoaineistojen avulla.

**Esimerkki 1.3554**

Kestävä kehitys on tulevaisuuteen suuntautuvaa; se on jatkuva tehtävä yhteiskunnan tulevaa kehitystä varten. Aidosti kestävä yhteiskunta on sellainen, joka käynnistää kehitystä kestävällä tavalla. Aidosti kestävän yhteiskunnan kehitystä tukevat sen kansalaiset, jotka ajattelevat ja toimivat tunnustettujen käytännesääntöjen - kestävän kulttuurin - mukaisesti. Muiden kulttuurin muotojen tavoin yhteiskunnan kestävä kulttuuri ei ole staattinen, vaan se muuttuu ajan myötä. Kestävässä kulttuurissa havaitut muutokset heijastavat kestävän kehityksen tilaa yhteiskunnassa, ja näitä muutoksia olisi mitattava aika ajoin. Mittauksen tuloksena saadaan erittäin tärkeää tietoa, jonka avulla sekä hallituksen että yksityisen sektorin päätöksentekijät voivat tarkastella tietyn ajanjakson aikana tapahtuneiden muutosten suuruutta. Tulosten avulla he voivat myös tarkistaa ja mukauttaa politiikkaa, jotta muutokset voidaan ottaa paremmin huomioon yhteiskunnan kehityssuuntausten mukaisesti. Tässä asiakirjassa esitetään T-malli, jolla tutkitaan ja mitataan kestävän kulttuurin muutoksen laajuutta kahden laajan kyselytutkimuksen avulla Hongkongin rakennusteollisuuden toimijoiden keskuudessa. Kestävän kulttuurin muutos näkyy rakentamiseen osallistujien asenteiden ja käytäntöjen muutoksena, ja se näkyy heidän suorituskyvyssään hankekehityksessä, suunnittelussa ja rakennustoiminnassa. Näitä muutoksia koskevat tiedot kerätään ja muunnetaan numeerisiksi pistemääriksi. T-malli syntetisoi nämä pisteet ja paljasti kestävän kulttuurin muutoksen tietyn tutkimusaikavälin aikana.

**Tulos**

Kulttuurinen muutos kohti kestävää kehitystä Hongkongin rakennusteollisuudessa

**Esimerkki 1.3555**

Johdanto: Virukset ovat tärkeimpiä pienten lasten akuuttien hengitystieinfektioiden aiheuttajia. Vaikka monissa tutkimuksissa on raportoitu hengitystievirusten havaitsemisesta ja analysoinnista satunnaisissa tapauksissa, yksittäisiä henkilöitä koskevia seurantatutkimuksia on tehty vain vähän. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia hengitystievirusinfektioiden esiintymistiheyttä pienellä lapsella ja tutkia viruksen genomin havaitsemisen kestoa kliinisissä näytteissä. Tapauksen esittely: Nuorelta naispuoliselta lapselta (4 kk:n ja 31 kk:n ikäiseltä, joka otettiin päiväkotiin 9 kk:n iässä) kerättiin yhteensä 284 nenänäytettä oireisten (196 näytettä) ja oireettomien (88 näytettä) hengitystieoireiden aikana. Multiplex-reaaliaikainen PCR tehtiin 19 hengitystieviruksen tai alatyypin varalta. Testatuista näytteistä sata yhdeksänkymmentä kahdeksan oli viruspositiivisia (69,7 %) (oireiset jaksot, 149/196, 76,0 %; oireettomat jaksot, 49/88, 55,7 %). Rhinovirus todettiin useimmin (26 kertaa). Pitkät toteamisajat havaittiin ihmisen koronaviruksen NL63 (30 päivää), rinoviruksen (28 päivää) ja ihmisen bocavirus 1:n (22 päivää) osalta. Päätelmät: Ryhmässä elävillä pienillä lapsilla on suuri riski saada hengitystievirusinfektioita, erityisesti rinoviruksia. Joissakin tapauksissa virusten genomit olivat havaittavissa noin 1 kuukauden ajan PCR:llä.

**Tulos**

Usein esiintyvät hengitystievirusinfektiot pienellä lapsella 27 kuukauden seurantatutkimuksessa

**Esimerkki 1.3556**

Tutkia tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) vaikutusta α2-Heremans-Schmid -glykoproteiiniin (AHSG/fetuiini A) ja mahdollisia yhteyksiä taudin ja potilaan ominaisuuksiin. AHSG:n seerumipitoisuudet määritettiin entsyymiin sidotulla immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) hoitoa saamattomilta, vastadiagnosoiduilta potilailta, 96:lta haavaista paksusuolen tulehdusta (UC) sairastavalta potilaalta, 84:ltä Crohnin tautia (CD) sairastavalta potilaalta, 62:lta ripulipainotteista tai sekamuotoista ärtyvän suolen oireyhtymää (IBS, D- ja M-tyypit) sairastavalta potilaalta ja 180:ltä terveeltä kontrolliryhmältä (HC). Kaikkia potilaita seurattiin vähintään kolmen vuoden ajan Larissan yliopistollisen sairaalan gastroenterologisella osastolla Kreikassa. C-reaktiivinen proteiini (CRP), glykaanivasta-aineet, anti-Saccharomyces cerevisiae -mannaanivasta-aineet IgG, anti-mannobiosidihiilihydraattivasta-aineet IgG, anti-laminariobiosidihiilihydraattivasta-aineet IgG ja anti-chitobiosidihiilihydraattivasta-aineet IgA määritettiin myös immunonefelometrialla ja ELISA-testillä. Seerumin AHSG:n keskiarvo ± SE oli sekoittavien tekijöiden huomioon ottamisen jälkeen IBD-potilailla 0,32 ± 0,02 g/l, CD-potilailla 0,32 ± 0,03 g/l ja UC-potilailla 0,34 ± 0,03 g/l, mikä oli huomattavasti alhaisempi kuin IBS-potilailla (0,7 ± 0,018 g/l) ja HC-potilailla (0,71 ± 0,02 g/l) (P < 0,0001, kaikissa tapauksissa). AHSG-pitoisuudet olivat vertailukelpoisia CD- ja UC-ryhmien välillä. AHSG-tasojen perusteella IBD-potilaat voitiin erottaa HC:stä noin 90 prosentin herkkyydellä ja spesifisyydellä. Tarkempi mukautettu analyysi vahvisti käänteisen yhteyden AHSG:n ja läpäisevän sekä tiukentuvan CD:n välillä (osittainen korrelaatiokerroin: -0,45 ja -0,33) (P < 0,05). Kun sekoittavat tekijät oli korjattu, AHSG:n ja CRP:n sekä TNFα-lääkityksen tai leikkauksen tarpeen välillä havaittiin käänteinen korrelaatio (osittaiset korrelaatiokertoimet: -0,31, -0,33, -0,41, P < 0,05, kaikissa tapauksissa). Lopuksi, IBD-henkilöillä, jotka olivat seropositiivisia vähintään yhden merkkiaineen suhteen, AHSG-pitoisuudet kuuluivat kahteen alempaan kvartiiliin (OR = 2,86, 95%CI: 1,5-5,44, P < 0,001), kun taas niillä, joilla oli vähintään kaksi serologista merkkiainetta positiivisena, AHSG-pitoisuudet kuuluivat alimpaan kvartiiliin (OR = 5,03, 95%CI: 2,07-12,21, P < 0,001), kun ikä, sukupuoli ja tupakointi oli korjattu. AHSG:tä voidaan käyttää IBD- ja IBS-potilaiden tai HC:n erottamiseen toisistaan ja samalla "ennustamaan" monimutkaista taudinkäyttäytymistä, hoidon tehostamisen ja leikkauksen tarvetta. Lisäksi AHSG voi tarjota uutta tietoa IBD:n patogeneesistä, koska se osallistuu keskeisiin prosesseihin.

**Tulos**

α2-Heremans-schmid-glykoproteiinin (fetuiini A) alaregulaatio ja sen hyödyllisyys tulehduksellisessa suolistosairaudessa Perustutkimus

**Esimerkki 1.3557**

Loperamidi on ripulilääke, joka kohdistuu μ-opioidireseptoreihin ja kalsiumkanaviin. Aiemmassa raportissa osoitettiin, että loperamidi indusoi autofagiaa ja tehostaa mikrobilääkeaktiivisuutta M. tuberculosis -bakteeria kohtaan hiiren ja ihmisen alveolaarimakrofageissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida loperamidin immunomoduloivia vaikutuksia makrofageihin sytokiinien ja antimikrobisten peptidien tuotannon osalta mykobakteeri-infektion aikana. Infektoimme monosyyttiperäisiä makrofageja (makrofageja) M. tuberculosis H37Rv:llä infektiokertoimella (MOI) 5 ja käsittelimme soluja 3 μM loperamidilla. Mitattiin sytokiinituotanto 24 tunnin viljelmien supernatanteista ja sytokiinien TNFα, IL1β ja IL10 sekä antimikrobisten peptidien LL37 ja bakterisidisen/läpäisevyyttä lisäävän proteiinin (BPI) geeniekspressio solulysaateista. Solunsisäistä bakteerikuormitusta arvioitiin laskemalla pesäkkeitä muodostavia yksiköitä M. tuberculosis -bakteerin osalta 3 päivää käsittelyn jälkeen ja M. smegmatis -bakteerin osalta 24 tuntia käsittelyn jälkeen. Havaittiin, että loperamidilla oli immunomoduloiva vaikutus TNFα:n tuotantoon M. tuberculosis -tartunnan saaneissa ihmisen makrofageissa ja että nämä vasteet olivat bakteereista riippumattomia, sillä niitä esiintyi myös silloin, kun makrofagit infektoitiin M. smegmatis -bakteerilla ja vähäisemmässä määrin M. bovis -bakteerilla. Lisäksi loperamidin käynnistämät antibakteeriset mekanismit saivat aikaan merkittävän bakteerikuorman vähenemisen ja BPI- ja LL37-geenien ilmentymisen säätelyn. Tuloksemme osoittavat siis, että loperamidilla on immunomoduloivia vaikutuksia, mikä tukee sen käyttöä muissakin sairauksissa kuin ripulissa.

**Tulos**

Loperamidin aiheuttama antimikrobinen ja immunomodulatorinen aktiivisuus mykobakteeri-infektioissa

**Esimerkki 1.3558**

16S rRNA-geeni on yksi suosituimmista kohteista, kun pyritään ratkaisemaan lajien fylogeneesiin liittyviä kysymyksiä mikrobiologisissa yhteyksissä. Yksittäisten nukleotidivaihteluiden tunnistaminen, jotka pystyvät erottamaan sekvenssin homologisten sekvenssien joukosta, voi kuitenkin olla ongelmallista. Tässä esittelemme ORMA:n (Oligonucleotide Retrieving for Molecular Applications), joka on joukko skriptejä erottavien kantojen etsintään ja korkealaatuisten oligonukleotidikoettimien valintaan molekyylisissä sovelluksissa käytettäväksi. Esitellään kaksi Ligase Detection Reaction (LDR) -reaktioon (Ligase Detection Reaction) perustuvaa määritystä. Ensinnäkin 18 eri lajin syanobakteerien 16S rRNA-sekvensseihin perustuvaa uutta koetinparien joukkoa verrattiin aiemmassa tutkimuksessa tehtyyn tutkimukseen. Sen jälkeen arvioitiin LDR-koettimen pareja 13:n naudanmaitoa saastuttavan taudinaiheuttajan erottamiseksi. Ohjelmisto määritteli yli 300 16S rRNA-sekvenssistä yli 100 koetinparia tietokokonaisuutta kohti alle 5 minuutissa. Tulokset osoittivat, miten ORMA paransi LDR-määrityksen suorituskykyä syanobakteereilla, tunnisti oikein 12 näytettä 14:stä ja mahdollisti täydellisen erottelun 13 maidon patogeeniin liittyvän lajin välillä. ORMA on merkittävä parannus muihin yhteyksiin verrattuna, joissa entsyymipohjaisia tekniikoita on käytetty jo tunnettuihin yksittäisen emäksen mutaatioihin tai kokonaisten osajaksojen mutaatioihin.

**Tulos**

ORMA: työkalu 16S rRNA -geenin lajikohtaisten vaihteluiden tunnistamiseen ja oligonukleotidien suunnitteluun.

**Esimerkki 1.3559**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS), joka on ihmisiin kohdistuva pandemiauhka, on herättänyt suurta huolta maailmanlaajuisesti, mutta MERS-tutkimuksesta ei ole tehty bibliometrisiä tutkimuksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa tautia koskevan tutkimuksen tuottavuutta PubMediin indeksoitujen artikkelien perusteella. PubMedistä haettiin MERS-tautiin liittyvät artikkelit vuosilta 2012-2015. Artikkelit luokiteltiin kolmeen luokkaan niiden painopisteen mukaan. Julkaisujen tuotoksia arvioitiin ja usein käytettyjä termejä kartoitettiin VOS viewer -ohjelmiston avulla. Analyysiin otettiin mukaan yhteensä 443 artikkelia. Niitä julkaistiin 162 lehdessä, joista Journal of Virology oli tuottavin (44 artikkelia; 9,9 %), ja ne oli julkaistu kuudessa eri organisaatiotyypissä, joista yliopistot olivat tuottavimpia (276 artikkelia; 62,4 %).Suurin osa artikkeleista keskittyi lääketieteellisiin perustutkimuksiin ja kliinisiin tutkimuksiin (47,2 %), ja kolmantena olivat ennaltaehkäisyä ja valvontaa käsittelevät artikkelit (26,2 %), joiden väliin jäivät muita painopisteitä koskevat artikkelit (26,6 %). Ennaltaehkäisyä ja valvontaa käsittelevillä artikkeleilla oli korkein keskimääräinen vaikuttavuuskerroin (226,34), seuraavaksi korkein oli lääketieteellisiä perustieteitä ja kliinisiä tutkimuksia käsittelevillä artikkeleilla (180,23) ja kolmanneksi korkein muita painopistealueita käsittelevillä artikkeleilla (168,03). Keskimääräisten sijoitusten erot olivat tilastollisesti merkitseviä (p = 0,000). Lisäksi "conronavirus", "tapaus", "tartunta" ja "havaitseminen" olivat yleisimmin käytettyjä termejä. Tämän ensimmäisen MERS-tautia koskevan bibliometrisen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että taudin ennaltaehkäisystä ja torjunnasta on tullut suuri huolenaihe ja että siihen liittyvää tutkimusta olisi vahvistettava.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymää koskevan PubMed-kirjallisuuden bibliometrinen analyysi.

**Esimerkki 1.3560**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) 114 päivää kestänyt epidemia pyyhkäisi 29 maata, sairastutti tiettävästi 8 098 ihmistä, 774 potilasta kuoli ja lähes lamautti Aasian talouden. Aggressiiviset karanteenitoimenpiteet, joita kesän lämpötilan nousu mahdollisesti edesauttoi, lopettivat onnistuneesti SARS-epidemian ensimmäisen puhkeamisen ja tarjosivat ainakin väliaikaisen tauon, jonka ansiosta voimme vahvistaa tähän mennessä oppimamme ja suunnitella tulevaisuutta. Tässä tarkastelemme SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) genomiikkaa, sen fylogeniaa, antigeenirakennetta, immuunivastetta ja mahdollisia terapeuttisia toimenpiteitä, jos SARS-epidemia puhkeaa uudelleen.

**Tulos**

SARS - ALKU UUDEN VIRUKSEN YMMÄRTÄMISELLE

**Esimerkki 1.3561**

TAVOITE: Määrittää hengitystieinfektion (RVI) esiintyvyys, etiologia ja vaikutus vastasyntyneiden teho-osastolla myöhään alkavan sepsiksen (LOS) vuoksi arvioitujen imeväisten kohdalla, joka on määritelty 472 tuntia elinaikana ilmeneväksi sepsikseksi. TUTKIMUKSEN SUUNNITTELU: Prospektiivinen havainnointitutkimus, joka tehtiin 6. maaliskuuta 2014-3. toukokuuta 2016 ja joka koski imeväisiä, jotka arvioitiin LOS:n vuoksi. PCR-viruspaneeli tehtiin nenänielunäytteistä imeväisille, joilla oli kliininen epäily RVI:stä. Viruksen alatyyppien määrittämiseksi tehtiin sekvenssianalyysi. Fisherin tarkka tai χ 2 -testi tehtiin RVI:n vaikutuksen määrittämiseksi. TULOKSET: 26 kuukauden tutkimuksen aikana otettiin 357 veriviljelyä LOS-arviointia varten, ja 29:ssä (8 %) todettiin hengitystievirus. Vain 88:lla (25 %) LOS:n vuoksi arvioiduista lapsista oli myös kliininen epäily hengitystievirusinfektiosta. RSV (14 virusta 29:stä; 48 %) oli yleisin todettu virus. Lähes kaikki imeväiset (13 imeväistä 14:stä; 93 %), joilla oli RSV, tarvitsivat tehostettua hengitystukea. Mikrobilääkehoitoa ei annettu tai se lopetettiin useimmilla lapsilla, joilla oli todettu virus (18 lapsella 29:stä; 62 %), ja suurimmalla osalla lapsista, joilla ei ollut vahvistettua bakteeriperäistä samanaikaista infektiota (18 lapsella 20:stä; 90 %). Johtopäätös: RVI:n esiintyvyys LOS-arvioinnin kohteena olevilla imeväisillä on noin 8 %. RVI olisi otettava huomioon LOS-arvioinnissa, jotta vältettäisiin tarpeeton antibioottihoito.

**Tulos**

Hengitystievirusinfektion esiintyvyys imeväisillä, joilla on hengitystieoireita ja jotka on arvioitu myöhään alkaneen sepsiksen vuoksi.

**Esimerkki 1.3562**

Luonnonvaraisten ja kotieläinten virukset voivat tarttua ihmisiin zoonoosiksi kutsutussa prosessissa, ja nämä tapahtumat voivat aiheuttaa räjähdysmäisiä epidemioita, kuten HIV- ja Ebola-virusten aiheuttamat epidemiat. Vaikka ihmiset altistuvat jatkuvasti eläimistä peräisin oleville viruksille, ne virukset, jotka pystyvät tarttumaan ihmisiin ja siirtymään ihmisten välillä, ovat erittäin harvinaisia. Zoonoosin avaintapahtuma on se, kun eläinvirus alkaa lisääntyä (yksi virioni tekee monta) ensimmäisessä ihmisessä. Vasta tässä vaiheessa eläinvirus joutuu ensimmäistä kertaa ihmiskehon valikoivaan ympäristöön, mikä mahdollistaa viruksen sopeutumisen ja jalostumisen ihmistä varten. Lisäksi huomattavat virustitterit tässä ensimmäisessä ihmisessä voivat mahdollistaa toisen ihmisen tartuttamisen, mikä käynnistää sellaisten virusvarianttien valinnan, joilla on suurempi kyky levitä. Väitämme, että isännän genetiikalla on ratkaiseva merkitys määriteltäessä, mitkä eläinvirukset luonnossa saavuttavat tämän tärkeän tapahtuman eli lisääntymisen ensimmäisessä ihmisisännässä. Tämä johtuu siitä, että ihmiselle suurimman riskin aiheuttavilla eläinviruksilla on vain vähän (tai ei lainkaan) geneettisiä esteitä lisääntyä ihmissoluissa, joten ne vaativat minimaalisen määrän mutaatioita tehdäkseen tämän hypyn. Ainoastaan kokeellisen virologian avulla voidaan tunnistaa eläinvirukset, joilla on potentiaalia lisääntyä ihmisessä, koska tämä tieto ei käy ilmi pelkästään virusten sekvensointitiedoista. Viittaus: Warren CJ, Sawyer SL (2019) How host genetics dictates successful viral zoonosis. PLoS Biol 17(4): e3000217. https://doi.

**Tulos**

Miten isännän genetiikka sanelee onnistuneen viruksen aiheuttaman zoonoosin määrän

**Esimerkki 1.3563**

G-kvadrupleksit (G4), joilla tiedetään olevan tärkeä rooli keskeisten biologisten prosessien säätelyssä sekä normaaleissa että patologisissa soluissa, ovat aktiivisimmin tutkittuja nukleiinihappojen ei-kanonisia rakenteita. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viime vuosina julkaistujen tutkimusten tuloksista, jotka muuttavat merkittävästi tieteellisiä näkemyksiä kvadrupleksien ymmärtämisen eri näkökohdista. Käsitellään nykyaikaisia käsityksiä DNA:n kvadrupleksien polymorfiasta, G4:n taittumisen ja purkautumisen termodynamiikkaan ja kinetiikkaan vaikuttavista tekijöistä, monikvadrupleksijärjestelmien rakenteellisesta järjestäytymisestä sekä RNA:n G4:n ja DNA-RNA:n G4-hybridien konformaatio-ominaisuuksista. Tässä raportoidaan tietoja G4-sekvenssimotiivien sijainnista eukaryoottien, bakteerien ja virusten genomissa, luonnehditaan G4-spesifisiä pienimolekyylisiä ligandeja ja proteiineja sekä niiden vuorovaikutusmekanismeja kvadrupleksien kanssa. Keskustellaan uusista tiedoista, jotka koskevat telomeerisen DNA:n ja onkogeenipromoottoreiden G4:n rakennetta ja vakautta, ja esitetään todisteita G-kvadrupleksien esiintymisestä soluissa. Erityistä huomiota kiinnitetään uusiin kokeellisiin tekniikoihin (yhden molekyylin manipulointi, optiset ja magneettiset pinsetit, alkuperäiset kemialliset lähestymistavat, G4:n havaitseminen in situ, NMR-spektroskopia solussa), jotka helpottavat läpimurtoja G-kvadrupleksien rakenteen ja toimintojen tutkimisessa.

**Tulos**

DNA:n ja RNA:n G-kvadrupleksien rakenne, ominaisuudet ja biologinen merkitys: Yleiskatsaus 50 vuotta niiden löytämisen jälkeen

**Esimerkki 1.3564**

Tässä tutkimuksessa esitellään terveiden lypsylehmien ja kliinisten utaretulehduslehmien plasman proteiinimuutoksia käyttäen kaksiulotteista geelielektroforeesia (2-DE). Hopeanitraatti- ja Coomassie Blue -värjäyksen jälkeen proteiinien erilainen ilmentyminen havaittiin PDQuest 7.4 -ohjelmistolla, ja sen jälkeen Surveyor HPLC -järjestelmällä varustetun ioniloukku-massaspektrometrin avulla tunnistettiin proteiinien erilaiset kohdat. Kolme proteiinipistettä, jotka olivat peräisin preparointigeeleistä, tunnistettiin kahdeksi proteiiniksi. Kaiken kaikkiaan haptoglobiinin esiaste oli ylösreguloitunut lehmillä, joilla oli kliininen utaretulehdus, ja se voisi olla utaretulehdukseen liittyvä diagnostinen merkkiaine, kun taas SCGB 2A1 (sekretoglobiini, perhe 2A, jäsen 1) oli alasreguloitunut proteiini. Plasman proteiinien ilmentymismallit muuttuivat, kun lehmillä oli rintarauhastulehdus; tämä viittaa siihen, että proteiinien erilaisten ilmentymismallien analyysi voisi olla hyödyllistä patofysiologiaan liittyvien mekanismien selvittämiseksi ja uusien utaretulehduksen diagnostisten merkkiaineiden ja mahdollisten proteiinikohteiden löytämiseksi hoitoa varten.

**Tulos**

Vertaileva proteomianalyysi kliinisesti terveiden lehmien ja mastiittisten lehmien plasmasta.

**Esimerkki 1.3565**

Taustaa: Vaikka kansanterveysohjeet vaikuttavat resurssien jakamiseen, näitä kysymyksiä ei ole nimenomaisesti otettu huomioon WHO:n aiemmissa pandemiaan valmistautumista ja reagointia koskevissa ohjeissa. Jotta näitä ohjeita voitaisiin tarkistaa perusteellisesti ja tietoon perustuen vuoden 2009 H1N1-pandemian jälkeen, tehtiin järjestelmällinen katsaus julkaistuista ja julkaisemattomista taloudellisista arvioinneista, jotka koskivat influenssapandemian varautumisstrategioita ja -toimia. Haku suoritettiin syyskuussa 2011 käyttäen 10 sähköistä tietokantaa, kahta Internet-hakukonetta, lähdeluetteloiden seulontaa, viitattujen viitteiden etsimistä ja suoraa yhteydenpitoa asianomaisten kirjoittajien kanssa. Mukaan otettiin täydelliset ja osittaiset taloudelliset arvioinnit, joissa otettiin huomioon sekä kustannukset että tulokset. Sen sijaan katsaukset, pääkirjoitukset ja taloudellisia vaikutuksia tai komplikaatioita koskevat tutkimukset jätettiin pois. Tutkimukset valitsi kaksi riippumatonta arvioijaa. Tulokset: Mukaan otettiin 44 tutkimusta. Vaikka suurin osa tutkimuksista oli kustannustehokkuusohjeiden mukaisia, näytön laatu oli heikko. Käytetyt tietolähteet olivat kuitenkin laadukkaampia vuoden 2009 H1N1-pandemian jälkeen tehdyissä taloudellisissa arvioinneissa. Rokotus- ja lääkeohjelmat vaihtelivat. Lääkkeelliset ja muut kuin lääkkeelliset toimet ovat suhteellisen kustannustehokkaita verrattuna pelkkiin rokotteisiin ja/tai viruslääkkeisiin. Lääkkeelliset toimenpiteet vaihtelevat kustannussäästöistä korkeisiin kustannustehokkuuslukuihin. Kattokynnysten (bruttokansantulo asukasta kohti) mukaan muiden kuin välttämättömien kontaktien vähentäminen ja lääkkeellisen ennaltaehkäisyn käyttö sekä koulujen sulkeminen ovat kustannustehokkaimpia strategioita kaikissa maissa. Kotitalouksien kontaktien karanteeni ei kuitenkaan ole kustannustehokasta edes matalan ja keskituloisen maan osalta.

**Tulos**

Systemaattinen katsaus influenssapandemioiden varautumisstrategioiden ja -toimien taloudellisista arvioinneista.

**Esimerkki 1.3566**

Taustaa - Viime aikoina on tunnistettu useita uusia ihmisen koronaviruksia. Tutkimusasetelma - Kehitettiin ihmisen I ryhmän koronavirusten nukleokapsidiproteiinin osiin perustuva rekombinanttiproteiinien entsyymiin sidottu immunosorbenttimääritys (ELISA), jota käytettiin 243 lapsen ja nuoren aikuisen seerumin seulontaan. HCoV-229E, seropositiivisten henkilöiden prosenttiosuudet olivat 57,1 % alle 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä, 38,9 % 2-3 kuukauden ikäisillä imeväisillä, 4,7 % 4-5 kuukauden ikäisillä imeväisillä, 42,9-50,0 % 6-12 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja 34,8-62,5 % 1-20-vuotiailla. HCoV-NL63:n osalta seropositiivisten henkilöiden prosenttiosuudet olivat 45,2 % alle 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä, 11,1 % 2-3 kuukauden ikäisillä imeväisillä, 4,7 % 4-5 kuukauden ikäisillä imeväisillä, 28,6-40,0 % 6-12 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja 25,0-70,3 % 1-20-vuotiailla. Johtopäätökset - Näiden virusten aiheuttamat infektiot ovat yleisiä lapsuudessa, vaikka niiden esiintyvyys voi vaihdella vuosittain.

**Tulos**

Ihmisen I-ryhmän koronavirusten seroepidemiologia lapsilla.

**Esimerkki 1.3567**

Diagnosoimattomat hengitystiesairaudet, joilla epäillään olevan tartuntatauti, ovat suurimmillaan talvikuukausina. Koska molekyylidiagnostisia määrityksiä soveltavissa tutkimuksissa raportoidaan yleensä infektiotautitapausten määrän vähenemisestä perinteisiin tekniikoihin verrattuna, käytimme PCR-määrityksiä tutkiaksemme kahden äskettäin kuvatun viruksen eli ihmisen koronaviruksen (HCoV) HKU1:n ja ihmisen bocaviruksen (HBoV) merkitystä sairaalassa hoidettavassa lapsiväestössä. Molempia viruksia löydettiin australialaislapsista, joilla oli syksyllä ja talvella 2004 ylähengitysteiden tai alempien hengitysteiden sairaus, ja niiden osuus kaikista mikrobidiagnooseista oli 21,1 prosenttia, ja yksittäisiä tapauksia oli 3,1 prosenttia (HCoV-HKU1) ja 5,6 prosenttia (HBoV) 324 näytteestä. HBoV:n havaittiin esiintyvän samanaikaisesti toisen viruksen kanssa yli puolessa kaikista tapauksista, ja sillä oli yksi geneettinen linja, kun taas HCoV-HKU1 esiintyi todennäköisemmin ilman toista mikrobia, ja kannat voitiin jakaa kahteen geneettiseen linjaan, joita ehdotamme nimitettäväksi HCoV-HKU1:n tyypiksi A ja B. Alle 2-vuotiaat lapset olivat suurimmassa vaarassa saada tartunnan näistä viruksista, jotka vaikuttavat merkittävästi hengitystiepotilaiden mikrobiperäiseen taakkaan kylminä kuukausina.

**Tulos**

Todisteet ihmisen koronaviruksen HKU1:n ja ihmisen bocaviruksen esiintymisestä australialaisissa lapsissa.

**Esimerkki 1.3568**

Taustaa: V(D)J-rekombinaatio tapahtuu lymfosyyttien kehityksen aikana, jolloin syntyy laaja valikoima T- ja B-solureseptoreita. Mutaatiot rekombinaatiota aktivoivassa geenissä 1 (RAG1) ja RAG2 johtavat V(D)J-rekombinaation häviämiseen tai vähenemiseen. Tiedetään, että RAG-geenien eri mutaatiot vaihtelevat jäljellä olevan rekombinaasiaktiivisuuden suhteen ja aiheuttavat monenlaisia kliinisiä fenotyyppejä. Tavoite: Pyrimme tutkimaan immunologisia mekanismeja, jotka aiheuttavat RAG-puutoksen kliinisen kirjon. Menetelmät: Tutkimukseen osallistui 22 potilasta, joilla oli samankaltaisia RAG1-mutaatioita (c.519delT tai c.368\_369delAA), jotka johtivat N-terminaalisesti typistyneeseen RAG1-proteiiniin, jolla oli jäljellä oleva rekombinaatioaktiivisuus, mutta joilla oli erilaisia kliinisiä fenotyyppejä. Tutkimme B-solujen esiasteiden kehitystä, immunoglobuliini- ja T-solureseptorirepertuaarin muodostumista, reseptorien muokkausta sekä B- ja T-solujen määrää. Tulokset: Kliinisesti potilaat jaettiin kolmeen pääluokkaan: T 2 B 2 -vaikea yhdistetty immuunipuutos, Omennin oireyhtymä ja yhdistetty immuunipuutos. Kaikilla potilailla ilmeni B-solujen esiasteiden kehityksen estyminen, alhainen B- ja T-solujen määrä, normaali immunoglobuliinigeenien käyttö, rajallinen B- ja T-solurepertuaari ja hieman heikentynyt reseptorien muokkaus. Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että samanlaiset RAG-mutaatiot voivat johtaa samanlaisiin immunobiologisiin vaikutuksiin mutta erilaisiin kliinisiin fenotyyppeihin, mikä osoittaa, että jäljellä olevan rekombinaasiaktiivisuuden taso ei ole ainoa kliinisen lopputuloksen määräävä tekijä. Postuloimme mallin, jossa antigeenipaineen tyyppi ja hetki vaikuttavat näiden potilaiden kliinisiin fenotyyppeihin. (J Allergy Clin Immunol 2014;133:1124-33.)

**Tulos**

Samankaltaiset rekombinaatiota aktivoivan geenin (RAG) mutaatiot johtavat samanlaisiin immunobiologisiin vaikutuksiin mutta erilaisiin kliinisiin fenotyyppeihin.

**Esimerkki 1.3569**

Monenlaiset paineet voivat johtaa tartuntatautien syntyyn. Kotieläimistä peräisin olevien zoonoosien osalta yksi merkittävimmistä 1900-luvun puolivälin jälkeen tapahtuneista muutoksista on niin sanottu "karjankasvatuksen vallankumous", jonka myötä tuotantoeläinten määrä, tuottavuus ja kauppa niillä on kasvanut nopeasti kasvavan ja yhä vauraamman ja kaupungistuvan väestön ruokkimiseksi. Pieni- ja keskituloisissa maissa kasvun ennustetaan jatkuvan tulevaisuudessa. Käyttämällä lintuinfluenssaa esimerkkinä keskustelemme siitä, miten lintuinfluenssan H5N1- ja H7N9-virusten ilmaantuminen Kiinassa liittyi siipikarjanliha-alan nopeaan tehostumiseen, joka tapahtui maisemissa, joissa oli runsaasti kosteikkomaataloutta ja luonnonvaraisia vesilintujen elinympäristöjä, mikä tarjosi laajan rajapinnan lintuinfluenssavirusten luonnonvaraisen reservoarin kanssa. Kauppaverkostot ja elävän siipikarjan markkinat pahensivat entisestään lintuinfluenssan leviämistä ja pysyvyyttä sekä ihmisten altistumista. Kuten korkeapatogeenisen lintuinfluenssan (HPAI) esiintyminen korkean tulotason maissa, kuten Yhdysvalloissa, Kanadassa, Australiassa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Alankomaissa, osoittaa, tämä ei kuitenkaan ole mitenkään ominaista alhaisen ja keskitulotason maille. Monet HPAI-tapaukset tapahtuivat maissa, joissa bioturvallisuusstandardit olivat yleisesti ottaen hyvät, ja suurin osa näistä tapahtumista tapahtui alueilla, joilla on intensiivisiä siipikarjan tuotantojärjestelmiä. Esiintyvät zoonoosit ovat vain yksi monista intensiivisten kotieläintuotantojärjestelmien ulkoisvaikutuksista mikrobilääkkeiden kulutuksen, ravinnekierron häiriöiden ja kasvihuonekaasupäästöjen ohella, joilla on suoria tai epäsuoria vaikutuksia ihmisten terveyteen. Samanaikaisesti kotieläintuotanto on olennaisen tärkeää ravitsemuksen ja toimeentulon kannalta monissa alhaisen tulotason maissa. Tehokkaimpien tuotantojärjestelmien teollistamisen lopettaminen korkean tulotason maissa ja kestävä tehostaminen alhaisen tulotason maissa voivat johtaa tilanteeseen, jossa kotieläintuotannon ravitsemukselliset ja toimeentuloon liittyvät hyödyt jäävät vähemmän varjoon ihmisten ja ekosysteemien terveyteen kohdistuvien kielteisten vaikutusten vuoksi.

**Tulos**

Siipikarjan tuotantojärjestelmien tehostaminen ja lintuinfluenssan ilmaantuminen Kiinassa: "One Health/Ecohealth" -esimerkkinä.

**Esimerkki 1.3570**

Ihmisen bocavirus (HBoV) on uusi parvovirus, joka liittyy hengitystiesairauksiin ja ruoansulatuskanavan sairauksiin aikuis- ja lapsipotilailla kaikkialla maailmassa. Tutkiaksemme HBoV:n epidemiologista ja geneettistä vaihtelua Guangzhoussa, Etelä-Kiinassa, seuloimme 3460 kurkkupyyhkäisynäytettä 1686 lapselta ja 1774 aikuiselta, joilla oli akuutteja hengitystieinfektio-oireita, HBoV:n varalta maaliskuun 2010 ja helmikuun 2011 välisenä aikana ja analysoimme kahden HBoV-kannan täydellisen genomisekvenssin. Näytteistä seulottiin HBoV reaaliaikaisella PCR:llä ja muista 6 yleisestä hengitystieviruksesta RT-PCR:llä tai PCR:llä. HBoV todettiin 58:ssa (1,68 %) 3460 näytteestä, joista suurin osa oli peräisin lapsipotilaista (52/58) ja sairaalahoidossa olevista lapsista (47/58). Kuusi aikuispotilasta todettiin HBoV-positiivisiksi, ja viisi heistä oli hätätapauksia. Näistä HBoV-positiivisista tapauksista 19:llä (32,76 %) oli rinnakkaisaiheuttajia, kuten influenssavirus (n = 5), RSV (n = 5), parainfluenssa (n = 4), adenovirus (n = 1) ja coronavirus (n = 7). Kahden HBoV-kannan (Genbank-nro JN794565 ja JN794566) täydelliset genomisekvenssit analysoitiin. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että nämä 2 HBoV-kantaa olivat HBoV1-kantoja ja geneettisesti lähimpänä ST2:ta (GenBankin liittymisnumero DQ0000496). Rekombinaatioanalyysi vahvisti, että HBoV-kanta GZ9081 oli genotyypin sisäinen rekombinanttikanta HBoV1-varianttien joukossa.

**Tulos**

Ihmisen bocaviruksen seuranta ja genomianalyysi Guangzhoun hengitystieinfektiopotilailla.

**Esimerkki 1.3571**

Kahden viime vuosikymmenen aikana on alettu ymmärtää, että karjankasvatusala on ollut muutosprosessissa, joka on seurausta tehoeläintuotantojärjestelmien ja kaupan laajentumisesta, jotta voidaan vastata globalisoituneen maailman kasvavaan eläintuotteiden kysyntään. Yksi tahaton seuraus on ollut rajat ylittävien eläintautien ilmaantuminen ja leviäminen ja erityisesti zoonoosien uudelleen esiintyminen ja ilmaantuminen. Samanaikaisesti karjankasvatusalalla tapahtuneiden muutosten kanssa on lisääntynyt kontakti luonnonvaraisiin eläimiin. Tämä kehitys on lisännyt riskiä tartuntojen siirtymisestä luonnonvaraisista eläimistä ihmisiin ja karjaan. Uusien tartuntatautien aiheuttamaan todelliseen ja koettuun uhkaan liittyy kaksi yleistä kysymystä: miksi näitä ongelmia ilmenee yhä useammin ja miten niitä pitäisi hallita ja valvoa? Selkeä käsitteellinen tutkimuskehys voi toimia ohjenuorana, jonka avulla voidaan varmistaa, että tutkimusstrategia liittyy johdonmukaisesti poliittisten päättäjien yleistavoitteisiin. Ehdotamme tällaista uutta viitekehystä, jolla tuetaan tutkimus- ja politiikkastrategiaa, jonka avulla voidaan vastata uusien zoonoosien aiheuttamiin haasteisiin.

**Tulos**

Henkilökohtainen näkemys Kohti käsitteellistä kehystä, jolla tuetaan uutta zoonoosipolitiikkaa varten tehtävää yhden terveysalan tutkimusta.

**Esimerkki 1.3572**

DNA:n uudelleen sekvensointirakenteet mahdollistavat korkealaatuisen sekvenssidatan nopean hankinnan. Tämä tekniikka on lupaava alusta mikro-organismien nopeaan korkean resoluution genotyypin määritykseen. Perinteiset array-pohjaiset resekvensointimenetelmät ovat perustuneet siihen, että hybridisaatiokohteina on käytetty kyselynäytteistä PCR:llä monistettuja fragmentteja. Vaikka tämä kohde-DNA-populaation spesifisyys vähentää ristiinhybridisaation aiheuttamien artefaktien mahdollisuutta, kyselygenomin osittaisnäytteenotto rajoittaa saatavaa sekvenssipeittoa ja vähentää siten tekniikan erottelukykyä genotyypin määritysmenetelmänä. Olemme kehittäneet ja validoineet Affymetrix Inc. GeneChip-matriisiin perustuvan, koko genomin resekvensointialustan Francisella tularensis -bakteerille, joka on tularemian aiheuttaja. Kehitettiin joukko bioinformatiikkasuodattimia, jotka kohdistuivat systemaattisiin emäslaskentavirheisiin, jotka johtuivat koko genomin näytteen ja array-koettimien välisestä ristiinhybridisaatiosta ja näytteen DNA:ssa olevista deletioista suhteessa sirun referenssisekvenssiin. Lähestymistapamme poisti 91 prosenttia SCHU S4 -kyselynäytteessä havaituista väärästä positiivisesta yksittäisnukleotidipolymorfismikutsusta 10,7 prosentin todellisten positiivisten kutsujen kustannuksella, jolloin kokonaisperuslaskentatarkkuus oli 99,992 prosenttia.

**Tulos**

Bioinformatiikkasuodatin, jolla parannetaan emäskoodien tarkkuutta ja polymorfismien havaitsemista Affymetrix GeneChip Õ - koko genomin resekvensointialustalla.

**Esimerkki 1.3573**

DBD:tä luonnehdittiin mittaamalla reaktiivisten lajien ja ionien pitoisuuksia. Inaktivointitehokkuus määritettiin aerosoli- ja pesäkelaskentamenetelmillä. DBD:n tehokkuuden arvioimiseksi otettiin käyttöön herkkyysvakio (Z). Muokattua Z-arvoa ehdotettiin erikokoisten DBD-reaktoreiden arviointia varten. Menetelmiämme käytetään suunnittelun optimointiin ja suorituskyvyn arviointiin. Dielektrinen sulkupurkaus (DBD) on lupaava menetelmä epäpuhtauksien bioaerosolien poistamiseksi. DBD-reaktorin keräystehokkuus on tärkeä tekijä reaktorin poistotehokkuuden määrittämisessä. Jos keräystä ei oteta huomioon, pelkkä inaktivointitehokkuuden määrittäminen pesäkelukujen perusteella DBD-reaktorin pesäkelukumäärän perusteella päälle ja pois päältä voi johtaa DBD-reaktorin inaktivointitehokkuuden yliarviointiin. Bioaerosolien poistotestejä tehtiin yhden läpiviennin kautta DBD-reaktorin inaktivointitehokkuuden päättelemiseksi käyttämällä sekä aerosoli- että pesäkelaskentamenetelmiä. DBD-reaktorimme osoitti hyvää suorituskykyä testattujen bioaerosolien poistamisessa 7,5 kV:n sovelletulla jännitteellä ja 0,24 s:n viipymäajalla, jolloin Á CFU-, Á lukumäärä- ja Á inaktivointiarvot olivat vastaavasti 94 %, 64 % ja 83 %. Lisäksi otamme käyttöön bioaerosolien herkkyysvakion DBD:lle kvantitatiivisena parametrina DBD-reaktorin suorituskyvyn arvioimiseksi. Muutettu herkkyysvakio, joka on herkkyysvakion ja plasmareaktorin tilavuuden suhde, on osoitettu onnistuneesti erikokoisten DBD-reaktoreiden suorituskyvyn arvioinnissa eri DBD-toimintaolosuhteissa. Menetelmiämme käytetään suunnittelun optimointiin, suorituskyvyn arviointiin ja DBD:n tehonkulutuksen ennustamiseen teollisissa sovelluksissa.

**Tulos**

Ilmassa olevien bakteerien herkkyysvakiot dielektriselle sulkupurkaukselle antibakteerisen tehon arvioimiseksi.

**Esimerkki 1.3574**

Monimutkaisten verkkograafien kehittämisen ansiosta voimme kuvata mitä tahansa todellista järjestelmää, kuten sosiaalisia, hermostollisia, tietokone- tai geeniverkkoja, muuttamalla todelliset ominaisuudet topologisiksi indekseiksi (TI). Tässä työssä käytetään Randicin tähtiverkkoja proteiinien primaarirakennetta koskevien tietojen muuntamiseksi tietyiksi topologisiksi indekseiksi, joita käytetään luonnollisen/sattumanvaraisen proteiinien luokittelumallin rakentamiseen. Luonnollisten proteiinien joukko sisältää 1046 proteiiniketjua, jotka on valittu valmiiksi kootusta CulledPDB-luettelosta PISCES Dunbrack's Web Labista. Tälle joukolle on ominaista, että proteiinien homologia on 20 %, rakenteen resoluutio on 1,6 Å ja R-kerroin on alle 25 %. Satunnaisten aminohappoketjujen joukko sisältää 1046 sekvenssiä, jotka on luotu Python-skriptillä samantyyppisten jäännösten ja ketjujen keskimääräisen pituuden mukaan kuin luonnollisessa joukossa. Ryhmämme suunnitteli uuden Sequence to Star Networks (S2SNet) wxPython GUI -sovelluksen (jossa on Graphviz-grafiikkapohja), jonka avulla voidaan muuntaa mikä tahansa merkkisekvenssi seuraaviin tähtiverkon topologisiin indekseihin: Markovin matriisien Shannonin entropia, liitettävyysmatriisien jälki, Hararyn luku, Wiener-indeksi, Gutman-indeksi, Schultz-indeksi, Moreau-Broto-indeksit, Balabanin etäisyysliitettävyysindeksi, Kier-Hallin liitettävyysindeksit ja Randicin liitettävyysindeksi. Malli rakennettiin STATISTICA-paketin General Discriminant Analysis -menetelmillä, ja sen avulla saatiin 90,77 prosentin tarkkuus harjoitus-/ennustussarjassa, kun mallityyppinä käytettiin eteenpäin suuntautuvaa vaiheittaista mallia. Yhteenvetona voidaan todeta, että tässä tutkimuksessa laajennetaan ensimmäistä kertaa klassiset TI:t proteiinien tähtiverkkojen TI:hin ehdottamalla mallia, jolla voidaan ennustaa, onko proteiini/proteiinifragmentti luonnollinen vai satunnainen, käyttäen ainoastaan aminohapposekvenssitietoja. Tätä luokittelua voidaan käyttää proteiinien toimintojen tutkimisessa vaihtamalla joitakin fragmentteja satunnaisiin aminohapposekvensseihin tai havaitsemaan väärennettyjä aminohapposekvenssejä tai virheitä proteiineissa. Nämä tulokset edistävät S2SNet-sovelluksen käyttöä proteiinien rakenneanalyysin lisäksi myös massaspektroskopiassa, kliinisessä proteomikassa ja kuvantamisessa tai DNA:n/RNA:n rakenneanalyysissä.

**Tulos**

Tähtiverkon topologisiin indekseihin perustuvat luonnolliset/sattumanvaraiset proteiinien luokittelumallit

**Esimerkki 1.3575**

C-hepatiittiviruksen (HCV) infektion nykyinen vakiohoito koostuu kahdesta hoitomuodosta: interferonipohjaisesta ja interferonittomasta hoidosta. Ribaviriinin ja pegyloidun interferonin yhdistelmähoito on kallista, vain lievästi tehokasta ja siihen liittyy vakavia sivuvaikutuksia. Vuonna 2011 saatiin myyntilupa kahdelle suoravaikutteiselle viruslääkkeelle, bocepreviirille ja telapreviirille, jotka ovat parantaneet pysyvää virologista vastetta (SVR) vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa, mutta nämä interferonittomat hoidot ovat herkempiä HCV:n genotyypin 1 infektiolle. HCV:n vaihteleva luonne ja kehitettyjen inhibiittoreiden rajallinen määrä tähtäävät siten käytettävissä olevien lääkekohteiden repertuaarin laajentamiseen, mikä johtaa siihen, että viruskokoonpanoon kohdistetaan terapeuttisesti. (isolatek3a) ja HCV:n genotyyppi 4a (GT4) (isolateED43). Lisäksi suoritimme kvantitatiivisen rakenne-aktiivisuussuhde- ja dokkausvuorovaikutustutkimuksen. Lääke NB-DNJ muodosti eniten vetysidosvuorovaikutuksia molempien mallinnettujen p7-proteiinien kanssa, joilla oli korkea vuorovaikutusenergia, ja sen jälkeen BIT225. Flavonoidiseulonta osoitti, että epigallokatekiinigallaatilla (EGCG), nobiletiinilla ja kversetiinillä on enemmän sitoutumistapoja GT3:ssa kuin GT4:ssä. Näin ollen HCV:n ennustettu p7-proteiinimolekyyli GT3:sta ja GT4:stä tarjoaa yleisen väylän rakenteeseen perustuvien antiviraalisten yhdisteiden kohdentamiseen. Oletamme, että tässä seulassa tunnistetut viruksen p7:n estäjät voivat olla uusi tehokkaiden aineiden luokka, mutta lisävahvistus in vitro ja in vivo on välttämätöntä. Tämä rakenneohjattu lääkesuunnittelu sekä GT3:lle että GT4:lle voi johtaa lääkkeiden kaltaisten luonnonyhdisteiden tunnistamiseen, mikä vahvistaa p7:n uudeksi kohdekohteeksi HCV:n nopeasti lisääntyvällä aikakaudella. Genotyypin 3 ja 4 HCVp7-ionikanavan laskennallinen telakointitutkimus PLOS ONE |

**Tulos**

HCV-genotyypin 3 ja 4 p7-ionikanavan laskennallinen telakointitutkimus ja sen vuorovaikutus luonnollisten yhdisteiden kanssa

**Esimerkki 1.3576**

Taustaa: Hengitystieinfektiot voivat aiheuttaa merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta immuunipuutteisilla potilailla. Useimmissa laitoksissa rutiininomaisesti käytettävissä olevia tavanomaisia testejä rajoittavat havaittavien taudinaiheuttajien määrä, heikko herkkyys ja/tai pitkä käsittelyaika. Tavoitteet: Vertailla perinteisten rutiinitestien suorituskykyä suorilla fluoresoivilla vasta-ainemäärityksillä ja virusviljelyllä räätälöityyn TaqMan® array card (TAC) -reaaliaikaiseen PCR-menetelmään, joka kohdistuu 24 virukseen, 8 bakteeriin ja 2 sieneen samanaikaisesti. Tutkimuksen suunnittelu: Keräsimme 143 hengitystietutkimusnäytettä 120 oireilevalta immuunipuutteiselta potilaalta. Näytteille, joiden tavanomaiset ja TAC-tulokset olivat ristiriidassa, tehtiin lisävarmennustestejä. Tulokset: TAC-määrityksellä tunnistettiin viruspatogeeneja useammista näytteistä kuin tavanomaisella testauksella (77/143 vs. 27/143; McNemar P < 0,0001), vaikka TAC-tulokset viruksista, joita ei voitu havaita tavanomaisella testauksella, jätettiin analyysin ulkopuolelle (59/143 vs. 26/143; P < 0,0001). Lisäksi TAC-määrityksellä tunnistettiin 18 näytettä, joissa oli muita kuin viruspatogeeneja. Verifiointitestaus vahvisti positiiviset TAC-tulokset 50:lle 55 näytteestä, joiden osalta tavanomainen testaus oli negatiivinen. Kaksi kolmesta näytteestä, joiden tavanomainen testi oli positiivinen mutta TAC-tulos negatiivinen, vahvistettiin positiiviseksi. Virusperäisten taudinaiheuttajien yhteisinfektioiden osuus oli 5,6 prosenttia ja kokonaispatogeenien osuus 11,8 prosenttia. Päätelmät: Räätälöity TAC-testi johti hengitystievirusten tunnistamisen merkittävään lisääntymiseen. Tämä tutkimus tarjoaa käytännön arvioinnin TAC-määrityksen suorituskyvystä todellisessa elämässä väestössä, jossa virus- ja epätyypillisten patogeenien nopea ja tarkka diagnosointi on ratkaisevan tärkeää asianmukaisen kliinisen hoidon kannalta.

**Tulos**

Moniparametrisen räätälöidyn hengitysteiden TaqMan ® -matriisikortin kliininen arviointi verrattuna perinteisiin menetelmiin immuunipuutteisilla potilailla.

**Esimerkki 1.3577**

Erilaiset sairaudet lasten ikäryhmässä voivat näkyä rintakehän sisäisenä pyöristyneenä sameutena rintakehän röntgenkuvassa. Tämän kuva-artikkelin tarkoituksena on korostaa erityisesti pediatrisessa väestössä esiintyvän pyöreän keuhkokuumeen kuvantamisilmiötä. Lisäksi esitellään muita patologioita, joilla on samanlainen rintakehän röntgenkuvaus. Pyöreän keuhkokuumeen diagnoosi olisi tehtävä lapsille, joilla on tyypillinen kliininen oirekuva ja rintakehän röntgenkuvat, joissa on tyypilliset löydökset. Avainsanat Pyöreä keuhkokuume . Lapset . Jäljittelevät sairaudet . Rintakehän röntgenkuva Patofysiologia Pienet keuhkorakkulat, lähekkäin olevat septit ja alikehittyneet Kohnin huokoset ja Lambertin kanavat altistavat pienet lapset pyöreälle keuhkokuumeelle. Kohnin huokoset ovat aukkoja, jotka kehittyvät vierekkäisten keuhkorakkuloiden välille (interalveolaariset yhteydet). Lambertin kanavat ovat bronkoalveolaarisia kanavia, jotka koskevat terminaalisia keuhkoputkia, jotka avautuvat

**Tulos**

Pyöreän keuhkokuumeen ja sen jäljitelmien kuvantaminen lapsilla

**Esimerkki 1.3578**

Elämä yhdistää solukoneiston lisääntymisen geneettisen ohjelman monistamiseen. Molemmat prosessit liittyvät jonkinlaisen informaation ilmentymiseen. Ajan mittaan lisääntyminen voi lisätä koneen informaatiota. Osoitamme, että arvokkaan informaation kasautuminen on seurausta hajoamisprosesseista, joita tarvitaan, jotta uusille entiteeteille saadaan tilaa. Hajoamisjärjestelmät toimivat kuin Maxwellin demonit, jotka eivät käytä energiaa tilan tekemiseen sinänsä vaan estääkseen sen hajoamisen, jolla on joitakin toiminnallisia ominaisuuksia. Tämä lyhytnäköinen prosessi kerryttää tietoa, olipa sen lähde mikä tahansa, raksimaisesti. Seurauksena on, että horisontaalisella siirrolla ja viruksilla hankitut geenit pyrkivät säilymään kapeikoissa, joissa ne ovat toiminnallisia, mikä luo toistuvat olosuhteet sairauksien syntymiselle.

**Tulos**

Rokotustutkimuksen haaste: Elävät organismit vangitsevat tietoa

**Esimerkki 1.3579**

Taustaa: Helmikuussa 2006 Taiwanin kansanterveysverkkoon perustettiin säädettävä epidemiologinen tietojärjestelmä (AEIS), jonka tarkoituksena on helpottaa kansanterveyden toimintaa ja saada tartuntatautiepidemiat varhaisessa vaiheessa hallintaan. Menetelmä/pääasialliset tulokset: AEIS:n suorituskykyä vuosina 2006-2008 arvioitiin useiden vasteaikojen ja kansanterveysvaikutusten perusteella. Järjestelmän käyttöönoton jälkeen kokonaiskeston näennäinen lyheneminen johtui pääasiassa henkilöstön vastausajan lyhenemisestä ja uuden kyselylomakkeen laatimiseen tarvittavasta ajasta, joka oli henkilöstön ja järjestelmän välinen rajapinta; vastausaika laski ensimmäisten neljän kuukauden vaihtelevasta vaihteluvälistä (9,8-28,8 päivää) ,10 päivään seuraavina kuukausina ja pysyi alhaisena vuoteen 2008 asti (0,8861,52 päivää). Äskettäin ilmaantuneiden tartuntatautien PSI oli 2,6 henkilötyötuntia H5N1:n osalta vuonna 2007 ja 3,4 henkilötyötuntia chikungunyan osalta vuonna 2008, mikä on paljon parempi kuin SARSin osalta 1142,5 henkilötyötuntia vuonna 2003. Kunkin vihurirokkoepidemiaklusterin kesto arvioitiin kansanterveysvaikutuksena, ja se osoitti lyhenevää suuntausta (p = 0,019), joka oli samansuuntainen kuin PRT:n lyheneminen 64,8647,3 tunnista 25,2638,2 tuntiin klusteria kohti (p,0,0001). Johtopäätökset/merkitys: Taiwanin monitasoisen hallituksen apuna tartuntatautien valvonnassa käytetyn uuden AEIS-välineen ensimmäinen arviointi osoitti, että se oli integroitu hyvin olemassa olevaan kansanterveysinfrastruktuuriin. Se tarjosi joustavia välineitä ja tietokonealgoritmeja, joilla oli ystävällinen käyttöliittymä oikea-aikaista tiedonkeruuta, integrointia ja analysointia varten; tämän seurauksena se lyhensi tutkimuksia, täytti riittämättömän kokemuksen omaavan henkilöstön puutteet, loi tehokkaamman reagointivirran ja tunnisti oireettomat/leudot tapaukset varhaisessa vaiheessa, jotta leviäminen olisi mahdollisimman vähäistä. Jatkokehityksen myötä AEIS-järjestelmän odotetaan olevan hyödyllinen muiden sellaisten akuuttien kansanterveystapahtumien yhteydessä, jotka edellyttävät välitöntä organisoitua tiedonkeruuta ja kansanterveystoimia.

**Tulos**

Säädettävän epidemiologisen tietojärjestelmän arviointi

**Esimerkki 1.3580**

Laskennallisen proteiinisuunnittelun tärkeimpiä tavoitteita on sellaisten proteiinien järkevä suunnittelu, joilla on uudenlainen sitoutumispesifisyys ja lisääntynyt affiniteetti. Epitop-scaffoldit ovat uusi antigeenien luokka, joka on suunniteltu siirtämällä ennalta määritellyn rakenteen omaavia viruksen epitooppeja proteiinirakenteisiin tai rakentamalla proteiinirakenteet tällaisten epitooppien ympärille. Epitop-scaffoldit ovat kiinnostavia rokotekomponentteina, joilla pyritään saamaan aikaan neutraloivia vasta-aineita, jotka kohdistuvat tiettyyn epitooppiin. Tässä tutkimuksessa kehitimme uuden laskennallisen protokollan, MultiGraft Interface, jossa epitoopit siirretään, mutta myös suunnitellaan epitoopin ulkopuolisia telineen lisäominaisuuksia, joilla parannetaan vasta-aineen sitoutumispesifisyyttä ja mahdollisesti vaikutetaan herätettyjen vasta-aineiden spesifisyyteen. Käytimme MultiGraft Interface -menetelmää suunnitellaksemme uusia epitooppeja, jotka esittävät HIV-1:n neutraloivan vasta-aineen 2F5 tunnettua epitooppia ja jotka ovat vuorovaikutuksessa myös funktionaalisesti tärkeän CDR H3 -vasta-ainesilmukan kanssa. MultiGraft Interface tuotti epitooppi-kaavion, joka sitoi 2F5:n subnanomolaarisella affiniteetilla (K D = 400 pM) ja joka oli vuorovaikutuksessa vasta-aineen CDR H3 -silmukan kanssa laskennallisesti suunniteltujen kontaktien kautta. Tämän antigeenin luominen vaati huomattavia rakenteellisia muutoksia, sillä 2F5-epitooppi korvasi natiivissa telineessä olevan käärön ja 15 prosenttia natiivin telineen sekvenssistä muutettiin suunnitteluvaiheessa. Tämä epitooppi-teline on onnistunut esimerkki rationaalisesta proteiinirunkosuunnittelusta ja proteiini-proteiini-rajapinnan suunnittelusta, ja se voi osoittautua hyödylliseksi HIV-rokotteiden suunnittelussa. MultiGraft-rajapintaa voidaan yleisesti soveltaa sellaisten uusien sitoutumiskumppaneiden suunnitteluun, joilla on muutettu spesifisyys ja optimoitu affiniteetti. §

**Tulos**

HIV:n laajalti neutraloivan vasta-aineen 2F5 CDR H3-silmukan kanssa vuorovaikutuksessa olevien proteiiniantigeenien laskennallinen suunnittelu HHS Public Access

**Esimerkki 1.3581**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on taudinaiheuttaja, joka häiritsee vakavasti sikojen tuotantoa. Jatkuvista ponnisteluista huolimatta tauti on edelleen endeeminen, ja kuolleisuus ja sairastuvuus ovat suuria. PRRSV:n torjumiseksi tarvitaan uusia viruslääkkeitä. Griffitsiinillä, punalevälektiinillä, on voimakas antiviraalinen vaikutus useisiin ihmisen kuoriviruksiin, mutta tätä vaikutusta ei ole osoitettu PRRSV:hen. Tässä testasimme ensimmäisen kerran griffitsiinin in vitro -antiviraalista aktiivisuutta PRRSV:tä vastaan. Griffitsinillä oli voimakas sakkaridi-riippuvainen antiviraalinen vaikutus PRRSV:tä vastaan, todennäköisesti vuorovaikutuksen kautta PRRSV:n pinnalla olevien glykaanien kanssa, jotka häiritsivät viruksen pääsyä. Lisäksi paljastui, että griffitsiinin vaikutus PRRSV:hen liittyi viruksen adsorption estämiseen, eikä sillä ollut vaikutusta viruksen tunkeutumiseen. Lisäksi löydöksemme viittaavat siihen, että griffitsiini saattaa häiritä solujen välistä leviämistä viruksen leviämisen estämiseksi. Griffithsinin huomattava tehoprofiili tukee sen potentiaalista arvoa PRRSV:n viruslääkkeenä.

**Tulos**

Griffitsiini estää sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen aiheuttaman infektion in vitro.

**Esimerkki 1.3582**

Uusi SARS-CoV-2 (CoV) -koronavirus on aiheuttanut maailmanlaajuisen pandemian ja sitä seuranneet ei-lääkkeelliset interventiot viruksen leviämisen hillitsemiseksi. NPI-toimia pidetään kriittisinä, jotta voidaan ainakin viivyttää tartunnan saaneiden henkilöiden huippumäärää ja estää terveydenhuoltojärjestelmän ylikuormittuminen sairaaloissa tai teho-osastoilla hoidettavien potilaiden määrän vuoksi. On kuitenkin myös lisääntynyt huoli siitä, että käytössä olevat kansalliset vertailulääkkeet lisäisivät muiden sairauksien aiheuttamaa kuolleisuutta, itsemurhien määrää ja talouslaman riskiä, jonka seuraukset ovat ennalta arvaamattomia. Sen vuoksi on tärkeää arvioida, onko NPI:t tarpeellisia, ja seurata, miten viruksen leviämisen hillitseminen etenee. Käytimme tietoihin perustuvaa arviota viruksen leviämisen lisääntymisluvun kehityksestä Saksassa ja sen kaikissa osavaltioissa. Perustuen laajennettuun infektioepidemiamalliin, jonka parametreina käytettiin Robert Koch-instituutin tietoja ja vaihtoehtoisesti parametreja, jotka perustuvat CoV:n leviämisen alkuvaiheeseen Italian eri alueilla, havaitsimme johdonmukaisesti, että lisääntymisluku oli laskenut lähelle 1:tä kaikissa osavaltioissa. Käytimme viimeisintä lisääntymislukua lähtökohtana epidemian etenemisen simuloinnissa ja vaihdelimme lisääntymislukua jäljitellen joko NPI:iden vapautumista tai vahvistumista. Saksa on tällä hetkellä, 3. huhtikuuta 2020, lisääntymisluvun rajalinjalla väestön laajamittaista immunisointia tai viruksen hävittämistä koskevien skenaarioiden välillä. Suosittelemme vahvasti, että kaikki NPI:t pidetään voimassa, ja ehdotamme, että toimenpiteitä jopa tehostetaan, jotta voidaan nopeuttaa täydellisen hallinnan saavuttamista ja siten myös rajoittaa NPI:iden aiheuttamia sivullisia vahinkoja ajoissa. : medRxiv preprint 1 vrk, joskin vaihteluväli vaihtelee iästä riippuen välillä 0 -3 vrk (IQR). Sairaalahoidon aikana teho-osastolle pääsyyn kuluva aikaväli on todennäköisesti lyhyempi potilaiden ikääntyessä. Saksassa, jossa suurin osa raportoiduista infektioista on keski-ikäisten ryhmässä, oletamme mediaaniarvoksi 1/R7 ~ 2,5 päivää. Olemme vaihdelleet arvoa 1/R7 välillä 1 -3,5 päivää. R8:n käänteisluku kuvaa teho-osastolla ennen kotiutumista vietettyä aikaa. Tässä oletamme, että teho-osastolla toipuvat potilaat eivät vietä paljon aikaa yleissairaalahoidossa. 1/R8 riippuu oletettavasti myös iästä, sillä korkean riskin omaavilla henkilöillä, kuten iäkkäillä potilailla, on vaikeampi sairauskäyrä ja siten pidempi teho-osastohoito. WHO:n ja Kiinan yhteinen COVID-19-epidemiaa tutkiva operaatio (WHO-Kiina 2020) raportoi, että vakavasti sairaiden potilaiden sairaalahoidon kokonaiskesto voi olla noin 3-6 viikkoa. Tämä antaa meille vaihteluvälin mahdollisille arvoille, koska: . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville lisenssillä on kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Arvio epidemian lisääntymisluvun Rt kehittymisestä SARS-CoV-2 -koronavirustapauksia koskevien tietojen perusteella ja vaikutukset ennusteisiin perustuviin poliittisiin toimenpiteisiin.

**Esimerkki 1.3583**

Molekyylitekniikat ovat mahdollistaneet merkittävän edistyksen hengitystieinfektioiden laboratoriodiagnostiikan nopeudessa ja herkkyydessä. Vaikka polymeraasiketjureaktio on yleisimmin käytetty menetelmä, käytettävissä on useita muitakin menetelmiä, joita voidaan soveltaa useisiin mikrobipatogeeneihin. Tämän katsauksen tarkoituksena ei ole olla kattava hengitystieinfektioiden nopeaa diagnostiikkaa käsittelevä tutkielma. On olemassa useita erinomaisia oppikirjoja, jotka käsittelevät alaa yksityiskohtaisesti 1,2 . Sen sijaan tässä keskitytään viimeaikaisiin ja tuleviin suuntauksiin. Laboratoriodiagnoosi on olennaisen tärkeää valtaosassa kliinisiä tiloja, jotka edellyttävät erityistä hoitoa. On esimerkiksi harhaluulo, että streptokokki-faryngiitti voidaan luotettavasti erottaa kliinisin perustein yksittäisen potilaan virusperäisestä nielutulehduksesta. Todennäköisyysarvioita voidaan tehdä (esimerkiksi tavallisilla flunssaoireilla on 80 prosentin negatiivinen ennustearvo bakteeriperäisen nielutulehduksen diagnoosille), mutta varmistus saadaan vasta laboratoriotutkimuksen jälkeen. Suurin osa viime vuosikymmenen diagnostisista edistysaskelista on keskittynyt havaitsemistekniikoihin. Ei kuitenkaan pidä unohtaa, että näytteenoton riittämättömyys on tärkein syy siihen, että etiologiaa ei pystytä tunnistamaan. On hyvin tiedossa, että useimpien hengitystievirusten osalta näytteen laboratorioon kuljettamisen viivästyminen on yleensä tärkein tekijä sekä prosessin hitauteen että diagnoosin tekemättä jäämiseen. Lähellä potilasta tehtävissä testeissä on onnistuttu jonkin verran. Tämä on yleisesti ottaen tehnyt hengitystievirusinfektioiden diagnosoinnista luotettavampaa ja nopeampaa. Se on ollut erityisen hyödyllistä, kun on voitu erottaa toisistaan hengitystiesynkyyti-virustapaukset, jotka saattavat tarvita sairaalahoitoa, ja muut hengitystieinfektioiden virustapaukset. Toinen tärkeä näkökohta on käytetty näytetyyppi. Alempien hengitysteiden bakteeri-infektioissa yskökset ovat kultainen vakionäyte, mutta näytteen laatu on avainasemassa, koska suun ja ruoansulatuskanavan eritteet voivat kontaminoida sitä. Ihannetapauksessa näytteessä tulisi olla alle 10 levyepiteelisolua ja yli 25 leukosyyttiä matalalla teholla (x100).

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet hengitystieinfektioiden nopeassa diagnosoinnissa

**Esimerkki 1.3584**

Käsi-, suu- ja sorkkatauti (HFMD) on tärkeä kansanterveysongelma, joka on ilmennyt viime vuosina. HFMD tarttuu pääasiassa alle seitsemänvuotiaisiin lapsiin ja aiheuttaa toisinaan vakavia tauteja aikuisille. Enteroviruksista enterovirus 71 (EV71) ja coxsackievirus 16 (CA16) ovat HFMD:n tärkeimmät aiheuttajat. Lisäksi adenovirus kiertää yhdessä enterovirusten kanssa, ja siitä on joissakin tapauksissa tullut mahdollinen HFMD:n patogeeninen lisätekijä. Tässä tutkimuksessa olemme tutkineet aikuisten neutraloivia vasta-ainevasta-aineita sekä enterovirusta että adenovirusta vastaan, jotta voisimme selvittää näiden virusten esiintyvyyssuuntauksia ja ihmisten suojaavan immuniteetin luonnetta näitä virusinfektioita vastaan. Kiinan 21 maakunnasta ja kaupungista peräisin olevien 391 terveen aikuisen seerumit testattiin vasta-aineiden esiintymisen varalta EV71:tä, CA16:ta, ihmisen adenoviruksen serotyyppiä 5 (AdHu5) ja simpanssin adenoviruksen pan7:ää (AdC7) vastaan neutralisaatiotesteillä. Väestössä todettiin korkea EV71:n, CA16:n ja AdHu5:n seroprevalenssiluku (85,7 %, 58,8 % ja 74,2 %). Näiden kolmen viruksen seropositiivisuusaste oli 39,4 % (154 virusta 391:stä), ja neutraloivien vasta-aineiden mediaanitiitterit olivat 80, 40 ja 640. EV71:n neutraloivien vasta-aineiden tiitterin todettiin korreloivan CA16:n ja AdHu5:n vasta-aineiden kanssa. AdC7:n todettiin olevan harvinainen adenovirusserotyyppi ihmisväestössä, ja sen seropositiivisuusaste oli 11,8 prosenttia, mikä viittaa siihen, että se voisi olla hyvä valinta rokotteen kantajaksi, jota voitaisiin käyttää rokotteen kehittämisessä.

**Tulos**

Neutraloivat vasta-ainevasteet enterovirukselle ja adenovirukselle terveillä aikuisilla Kiinassa.

**Esimerkki 1.3585**

Julkisesti saatavilla olevien sekvenssitietojen viimeaikainen kasvu on tuonut uusia mahdollisuuksia mikrobien evoluution ja leviämisen tutkimiseen. Koska sekvenssien kertymisvauhti on yleensä nopeampi kuin proteiinien toimintaa ja yksittäisten aminohappojen roolia koskevien kokeellisten tutkimusten vauhti, tilastolliset välineet proteiinien monimuotoisuuden merkityksellisten mallien tunnistamiseksi ovat välttämättömiä. Nopeasti kehittyvien mikro-organismien suuria sekvenssikohdistuksia on erityisen haastavaa analysoida fylogenetiikan ja monimuuttujaisen tilastotieteen standardityökaluilla, koska biologisesti merkitykselliset funktionaaliset signaalit peittyvät helposti neutraalin vaihtelun ja kohinan alle. Tämän tarpeen täyttämiseksi esitellään uusi laskentamenetelmä, joka on helppo suorittaa rinnakkain klusteriympäristössä ja joka pystyy käsittelemään tuhansia sekvenssejä käyttäjän vähäisellä subjektiivisella panoksella. Tällaisen koneoppimisen hyödyllisyys osoitetaan soveltamalla sitä lähes 5000:een influenssa A/H3N2:n hemagglutiniinisekvenssiin. Antigeeninen ja 3D-rakennekartoitus osoittavat, että menetelmän avulla voidaan palauttaa antigeenisessä fenotyypissä vuosien 1968 ja 2013 välillä tapahtuneet suurimmat hyppäykset ja tunnistaa näihin muutoksiin liittyvät aminohapot. Menetelmän odotetaan olevan hyödyllinen väline proteiinien evoluution mallien paljastamiseen.

**Tulos**

K-Pax2: klusterin määrittelevien aminohappopositioiden bayesiläinen tunnistaminen suurista sekvenssitietoaineistoista.

**Esimerkki 1.3586**

Viime vuonna tuli kuluneeksi 40 vuotta Mendelian Inheritance in Man (MIM) -teoksen ensimmäisen painetun painoksen julkaisemisesta. 1 Tämä tuntuu sopivalta ajankohdalta tarkastella sen alkuperää, kehitystä ja nykytilaa, mukaan lukien ja erityisesti sen verkkoversion OMIM:n (Online Mendelian Inheritance in Man) tilannetta. Tämä on samalla tilaisuus tarkastella lyhyesti lääketieteellisen genetiikan ja genomiikan tärkeän osa-alueen nopeaa kehitystä, jota MIM/OMIM-julkaisussa on kuvattu näiden 40 vuoden aikana, ja pohtia OMIM:n tulevia haasteita. MIM 1,2 on kattava tietokanta ihmisen geeneistä ja geneettisistä häiriöistä. Se koostuu geenien ja geneettisten fenotyyppien, erityisesti häiriöiden, kokoteksteistä, ja siitä on hyötyä opiskelijoille, tutkijoille ja kliinikoille. Se aloitettiin 1960-luvun alussa autosomaalisesti dominoivien, autosomaalisesti resessiivisten ja X-sidonnaisten fenotyyppien luetteloista koostuvana kolmiosaisena luettelona. Sitä on ylläpidetty sähköisenä tiedostona vuodesta 1964 lähtien, ja siitä on julkaistu 12 painettua painosta ( kuva 1), joista ensimmäinen vuonna 1966 ja viimeisin (kolmena niteenä) vuonna 1998. (MIM:n eri painoksia on käännetty venäjäksi [1976], espanjaksi [1976] ja mandariinikiinaksi [1996]; ks. kuva 2.).

**Tulos**

PERSPECTIVES IN HUMAN GENETICS Mendelian Inheritance in Man and Its Online Version, OMIM Origins and Evolution of the Structure and Organization and Content of MIM/OMIM (Mendelin periytyminen ihmisessä ja sen verkkoversio, OMIM).

**Esimerkki 1.3587**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on jatkuvasti aiheuttanut uhan kansanterveydelle maailmanlaajuisesti, mutta tällä hetkellä ei ole saatavilla terapeuttisia lääkkeitä tai rokotteita MERS-CoV-infektion ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi. Tunnistimme aiemmin fuusion estävän peptidin (HR2P-M2), joka kohdistuu MERS-CoV:n S2-proteiinin HR1-domeeniin, ja erittäin voimakkaan neutraloivan monoklonaalisen vasta-aineen (m336), joka on spesifinen S1-piikkiproteiinin reseptoria sitovalle domainille (RBD). M336:n tehon todettiin kuitenkin olevan heikentynyt MERS-CoV-kantoja vastaan, joissa on RBD-mutaatioita, ja HR2P-M2:n teho oli heikko, mikä rajoittaa kummankin kliinistä käyttöä, kun niitä annetaan erikseen. Tässä raportoidaan kuitenkin, että m336:n ja HR2P-M2:n yhdistelmällä oli voimakas synergismi MERS-CoV:n S-proteiinin välittämän solu-solufuusion ja MERS-CoV-pseudovirusten infektion estämisessä RBD-mutaatioiden kanssa tai ilman niitä, mikä johti viruksenvastaisen aktiivisuuden tehostumiseen toisin kuin jompikumpi yksinään. Näin ollen tätä yhdistelmästrategiaa voitaisiin käyttää klinikoilla MERS-CoV-tartunnan saaneiden potilaiden kiireelliseen hoitoon. Virukset 2019, 11, 31 2 of 12 virus- ja solukalvojen välillä sen HR1- ja HR2-domeenien välisen vuorovaikutuksen kautta ja viruksen geneettisen materiaalin pääsy isäntäsoluun [5] [6] [7] [8] . Näin ollen sekä S1-alayksikön RBD että S2-alayksikön HR1-domeeni voivat toimia tärkeinä kohteina kehitettäessä viruslääkkeitä MERS-CoV-infektiota vastaan. Tunnistimme hiljattain MERS-CoV:n S-proteiinin S2-alayksikön HR2-domeenista johdetun peptidin, jota nimitettiin HR2P:ksi ja joka saattoi olla vuorovaikutuksessa S-proteiinin S2-alayksikön HR1-domeenin kanssa muodostaakseen kuuden kierteisen nipun (6-HB) kompleksin ja estääkseen virusfuusion ja -replikaation IC 50 s:n ollessa välillä 0,6-1 µM [5]. Kun HR2P:ssä korvattiin i-i+4-asemissa olevat aminohappojäännökset negatiivisesti varautuneella aminohapolla (esim. E) ja positiivisesti varautuneella aminohapolla (esim. K) intramolekulaaristen suolasiltojen aikaansaamiseksi, tuloksena saatu peptidi HR2P-M2 paransi liukoisuutta, stabiilisuutta ja MERS-CoV:n vastaista aktiivisuutta [5, 9]. Sen teho ei kuitenkaan ole vielä riittävän vahva kliiniseen kehitykseen. Seulomalla erittäin laajaa fageilla esiteltyä vasta-ainekirjastoa Fab-kirjastoa Ying et al. tunnistivat ihmisen neutraloivan monoklonaalisen vasta-aineen (hmAb), m336, joka on spesifinen S-proteiini S1-alayksikön RBD:lle. Sillä oli erittäin voimakas neutraloiva aktiivisuus MERS-CoV-infektiota vastaan sekä in vitro että in vivo [10] [11] [12] [13] . Röntgenkristallografia on osoittanut, että MERS-CoV:n S-proteiinin m336:n sitoutumisepitooppi on lähes täysin päällekkäinen DPP4:n sitoutumiskohdan kanssa [14] . M336:n tulevaa kliinistä käyttöä saattaa kuitenkin rajoittaa sen kyvyttömyys neutraloida MERS-CoV-kantoja, joilla on mutaatioita RBD:ssä, kuten hiiren neutralisoivalla mAb:llä Mersmab1:llä on samanlainen heikkous [15, 16] . Tässä tutkimuksessa vertasimme pseudotyypillisen MERS-CoV-villiintyneen kannan herkkyyttä sellaisten kantojen herkkyyteen, joissa oli keskeisiä mutaatioita, mukaan lukien D509G, D510G, Q522H ja I529T, joita havaittiin joidenkin eri alueilta ja eri aikoina eristettyjen MERS-CoV-kantojen RBD:ssä MERS-epidemian puhkeamisen aikana vuosina 2012-2015 [17, 18] . Havaitsimme, että nämä kannat, joissa oli mutaatioita RBD:ssä, olivat huomattavasti vähemmän herkkiä kuin villityypin kanta m336:n neutraloivalle aktiivisuudelle, kun taas pseudovirukset, joissa oli mutaatioita tai joissa ei ollut mutaatioita, osoittivat samanlaista herkkyyttä HR2P-M2:n fuusiota estävälle aktiivisuudelle. Mielenkiintoista oli, että kun m336 yhdistettiin HR2P-M2:een, syntyi voimakas synergismi MERS-CoV S:n välittämää solu-solufuusiota ja pseudotyyppisten MERS-CoV-kantojen, joissa on tai ei ole RBD-mutaatioita, aiheuttamaa infektiota vastaan, mikä viittaa siihen, että tätä yhdistelmähoitoa voitaisiin kehittää edelleen kliiniseen käyttöön sellaisten potilaiden hoitamiseksi, jotka ovat saaneet tartunnan MERS-CoV-kannoista, joissa on tai ei ole RBD-mutaatioita.

**Tulos**

MERS-CoV:n S2-proteiinin HR1-domeeniin kohdistuvan fuusioinhibitorisen peptidin ja S1-proteiinin reseptoria sitovalle domeenille (RBD) spesifisen neutraloivan vasta-aineen yhdistäminen osoitti voimakasta synergismiä pseudotyyppistä MERS-CoV:tä vastaan, jolla on tai ei ole RBD-mutaatioita.

**Esimerkki 1.3588**

Taustaa. H5N1-viruksen taudinpurkausten lisääntyessä maailmanlaajuisesti on herännyt huoli siitä, että virus voi päästä kaupallisille siipikarjatiloille, mistä voi olla vakavia taloudellisia seurauksia. Menetelmä/pääasialliset tulokset. Analysoimme tietoja neljästä viimeaikaisesta kaupallisessa siipikarjassa esiintyneestä korkeapatogeenisen lintuinfluenssan (HPAI) taudinpurkauksesta arvioidaksemme HPAI:n lisääntymislukua tilalta tilalle. Lisääntymisluku on keskeinen mittari HPAI:n tarttuvuudelle tilatasolla, koska sen avulla voidaan arvioida torjuntatoimenpiteiden tehokkuutta. Näissä taudinpurkauksissa keskimääräinen tilalta tilalle lisääntymisluku ennen valvontaa vaihteli 1,1:stä 2,4:ään, ja suurin tilakohtainen lisääntymisluku oli 2,2:sta 3,2:een. Tehostettu bioturvallisuus, siirtorajoitukset ja tartunnan saaneiden tilojen nopea eristäminen kaikissa neljässä taudinpurkauksessa pienensivät lisääntymislukua huomattavasti, mutta se pysyi lähellä kynnysarvoa 1, joka on tarpeen taudin hävittämisen varmistamiseksi. Päätelmät/merkitys. Tuloksemme osoittavat, että lintuinfluenssan taudinpurkauksen erityistilanteesta riippuen nykyiset torjuntatoimet eivät välttämättä riitä taudin hävittämiseen, minkä vuoksi taudinpurkausta on seurattava tarkasti. Menetelmä, jota käytimme lisääntymismäärän arvioimiseksi, on yksinkertainen toteuttaa ja sitä voidaan käyttää reaaliaikaisesti. Siksi se voi olla hyödyllinen väline poliittisten päätösten tiedottamisessa.

**Tulos**

Korkeapatogeenisen lintuinfluenssan tarttuvuus kaupallisessa siipikarjassa teollisuusmaissa.

**Esimerkki 1.3589**

Geeniekspressiotutkimukset edellyttävät asianmukaisia normalisointimenetelmiä vertailugeenien asianmukaista arviointia varten. Tähän mennessä ei ole raportoitu kovinkaan monista tutkimuksista, jotka koskevat sopivien vertailugeenien tunnistamista puhvelilla. Tässä tutkimuksessa määritettiin sopivien referenssigeenien paneeli lämpöstressin alaisille puhvelin rintaepiteelisoluille (MEC). Lyhyesti sanottuna puhvelin rintarauhasesta peräisin oleva MEC-viljelmä altistettiin 42 ∘ C:lle tunnin ajan ja sen jälkeen sen annettiin toipua 37 ∘ C:ssa eri aikavälien ajan (30 metristä 48 tuntiin). Kolmea eri algoritmia, geNorm-, NormFinder- ja BestKeeper-ohjelmistoja, käytettiin 16 potentiaalisen, eri funktionaalisiin luokkiin kuuluvan referenssigeenin vakauden arviointiin. Tietojemme mukaan RPL4-, EEF1A1- ja RPS23-geenit olivat sopivimmat referenssigeenit, joita voitiin käyttää qPCR-datan normalisointiin lämpöstressissä olevissa puhvelin MEC-geeneissä.

**Tulos**

Sopivien referenssigeenien tunnistaminen qRT-PCR-analyysiä varten jokipuhvelien (Bubalus bubalis) lämpöstressissä olevien rintaepiteelisolujen qRT-PCR-analyysiä varten

**Esimerkki 1.3590**

Kawasakin tauti (KD) on akuutti kuumeinen lapsuuden tulehdussairaus, johon liittyy sepelvaltimoiden poikkeavuuksia. Taudin uskotaan johtuvan geneettisesti alttiiden yksilöiden poikkeavasta tulehdusreaktiosta infektioon. KD:hen liittyy endoteelisoluvaurio, joka on seurausta T-solujen aktivoitumisesta ja erilaisten proinflammatoristen sytokiinien sytotoksisista vaikutuksista. Suonensisäinen immunoglobuliini-infuusio (IVIG) ja aspiriini ovat akuutin KD:n vakiohoito. Kuitenkin 10-20 prosenttia potilaista on resistenttejä IVIG-hoidolle, ja heillä on suurempi riski sepelvaltimovaskuliittiin. Toisen IVIG-infuusion, kortikosteroidien, kalsineuriinin estäjien, interleukiini-1-antagonistien ja kasvainnaekroositekijän vasta-aineiden suhteellinen merkitys on edelleen epävarma. Tässä katsauksessa tuomme esiin KD:n altistavia tekijöitä, patogeneesiä ja terapeuttisia toimenpiteitä, erityisesti uusia hoitomuotoja IVIG-resistenttejä potilaita varten. Katsaukset POST SCREEN

**Tulos**

Kawasakin taudin altistavat tekijät, patogeneesi ja terapeuttinen interventio

**Esimerkki 1.3591**

Simulointikehys in vitro -virusinfektiodynamiikan tutkimiseen Bankhead, A.; Mancini, E.; Sims, A.C.; Baric, R.S.; McWeeney, S.; Sloot, P.M.A. Virusinfektio on monimutkainen biologinen ilmiö, josta in vitro -kokeet tarjoavat ainutlaatuisen tiiviin näkymän, jossa tiedot saadaan usein yhdestä solupopulaatiosta kontrolloiduissa ympäristöolosuhteissa. Tietojen tulkintaa ja viruksen dynamiikan todellista ymmärtämistä vaikeuttaa kuitenkin edelleen erilaisten toisiinsa kietoutuneiden tila- ja aikaprosessien monimutkaisuus. Tässä asiakirjassa esitellään työkalu, jolla voidaan ratkaista nämä ongelmat: soluautomaattimalli, joka kuvaa in vitro -virusinfektioiden kriittisiä näkökohtia ottaen huomioon viruksen leviämisen spatiaaliset ominaisuudet viljelykuopassa. Mallin tavoitteena on ymmärtää SARS-CoV-infektion dynamiikan keskeisiä mekanismeja ensimmäisten 24 tunnin aikana tartunnan jälkeen. Tarkastelemme mallia latinalaisen hyperkuution herkkyysanalyysin avulla selvittääksemme, mitkä mekanismit ovat kriittisiä isäntäsolujen havaitun infektion ja mitattujen viruspartikkelien vapautumisen kannalta.

**Tulos**

UvA-DARE (Digital Academic Repository) Linkki julkaisuun Creative Commons -lisenssi (ks. https://creativecommons.org/use-remix/cc-licenses): CC BY-NC-ND Julkaistun version viittaus (APA): Simulaatiokehys in vitro -virusinfektiodynamiikan tutkimiseksi.

**Esimerkki 1.3592**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on aiheuttanut tartuntoja, joista osa on tarttunut sairaaloissa, tartunta-alueilla sen jälkeen, kun se ilmaantui vuonna 2012. Vaikka virus ei ole ihmisten keskuudessa pandemia, se on suuri uhka kansanterveydelle zoonoottisen alkuperänsä vuoksi. Näin ollen tarvitaan kiireellisesti sekä ennaltaehkäiseviä että terapeuttisia vastatoimia. Tässä tutkimuksessa löysimme paneelin neutraloivia monoklonaalisia vasta-aineita (mAb) MERS-CoV:tä vastaan, jotka kohdistuivat useille alueille viruksen piikkiproteiinissa (S). Niiden mAb:ien lisäksi, joiden neutraloivat epitoopit sijaitsevat reseptoria sitovalla alueella, yksi mAb, 5F9, joka sitoutuu MERS-CoV:n S1-alayksikön N-terminaaliseen domeeniin (NTD), osoitti tehokasta neutraloivaa aktiivisuutta villityyppistä MERS-CoV-kantaa EMC/2012 vastaan, ja sen puoliksi maksimaalinen inhiboiva pitoisuus oli 0,2 μg/ml. Päättelimme, että MERS-CoV:n uusi neutralisoiva epitooppi sijaitsee myös S-proteiinin NTD:ssä, mikä osoittaa, että NTD saattaa olla tärkeä viruksen infektioprosessin aikana. Löydöksillämme on merkittäviä vaikutuksia rokotteen suunnittelun jatkamiseen sekä MERS-CoV-infektiota ehkäisevien ja terapeuttisten monoklonaalisten immunoterapioiden kehittämiseen.

**Tulos**

Emerging Microbes & Infections (2017) 6, e37.

**Esimerkki 1.3593**

Ihanteellisen kliinisen diagnostiikkajärjestelmän pitäisi tuottaa nopeita, herkkiä, spesifisiä ja toistettavia tuloksia ja samalla minimoida erikoistuneiden laboratoriotilojen ja ammattitaitoisten teknikkojen vaatimukset. Kuvaamme integroidun diagnostisen alustan, ''FilmArray'', joka automatisoi täysin useiden organismien havaitsemisen ja tunnistamisen yhdestä näytteestä noin tunnissa. Käsittelemättömälle biologiselle/kliiniselle näytteelle tehdään nukleiinihappopuhdistus, käänteinen transkriptio, korkealuokkainen pesäkkeinen multipleksinen polymeraasiketjureaktio ja amplikonien sulakäyräanalyysi. Biokemialliset reaktiot on suljettu kertakäyttöiseen pussiin, mikä minimoi PCR-kontaminaatioriskin. FilmArray-menetelmällä voidaan havaita kerralla yli 100 eri nukleiinihappokohdetta. Näiden ominaisuuksien ansiosta järjestelmä soveltuu hyvin tartunnanaiheuttajien molekyylitunnistukseen. FilmArray-teknologia validoitiin kehittämällä määrityspaneeli, jolla pystytään tunnistamaan 21 yleistä virus- ja bakteeriperäistä hengitystiepatogeeniä. Järjestelmän alustavat testit, joissa käytettiin sekä viljeltyjä organismeja että lapsilta saatuja kliinisiä nenäimuja, osoittivat analyyttisen ja kliinisen herkkyyden ja spesifisyyden olevan verrattavissa olemassa oleviin diagnostisiin menetelmiin. Osoitamme, että taudinaiheuttajien automaattinen tunnistaminen niitä vastaavien kohdeamplikonien perusteella voidaan toteuttaa analysoimalla amplikonin DNA:n sulamiskäyrää.

**Tulos**

FilmArray, automatisoitu pesäkkäinen multipleksi-PCR-järjestelmä monipatogeenisten taudinaiheuttajien havaitsemiseen: Automated Nested Multiplex PCR System for Multi-Pathogen Detection: Development and Application to Respiratory Tract Infection an Automated Nested Multiplex PCR System for Multi-Pathogen Detection: Development and Application to

**Esimerkki 1.3594**

Glykoproteiini gp210 sijaitsee "huokoskalvolla", joka on ydinkuoren erikoistunut alue, johon ydinhuokoskompleksi (NPC) on ankkuroitunut. gp210 sisältää suuren sisäkkäisen domeenin, yhden transmembraanisen segmentin (TM) ja 58 aminohappojäämää sisältävän COOH-terminaalisen sytoplasmisen hännän (CT) ). Löytääksemme gp210:n huokoskalvoon lajittumisen määrääviä tekijöitä konstruoimme erilaisia cDNA:ita, jotka koodaavat villityyppistä, mutanttista ja kimeeristä gp210:tä, ja seurasimme ekspressoidun proteiinin lokalisaatiota 3T3-soluissa immunofluoresenssimikros-9 The Rockefeller University Press,

**Tulos**

EMBO (Eur

**Esimerkki 1.3595**

Mycobacterium tuberculosis -bakteerin aiheuttama infektio on edelleen merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy kaikkialla maailmassa. Koska ainoan saatavilla olevan tuberkuloosirokotteen, Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérinin (BCG), teho ei ole paras mahdollinen, uusien tuberkuloosirokotteiden kehittämiselle on suuri tarve. Koska tuberkuloosi on ilmateitse tarttuva tauti, intranasaalinen rokotusreitti voisi olla parempi vaihtoehto. Eläviä influenssavirusrokotteita voitaisiin pitää mahdollisina vektoreina limakalvoimmunisaatiossa erilaisia virus- tai bakteeripatogeeneja, myös M. tuberculosis -tautia vastaan. Tuotimme useita heikennettyjen rekombinantti-influenssa A -virusten alatyyppejä, jotka ilmentävät M. tuberculosis -bakteerin 6 kDa:n varhaista sekretorista antigeenistä kohdeproteiinia (ESAT-6) NS1-lukukehyksestä. Pystyimme osoittamaan influenssaviruksen NS-vektoreiden tehon M. tuberculosille spesifisen Th1-immuunivasteen indusoimisessa hiirissä. Lisäksi hiirten ja marsujen intranasaalinen immunisointi tällaisilla vektoreilla sai aikaan samanlaisen suojan mykobakteerihaastetta vastaan kuin BCG-rokotus.

**Tulos**

Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 -proteiinia ilmentävät influenssaviruksen NS-vektorit aiheuttavat CD4 ϩ Th1-immuunivasteen ja suojaavat eläimiä tuberkuloosin aiheuttamalta haasteelta Ladattu osoitteesta

**Esimerkki 1.3596**

Virusinfektio indusoi synnynnäistä immuniteettia ja apoptoosia. Apoptoosi on tehokas keino uhrata viruksen saastuttamat isäntäsolut ja siten rajoittaa taudinaiheuttajien leviämistä. Tämän prosessin taustalla olevat mekanismit tunnetaan kuitenkin vielä huonosti. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että mitokondriaalinen antiviraalinen signaaliproteiini (MAVS/VISA/Cardif/IPS-1) on kriittinen SeV:n (Sendai-virus) aiheuttaman apoptoosin kannalta. MAVS aktivoi spesifisesti c-Jun N-terminaalista kinaasi 2:ta (JNK2) mutta ei muita MAP-kinaaseja. Jnk22/2-solut, mutta eivät Jnk12/2-solut, eivät kykene käynnistämään viruksen aiheuttamaa apoptoosia, eikä SeV myöskään käynnistä apoptoosia MAPK-kinaasi 7:n (MKK7) knockout-soluissa (Mkk72/2). Mekanistisesti MAVS rekrytoi MKK7:n mitokondrioihin 3D-domeeninsa kautta, joka sen jälkeen fosforyloi JNK2:n ja aktivoi siten apoptoosireitin. Jnk22/2-hiirillä, mutta ei Jnk12/2-hiirillä, esiintyy merkittävää tulehdusvauriota keuhkoissa ja maksassa virushaasteen jälkeen. Yhteenvetona olemme tunnistaneet uuden signaalireitin, johon liittyy MAVS-MKK7-JNK2, joka välittää viruksen aiheuttamaa apoptoosia ja korostaa mitokondrioiden ulomman kalvon välttämätöntä roolia isännän puolustautumisessa.

**Tulos**

MAVS-MKK7-JNK2 määrittelee uuden apoptoottisen signaalireitin virusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.3597**

Taustaa: Tämä lisää sellaisten sairauksien riskiä, jotka voivat johtaa sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. SARS on uhka, joka on samanlainen kuin MERS-virus, mutta liitännäissairaudet ovat keskeinen näkökohta, joka korostaa niiden erilaisia vaikutuksia. Eräs brittiläinen lääkäri sanoo: "Mieluummin HIV kuin diabetes", koska diabetesta sairastavien elinajanodote on alhaisempi kuin HIV-potilaiden. HIV:llä on kuitenkin liitännäisvaikutus diabetekseen. Tulokset: Esitämme kvantitatiivisen kehyksen, jonka avulla voidaan vertailla ja tutkia sairauksien samanaikaista sairastuvuutta. Olemme rakentaneet OMIM-tietokantaan ja tunnistamiimme merkittäviin geeneihin perustuvan komorbiditeettisuhteiden verkoston käyttämällä naapuruuspohjaista vertailuanalyysiä ja topologisia menetelmiä. Sen jälkeen tutkimme geeniekspressio-, PPI- ja signalointipolkuja koskevien tietojen perusteella näiden kahden infektiopatologian ja muiden seitsemän sairauden (sydämen vajaatoiminta, munuaissairaus, rintasyöpä, hermoston rappeutumissairaudet, luusairaudet, tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes) komorbiditeettiyhteyksiä. Fenotyyppistä yhteyttä mitataan laskemalla sekä suhteellinen riski kahden sairausparin komorbiditeettisuuntauksen määrällisenä mittarina että φ-korrelaatio komorbiditeettiyhteyksien kestävyyden mittaamiseksi. Geeniekspressioprofiilien erilainen profilointi viittaa vahvasti siihen, että SARSiin sairastuneiden potilaiden reaktio näyttää olevan pääasiassa synnynnäinen tulehdusreaktio, ja se säätelee tilastollisesti epäsäännöllisesti suurta määrää geenejä, reittejä ja PPI-alaverkostoja eri patologioissa, kuten kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa (21 geeniä), rintasyövässä (16 geeniä) ja luusairauksissa (11 geeniä). HIV-1 aiheuttaa liitännäissairauksia monien muiden sairauksien kanssa, ja se korreloi erityisen voimakkaasti neurologisten, syöpä-, aineenvaihdunta- ja immunologisten sairauksien kanssa. Samanlainen liitännäissairauksien riski on havaittu kliinisistä tiedoista. Lisäksi SARS- ja HIV-infektiot häiritsevät 4 geeniä (ANXA3, GNS, HIST1H1C, RASA3) ja 3 geeniä (HBA1, TFRC, GHITM), jotka vaikuttavat ikääntymisprosessiin. On huomattava, että HIV ja SARS säätelivät samalla tavalla 11 geeniä ja 3 polkua. SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n välillä on vain 4 merkittävästi väärin säädeltyä geeniä, mukaan luettuna NFKBIA, joka on keskeinen immuunireagoinnin säätelijä, joka vaikuttaa alttiuteen infektio- ja tulehdussairauksille. Menetelmämme tarjoaa kypsän tilaisuuden käyttää tietoon perustuvia lähestymistapoja nykyisten sairausmekanismeja koskevien tietojemme lisäämiseksi ja tautien liitännäissairauksien ennustamiseksi kvantitatiivisella tavalla.

**Tulos**

Verkostopohjainen analyysi liitännäissairauksien riskistä infektion aikana: SARS- ja HIV-tapaustutkimukset

**Esimerkki 1.3598**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus on tarttuva hengitysteiden taudinaiheuttaja, joka tarttuu läheisessä kosketuksessa tartunnan saaneen henkilön kanssa. Taudinaiheuttaja on tarttunut ensin eläimistä ihmisiin ja sitten ihmisistä ihmisiin perheissä ja terveydenhuollon laitoksissa. Tämä tutkimus perustuu Saudi-Arabian kuningaskunnassa kesäkuun 2012 ja heinäkuun 2015 välisenä aikana puhjenneen Lähi-idän hengitystieoireyhtymäkoronaviruksen takautuvaan analyysiin. Tutkimuksessa käytettiin geoadditiivista muuttujamallia binäärisille tuloksille, jotta sekä yksilötason riskitekijät että alueellinen vaihtelu voitiin ottaa huomioon täysin Bayesin lähestymistavan avulla. Vahvistetuista 959 tapauksesta 642 (67 %) oli miehiä ja 317 (33 %) oli kuollut. Kolmesataa kuusikymmentäneljä (38 %) tapausta esiintyi Ar Riyadin maakunnassa ja 325 (34 %) tapausta Makkassa. Henkilöillä, joilla oli jokin liitännäissairaus, oli huomattavasti suurempi todennäköisyys kuolla MERS-CoV:hen verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut liitännäissairauksia [Odds ratio (OR) = 2,071; 95 prosentin luottamusväli (CI): 1,307, 3,263]. Terveydenhuollon työntekijöillä oli huomattavasti pienempi todennäköisyys kuolla tautiin kuin muilla kuin terveydenhuollon työntekijöillä [OR = 0,372, 95 % CI: 0,151, 0,827]. Potilaat, joilla oli kuolemaan johtanutta kliinistä kokemusta, ja potilaat, joilla oli kliinistä ja subkliinistä kokemusta, kuolivat tautiin yhtä todennäköisesti vähemmän kuin potilaat, joilla ei ollut kuolemaan johtanutta kliinistä kokemusta, ja potilaat, joilla ei ollut kliinistä ja subkliinistä kokemusta. Todennäköisyyden kuolla tautiin havaittiin kasvavan iän noustessa yli 25 vuoden iän, ja se oli paljon suurempi henkilöillä, joilla oli jokin perussairaus.

**Tulos**

Yksilötason riskitekijöiden osuuden alueellinen mallintaminen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen aiheuttamaan kuolleisuuteen Arabian niemimaalla.

**Esimerkki 1.3599**

Seitsemänkymmentäkaksi ihmisen ja 72 naudan ulostenäytettä testattiin rotaviruksen varalta polyakryyliamidigeelielektroforeesilla (PAGE). Testeissä käytettiin neljää kaupallista entsyymi-immunosorbenttimäärityssarjaa (ELISA) (RotaScreen, Wellcozyme, Rotazyme II ja IDEIA) ja kahta lateksiagglutinaatiopakkausta (LA) (RotaScreen ja Wellcome). Näytteet, jotka olivat negatiivisia PAGE-testissä mutta positiivisia yhdessä tai useammassa testissä, tutkittiin edelleen suoralla ja immunoelektronimikroskopialla (DEM ja IEM). Jos myös DEM- ja IEM-testit olivat negatiivisia, kitin tulosta pidettiin vääränä positiivisena. Kolmen sarjan (RotaScreen ja IDEIA ELISA ja RotaScreen LA) spesifisyys ja herkkyys oli yli 90 prosenttia ihmisnäytteissä, mutta vain kahden (RotaScreen ELISA ja LA) spesifisyys ja herkkyys oli yli 80 prosenttia nautanäytteissä. Näitä sarjoja voidaan siis käyttää kohtuullisen luotettavasti rotavirusdiagnoosiin, mutta millään niistä ei ole PAGE:hen verrattuna muuta etua kuin nopeus.

**Tulos**

Kuuden kaupallisen testipakkauksen vertailu ihmisen ja vasikoiden rotavirusinfektion diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.3600**

jota parhaillaan arvioidaan ihmisen immuunikatoviruksen (HIV)-1 rokotevektoriksi. Tärkeimpiä syitä kehittää rVSV:tä rokotevektoriksi ovat erittäin alhainen seroprevalenssi ihmisillä, kyky infektoida ja ilmentää voimakkaasti vieraita antigeenejä laajassa valikoimassa soluja sekä voimakas kasvu jatkuvissa solulinjoissa, joita käytetään rokotteen valmistukseen. Lukuisat prekliiniset tutkimukset, joissa on käytetty rVSV-vektoreita, jotka ilmentävät useiden ihmisessä esiintyvien patogeenien antigeenejä, ovat osoittaneet rVSV-rokotealustan monipuolisuuden, joustavuuden ja mahdollisen tehokkuuden. Kun rVSV-vektorit, jotka ilmentävät HIV-1 Gagia ja Env:tä, annettiin kädellisille (NHP), ne saivat aikaan voimakkaan HIV-1-spesifisen solu- ja humoraalisen immuunivasteen, ja eläimet, jotka oli immunisoitu rVSV-vektoreilla, jotka ilmentävät simiaanisen immuunikatoviruksen (SIV) Gagia ja HIV Env:tä, olivat suojattuja AIDS:lta, kun ne oli altistettu patogeeniselle SIV/HIV-rokotteen rekombinantille. NHP-eläimillä tehdyssä neurovirulenssitutkimuksessa saadut tulokset osoittivat kuitenkin, että nämä prototyyppiset rVSV-vektorit eivät ehkä ole riittävän heikennettyjä, jotta niitä voitaisiin käyttää laajalti ihmispopulaatioissa. Tämän turvallisuusongelman ratkaisemiseksi tutkitaan parhaillaan erilaisia heikentämisstrategioita, joiden tarkoituksena on tuottaa erilaisia heikennettyjä rVSV-vektoreita. Lisäksi kehitetään edelleen heikennettyjen rVSV-vektoreiden lisämodifikaatioita HIV-1-antigeenien ilmentymisen lisäämiseksi ja molekulaaristen adjuvanttien samanaikaiseksi ilmentämiseksi, jotta immunogeenisuus ja heikentäminen saataisiin tasapainoon.

**Tulos**

Yhdistetty vesicular stomatitis virus HIV-1-rokotevektorina

**Esimerkki 1.3601**

Vaikka kliiniset eetikot ovat yleistymässä terveydenhuollon toimintaympäristöissä, heidän vaadittavaa koulutustaan ei ole määritelty selkeästi. Useimmat ovat yhtä mieltä siitä, että koulutus on tärkeää, mutta sen luonteesta ja toteuttamisesta käydään edelleen keskustelua. Yksi vaihtoehto on kliinisen etiikan apurahakoulutuksen suorittaminen. Tässä artikkelissa neljä ensimmäistä, hiljattain kehitetyn stipendiaattiohjelman suorittanutta stipendiaattia kertovat kokemuksistaan. He kuvaavat ohjelman tavoitteita, rakennetta, osallistujia ja toimintaa. He määrittelevät avaintekijät, joiden avulla on mahdollista menestyä kliinisenä eetikona ja ylläpitää kliinisen etiikan ohjelmaa. He pohtivat kriittisesti ohjelmassa kohdattuja haasteita. Yksivuotinen apuraha tarjosi reaaliaikaisia kliinisiä mahdollisuuksia, jotka auttoivat heitä kehittämään tarvittavia tietoja ja taitoja, saamaan käsityksen kliinisen eetikon roolista ja tehtäväkentästä sekä hioimaan arvokkaita luonteenpiirteitä. Apurahan ansiosta jokainen apurahansaaja pystyi valmistuttuaan toimimaan luottavaisesti ja pätevästi kliinisenä eetikona.

**Tulos**

Kliinisen etiikan asiantuntijoiden kliininen koulutus: kliinisen etiikan apurahan rooli.

**Esimerkki 1.3602**

Patogeenisuussaarekkeilla (PAI), jotka ovat erityyppisiä genomisaarekkeita, on tärkeä rooli patogeenien nopeassa sopeutumisessa ja lisääntyneessä virulenssissa. 89K on vastikään tunnistettu PAI epidemian aiheuttamissa Streptococcus suis -isolaateissa, jotka liittyvät kahteen viimeaikaiseen laajamittaiseen ihmisiin kohdistuneeseen tartuntatautiin Kiinassa. Sen evoluutiomekanismia ja osuutta S. suis 2 -bakteerin epidemialliseen leviämiseen ei kuitenkaan vielä tunneta. Tässä tutkimuksessa arvioitiin 89K:n mobilisoitumismahdollisuuksia ja tutkittiin sen oletettua siirtomekanismia. Raportoimme, että 89K voi spontaanisti erkaantua muodostaen ekstrakromosomaalisen kiertotuotteen. Tarkkaa ekskisiota välittää 89K:n kantava integraasi paikkaspesifisen rekombinaation kautta ekskisiotaasin avustuksella. 89K:n erkautumisen välituote toimii substraattina lateraalisessa siirrossa muihin kuin 89K:n S. suis 2 -reseptoreihin, joissa se integroituu uudelleen kohdekohtaisesti kohdekohtaan. 89K:n konjugaalinen siirto tapahtui 89K:ssa koodatun GI-tyypin IV erittymisjärjestelmän (T4SS) kautta, taajuudella 10-6 transkonjuganttia luovuttajaa kohti. Tämä on ensimmäinen osoitus Gram-positiivisen PAI:n horisontaalisesta siirtymisestä GI-tyypin T4SS:n välityksellä. Ehdotamme, että näillä geneettisillä tapahtumilla on merkitystä epidemisten S. suis 2 -kantojen synnyssä, patogeneesissä ja pysyvyydessä.

**Tulos**

GI-tyypin T4SS-välitteinen 89K-patogeenisuussaaren horisontaalinen siirtyminen epidemian aiheuttamassa Streptococcus suis serotyyppi 2m:ssä mi\_7553 1670..1683

**Esimerkki 1.3603**

Suoraan. Mukaanotto- ja poissulkukriteerien perusteella lopulliseen katsaukseen sisällytettiin 30 artikkelia, joista 22 oli in vitro -tutkimuksia, 8 eläinmalleja hyödyntäviä tutkimuksia, 13 ihmisillä tehtyä tutkimusta ja yksi tutkimus sisälsi sekä in vitro- että eläinmalleja. Horisontissa on muutamia lupaavia terapeuttisia aineita. Lopinaviirin/ritonaviirin ja interferoni-beeta-1b:n yhdistelmä osoitti erinomaisia tuloksia marmoseteilla, ja se on parhaillaan satunnaistetussa kontrollikokeessa. Ribaviriini ja interferoni olivat yleisimmin käytetty yhdistelmä, ja kokemuksia on saatu useista havainnointitutkimuksista. Vaikka tiedot ovat heterogeenisiä, tästä yhdistelmästä saattaa olla mahdollista hyötyä, ja se ansaitsee lisätutkimuksia. Satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia, joissa voitaisiin suositella erityistä hoitoa MERS-CoV-infektion hoitoon, ei ollut. Ainoastaan yksi tällainen tutkimus on suunniteltu satunnaistettavaksi, ja se odottaa valmistumistaan. Tutkimus perustuu lopinaviirin/ritonaviirin ja interferoni-beeta-1b:n yhdistelmään. Täysin ihmisen polyklonaalinen IgG-vasta-aine (SAB-301) oli turvallinen ja hyvin siedetty terveillä henkilöillä, ja tämä aine saattaa ansaita jatkotutkimuksia tehon osalta. Päätelmät: Huolimatta useista ihmisillä tehdyistä tutkimuksista ei ole päästy yksimielisyyteen MERS-CoV:n optimaalisesta hoidosta. Satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia tarvitaan, ja mahdollisia hoitomuotoja olisi arvioitava vain tällaisissa kliinisissä tutkimuksissa. MERS-CoV-infektion terapeuttisen aromin parantamiseksi entisestään vanhojen lääkkeiden uudelleenkäyttö MERS-CoV:tä vastaan on mielenkiintoinen strategia, ja sitä on syytä harkita tarkemmin ja käyttää kliinisissä tilanteissa.

**Tulos**

Systemaattinen katsaus Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) hoidossa käytettävistä terapeuttisista aineista.

**Esimerkki 1.3604**

Kappaphycus alvarezii -levästä peräisin olevan punalevälektiinin KAA-2 hiilihydraattien sitoutumisprofiilia arvioitiin sentrifugaalisella ultrasuodatus-HPLC-menetelmällä, jossa käytettiin pyridyyliaminoituja oligosakkarideja. KAA-2 sitoutui yksinomaan korkean mannoosipitoisuuden omaaviin N-glykaaneihin, mutta ei muihin glykaaneihin, kuten kompleksityyppisiin, hybridityyppisiin tai N-glykaanien pentasakkaridiytimeen. Tämä lektiini osoitti mieltymystä D2-varren paljastuneeseen a1-3 Maniin samalla tavalla kuin Eucheuma serra -agglutiniini (ESA-2), jolla on useita biologisia vaikutuksia, kuten HIV:n vastainen ja karsinogeeninen vaikutus. Testasimme KAA-2:n influenssaviruksen vastaista aktiivisuutta eri kantoja vastaan, mukaan lukien äskettäinen pandemia H1N1-2009-influenssavirus. KAA-2 esti eri influenssakantojen infektion, jonka EC 50 s oli alhaisella nanomolaarisella tasolla. Immunofluoresenssimikroskopia influenssan vasta-aineella osoitti, että KAA-2:n viruslääkkeen antiviraalinen aktiivisuus ilmeni häiritsemällä viruksen pääsyä isäntäsoluihin. Tämä mekanismi vahvistettiin lisäksi osoittamalla KAA-2:n suora sitoutuminen viruksen kuoriproteiiniin, hemagglutiniiniin (HA), ELISA-määrityksellä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että tämä lektiini olisi hyödyllinen uudenaikaisena viruksenvastaisena reagenssina infektion ehkäisyssä.

**Tulos**

Kappaphycus alvarezii -punalevästä peräisin oleva korkea mannoosispesifinen lektiini (KAA-2) estää tehokkaasti influenssaviruksen tartunnan kannasta riippumattomalla tavalla.

**Esimerkki 1.3605**

Fosfoinositidi-3-kinaasi (PI3K) -signalointireitin aktivoivia mutaatioita havaitaan usein syövässä. PI3K-onkogeneesiä tukevien reittien tunnistamiseksi suoritimme genominlaajuisen RNAi-seulan isogeenisille solulinjoille, joissa oli villityyppinen tai mutantti PIK3CA, PI3K:n synteettisesti tappavien (SL) geenien etsimiseksi. Näiden tulosten yhdistetty analyysi ja kahden muun laajan RNAi-seulontatietoaineiston meta-analyysi PI3K-mutanttien syöpäsolulinjoissa johti siihen, että ribosomaalisten proteiinien translaatio ja proteasomaalisten proteiinien hajoaminen ovat kriittisiä ei-onkogeenisia riippuvuuksia PI3K-vetoisissa kasvaimissa. Kummankin reitin geneettinen tai farmakologinen esto yksin, mutta ei yhdessä, tappoi selektiivisesti PI3K-mutaatioita sisältäviä kasvainsoluja mTOR-riippuvaisella tavalla. Ribosomaalisten ja proteasomaalisten komponenttien ilmentyminen oli merkittävästi lisääntynyt ihmisen primaarisissa kolorektaalikasvaimissa, joissa oli PI3K-reitin aktivoitumista. Tärkeää on, että PI3K SL -geenisignatuuri, joka sisälsi metaanalyysissämme tunnistettujen SL-geenien parhaat osumat, ennusti vahvasti potilaiden kokonaiseloonjäämistä paksusuolen syövässä, erityisesti niiden potilaiden osalta, joiden kasvaimissa oli aktivoitunut PI3K-reitti. Nämä tulokset viittaavat siihen, että proteiinien kiertokulun homeostaasin häiritseminen ribosomin tai proteasomin eston avulla voi olla uusi hoitostrategia PI3K-mutaatioita sisältävissä ihmisen kasvaimissa.

**Tulos**

Funktionaalinen genomiikka paljastaa, että kasvaimet, joissa on aktivoivia fosfoinositidi-3-kinaasi-mutaatioita, ovat riippuvaisia kiihtyneestä proteiinien liikevaihdosta.

**Esimerkki 1.3606**

Hengitystieinfektiovirus (RSV) on maailmanlaajuisesti johtava sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja alle 5-vuotiailla lapsilla ja vanhemmilla aikuisilla, joilla on akuutti alempien hengitysteiden infektio (ALRI). Kiinassa on kuitenkin aiemmin tehty vain vähän tutkimuksia RSV-infektion aiheuttamien sairaalahoitojen epidemiologiasta. Tässä tutkimuksessa pyrimme kuvaamaan laboratoriossa vahvistetun RSV-infektion saaneiden sairaalahoitopotilaiden kliinisiä ja epidemiologisia ominaisuuksia Itä-Kiinassa. Sairaalahoitoon otettujen ALRI-potilaiden aktiivista seurantaa suoritettiin vuosina 2009-2013 12:ssa Itä-Kiinan sentinellisairaalassa käyttäen oireisiin perustuvaa laajaa tapausmääritelmää. Tässä tutkimuksessa kerättiin ja analysoitiin kliinisiä ja epidemiologisia tietoja kaikenikäisistä sairaalahoitopotilaista, joilla oli laboratoriossa vahvistettu RSV-infektio PCR-määrityksellä. Vuosina 2009-2013 tähän tutkimukseen osallistui 1046 sairaalahoitopotilasta, joilla oli laboratoriossa vahvistettu RSV-infektio, ja 14,7 prosentilla potilaista oli alatyyppi A, 24,2 prosentilla potilaista alatyyppi B, 23,8 prosentilla potilaista alatyyppi, jota ei ole esitetty, ja 37,3 prosentilla potilaista oli RSV-koinfektio muiden virusten kanssa. RSV:n ja influenssan yhteisinfektiot (33,3 %) olivat yleisimmät tässä tutkimuksessa todetut yhteisinfektiot. Lisäksi suurin osa RSV-infektiopotilaista oli alle 5-vuotiaita lapsia (89,1 %, 932/1046) ja erityisesti alle 1-vuotiaita pikkulapsia (43,3 %, 453/1046). Sitä vastoin iäkkäiden, !60-vuotiaiden aikuisten (1,1 %, 12/1046) osuus RSV-infektioita sairastaneista potilaista oli pienin. RSV-infektioiden huippuajankohta ajoittui pääasiassa syksyyn ja talveen, ja 57 %:lla ja 66 %:lla potilaista esiintyi oireita, kuten kuumetta (ruumiinlämpö !38˚C) ja yskää erikseen. Lisäksi vain pientä osaa potilaista hoidettiin laajakirjoisilla viruslääkkeillä, ja suurinta osaa potilaista hoidettiin mikrobilääkkeillä, jotka eivät soveltuneet RSV-infektioon. RSV on johtava viruspatogeeni ja yleinen virusinfektion aiheuttaja alle 5-vuotiailla pikkulapsilla, joilla on ALRI-tauti Itä-Kiinassa. RSV:hen kohdistuvia tehokkaita rokotteita ja viruslääkkeitä tarvitaan sen laajojen kansanterveysvaikutusten lieventämiseksi. RSV-infektioiden kliiniset ja epidemiologiset ominaisuudet PLOS ONE | PLOS ONE

**Tulos**

Laboratoriossa vahvistetun hengitystieoireyhtymävirusinfektion saaneiden sairaalapotilaiden kliiniset ja epidemiologiset ominaisuudet Itä-Kiinassa vuosina 2009-2013: Retrospektiivinen tutkimus a11111 OPEN ACCESS

**Esimerkki 1.3607**

Taustaa: Se aiheutti taudinpurkauksen Etelä-Kiinassa vuonna 2003. SARSin aiheuttajaksi tunnistettiin uusi koronavirus (CoV). Oireettomien serokonvertoijien olemassaolo ja SARS-CoV:n RNA:n havaitseminen plasmasta infektion aikana viittaavat siihen, että SARS voisi ainakin teoriassa tarttua verensiirron välityksellä. Arvio SARS:n tarttumisriskistä verensiirron välityksellä auttaa tekemään päätöksiä veren turvallisuuden seurannasta ja voi olla hyödyllinen suunniteltaessa strategioita, joilla vähennetään verensiirron välityksellä tarttuvien infektioiden riskiä. Tutkimuksen rakenne ja menetelmät: Shenzhenin SARS-epidemian alkamispäivämääriä vuodelta 2003 ja Taiwanista saatuja tutkimustuloksia ihmisissä esiintyvästä viremiasta käytetään arvioitaessa niiden tapausten määrää, jotka olivat viremisiä koko epidemian ajan. SARS-CoV-tartuntojen oireettomien ja kliinisesti vahvistettujen SARS-CoV-tartuntojen suhdetta, Hongkongissa tehdyssä seroprevalenssitutkimuksessa raportoitujen oireettomien tartuntojen osuutta ja Shenzhenin väestömäärää käytetään SARS-CoV:n siirto- ja tartuntariskin päättelyyn. Käytetään tilastollisia uusintanäytteenottomenetelmiä. Tulokset: Shenzhenistä, Hongkongista ja Taiwanista saatujen tietojen perusteella arvioitiin, että SARS-CoV:n tarttumisriski (miljoonaa ihmistä kohti) oli Shenzhenissä enintään 23,57 (95 prosentin CI: 6,83-47,69) ja keskimäärin 14,11 (95 prosentin CI: 11,00-17,22). Arvioitu riski oli suurimmillaan 02. huhtikuuta 2003. Päätelmät: Vaikka SARS-CoV:n tarttumisesta oireettomista henkilöistä ei ole tällä hetkellä vahvistettuja raportteja, viimeaikaiset tutkimustulokset osoittavat, että SARS-CoV:n tarttuminen verensiirron välityksellä on ainakin teoriassa mahdollista. Vaikka riski on vähäinen, koska tauti leviää nopeasti, tartuntakyky on hälyttävän korkea ja kuolemantapauksia on paljon, kansanterveysviranomaisten on harkittava strategioita verenluovuttajien rekrytoimiseksi ja viruksen inaktivoimiseksi epidemian aikana, jotta veren turvallisuus voidaan edelleen varmistaa.

**Tulos**

Teoreettisesti arvioitu riski vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän leviämisestä verensiirron kautta Shenzhenissä, Guangdongissa, Kiinassa vuonna 2003 esiintyneen epidemian aikana.

**Esimerkki 1.3608**

Jotta voidaan varmistaa, että jäteveden uudelleenkäyttö elintarviketuotantoon ja juomaveden kasteluun on turvallista, patogeeniset virukset on vähennettävä tasolle, joka ei aiheuta merkittävää riskiä. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi on ehdotettu virusten vähentämistä vähintään käsittelyjunien avulla. Ruokakasvien käyttöä varten on ehdotettu 6 login vähennystä ja juomaveden tuotantoa varten 12 login vähennystä. Nämä vähennykset perustuvat oletukseen, jonka mukaan tartuntakykyisten virusten pitoisuudet ovat 10 5 - 10 6 litrassa. Viimeaikaisten molekyylimenetelmien soveltaminen viittaa siihen, että joidenkin patogeenisten virusten pitoisuudet voivat olla 10 7-10 9 litrassa. Näihin tasoihin vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa virusten havaitsemiseen käytettävien molekyylimenetelmien kehittyminen, uusien virusten ilmaantuminen, veden käytön väheneminen henkeä kohti säästötoimenpiteiden vuoksi ja taudinpurkaukset. Koska soluviljely- tai molekyylimenetelmillä ei voida arvioida kaikkia jäteveden mahdollisesti tartuntakykyisiä viruksia, käsittelemättömän jäteveden viruskuormitusta olisi arvioitava varovaisin arvioin. Tämä tarkastelu osoittaa, että kierrätysveden turvallisuuden varmistamiseksi saatetaan tarvita virusten vähentämistä vielä 2-3 login verran nykyisiä suosituksia enemmän. Virusten huippukuormituksesta tarvitaan tietoa. Lisäksi useampia virusryhmiä on kvantifioitava käyttämällä parempia virusten kvantifiointimenetelmiä, mukaan luettuina tarkemmat menetelmät virusten infektiivisyyden mittaamiseksi, jotta kierrätetyn veden sisältämistä viruksista aiheutuvia riskejä voidaan kvantifioida paremmin.

**Tulos**

Kuinka paljon virusta on vähennettävä kierrätetyn veden osalta: Jatkuvasti muuttuva arviointitarve?

**Esimerkki 1.3609**

Yhden lauseen tiivistelmä: Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin mikrobilääkeprofylaksiaa tai metafylaksiaa luonnossa esiintyvää naudan hengitystiesairautta vastaan. Toimittaja: Edmundo Calva ABSTRAKTI Eläinlääketieteen ja ihmislääketieteen välinen selvä ero on mikrobilääkkeiden rutiininomainen käyttö (profylaksia, metafylaksia) terveille yksilöille. Mikrobilääkkeiden massalääkityksen tarve perustuu uskomuksiin siitä, että ryhmä/ryhmät eläimiä sairastuu bakteeritautiin (eli sairastuvuus) ja/tai kuolee (eli kuolleisuus). Naudan hengitystiesairaus (Bovine respiratory disease, BRD) on maailmanlaajuisesti suurin mikrobilääkkeiden käyttöaihe nautaeläimille. Tavoitteena oli tehdä systemaattinen katsaus ja meta-analyysi satunnaistetuista kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin mikrobilääkeprofylaksiaa/metafylaksiaa sairastuvuuden/kuolleisuuden ehkäisemiseksi. Kaikkiaan 58 julkaisua täytti sisäänottokriteerit, ja niissä oli yhteenveto 169 yksittäisestä RCT:stä, jotka kattoivat 50 vuotta. Mikrobilääkeprofylaksia ja metafylaksia vähensivät BRD-sairauksien suhteellista riskiä kohtalaisesti mutta vaihtelevasti. Nämä olivat riippuvaisia käytetyistä mikrobilääkeryhmistä, metafylaksian määritelmästä, BRD-kohtausten määrästä ja RCT:n kestosta. Parhaiten suhteellinen riski pieneni laajakirjoisilla kriittisesti tärkeillä mikrobilääkkeillä tai niiden yhdistelmillä. BRD-profylaksia/metafylaksia edustaa suurta mikrobilääkkeiden kulutusta, joka johtaa hyvin vaihteleviin lyhyen aikavälin hyötyihin sairastuvuuden/kuolleisuuden absoluuttisen riskin pienentämisessä. Vaikka ennaltaehkäiseviä tuotteita käytetään laajalti, mikrobilääkkeiden massalääkityksen tarve olisi arvioitava uudelleen, koska taustalla oleva ongelma on todennäköisemmin rehukasvattamoiden ja vasikkateollisuuden segmentoitunut infrastruktuuri kuin itse tauti.

**Tulos**

Toimivatko mikrobilääkkeet? Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin mikrobilääkeprofylaksiaa tai metafylaksiaa naudan luonnossa esiintyvää hengitystiesairautta vastaan.

**Esimerkki 1.3610**

Tavoite. Toteuttaa oppilaslähtöinen, keskusteluun perustuva kurssi, jonka tavoitteena on tutustuttaa toisen vuoden farmasian opiskelijat uusien tartuntatautien tutkimiseen globaalista terveysnäkökulmasta ja arvioida farmaseuttien roolia ja merkitystä tautipesäkkeiden hallinnassa. Suunnittelu. Opiskelijat tarkastelivat uutta tartuntatautia koskevaa kirjallisuutta 3 opintopisteen laajuisella, keskusteluun perustuvalla kurssilla ja osallistuivat vertaiskeskusteluun, jota johti nimetty opiskelija. Opetusmateriaaleihin sisältyi lehtiartikkeleita, audiovisuaalisia esityksiä, dokumentteja, kirjanlukuja, elokuvia, sanoma- ja aikakauslehtiartikkeleita ja muuta materiaalia. Oppimistuloksia mitattiin sen perusteella, miten oppijat kykenivät kriittiseen ajatteluun ja analyysiin, kommunikoimaan vertaistensa kanssa ja osallistumaan luokkakeskusteluihin. Arviointi. Kurssi tarjottiin kahdelle peräkkäiselle kohortille, joissa oli 14 ja 16 oppijaa. Ensimmäisen kohortin kaikki oppijat saivat kurssista loppuarvosanaksi A. Kaikkiaan jokainen oppilas sai kurssista arvosanan A. Toisen kohortin kokonaisarvosanajakauma koostui kurssin arvosanoista A, B ja C. Oppilaat saivat kurssista arvosanat A, B ja C. Oppilaiden arvioinnit osoittivat, että aktiiviseen oppimiseen ja keskusteluihin perustuva ympäristö lisäsi merkittävästi kiinnostusta aiheeseen ja yleistä suoriutumista kurssilla. Johtopäätökset. Uusia tartuntatauteja käsittelevä valinnainen kurssi tarjosi syvällistä tutustumista tautiaiheisiin, joita ei tavallisesti esiinny farmasian opetussuunnitelmassa. Oppilaat pitivät materiaalia ja muotoa arvokkaina, ja kurssi lisäsi heidän arvostustaan tartuntatauteja, tutkimusmenetelmiä, kriittistä ajattelua ja analyysiä sekä heidän tehtäviään farmaseutteina.

**Tulos**

OPETTAJIEN TEEMAT Oppijan johtama, keskusteluun perustuva valinnaisaine kehittyvistä tartuntataudeista.

**Esimerkki 1.3611**

Ei-rakenteellinen proteiini 15 (nsp15), jota kutsutaan myös endoribonukleaasiksi, on koronavirusten avoimen lukukehyksen 1b (ORF 1b) geenituote. Se on tärkeä entsyymi transkriptio-/replikaatioprosessissa, joka osallistuu epäjatkuvaan negatiivisen säikeen RNA-synteesiin. Tässä työssä ihmisen koronaviruksen 229E:n (HCoV-229E) nsp15:n mutantit valmistettiin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ja hiiren hepatiittiviruksen (MHV) homologisten nsp15:ien rakenneanalyysin perusteella. Nsp15:n I26A/N52A-mutanttia yliekspressoitiin, puhdistettiin ja kiteytettiin, ja tämä mutantti johti pikemminkin trimeeriseen muotoon kuin heksaameereihin tai monomeereihin. Trimeerisen nsp15:n kiteet saatiin riippupudotuksen höyrydiffuusiomenetelmällä käyttäen saostusaineena polyetyleeniglykolia, ja ne diffraktioitiin 2,5 Å:n resoluutioon. Kiteet kuuluivat avaruusryhmään C222 1 , jonka yksikkösoluparametrit ovat a = 85,9, b = 137,5, c = 423,1 Å , = = = 90 . Acta Cryst. (2015).

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen 229E ei-rakenteellisen proteiinin 15 mutantin kiteyttäminen ja alustava röntgenkristallografinen analyysi.

**Esimerkki 1.3612**

Virusinfektiot ovat yleisin syy sekä ylä- että alahengitysteiden akuutteihin sairauksiin kaikissa ikäryhmissä terveillä henkilöillä, ja niiden on myös todettu olevan osallisena kroonisten hengitystiesairauksien, kuten astman ja keuhkoahtaumataudin, akuuteissa pahenemisvaiheissa. Ihmisen rinovirusta, hengitystieinfektiovirusta, influenssavirusta ja koronavirusta on pidetty tärkeimpinä hengitystiepatogeeneina, ja parainfluenssavirusten (hPIV) rooliin on kiinnitetty suhteellisen vähän huomiota. Ihmisen parainfluenssavirukset ovat paramyxovirusten heimoon kuuluvia yksisäikeisiä RNA-viruksia, jotka voivat aiheuttaa alempien hengitysteiden infektioita imeväisillä, lapsilla ja immuunipuutteisilla henkilöillä. Immuniteetiltaan heikentyneillä aikuisilla hPIV-infektio aiheuttaa tyypillisesti lievän taudin, joka ilmenee ylähengitystieoireina, ja siihen liittyy harvoin vakava kruppi tai keuhkokuume. Lisäksi hPIV-infektioon voi liittyä kroonisten hengitystiesairauksien, astman tai keuhkoahtaumataudin tai kroonisen nenän sivuontelotulehduksen viruksen aiheuttamia pahenemisvaiheita. Tässä katsauksessa esitimme yhteenvedon hPIV-virusten epidemiologian ja immunologian perusasioista ja käsittelimme uudempia tietoja, joiden mukaan parainfluenssaviruksilla on merkitystä kroonisten hengitystiesairauksien pahenemisessa. Hengitystiesynkyyti-viruksen jälkeen hPIV-virukset ovat toiseksi yleisin akuuttien hengitystieinfektioiden aiheuttaja alle 5-vuotiailla lapsilla, ja niiden osuus sairaalahoitojaksoista voi olla jopa 17 % [5] . Vaikka alempien hengitysteiden infektioiden ikäkohtaiset osuudet vaihtelevat merkittävästi eri väestöryhmissä, hPIV:n aiheuttama lääketieteellinen taakka on samanlainen kuin RSV-infektioiden taakka lapsilla [6] . Serologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että 60 % lapsista on saanut hPIV-3-infektion 2 vuoden iässä, ja tämä

**Tulos**

ASTAMA (WJ CALHOUN JA V ORTEGA, JAKSOJEN TOIMITTAJAT) Ihmisen parainfluenssavirusinfektioiden merkitys hengitysteiden immunopatologiassa.

**Esimerkki 1.3613**

Koodaamaton ribonukleiinihappo (RNA) on epäilemättä herättänyt biolääketieteen tutkijoiden kiinnostuksen. Mahdollisuus seuloa koko ihmisen genomi korkean läpimenon sekvensointitekniikan avulla on parantanut huomattavasti ei-koodaavien RNA:iden tunnistamista, merkintöjä ja toiminnallisuuden ennustamista. Tässä katsauksessa käsittelemme ei-koodaavien RNA:iden tutkimuksen ja kvantitatiivisen analyysin nykyistä tilannetta. Koodaamattomat RNA:t luokitellaan koon mukaan kahteen pääryhmään: pitkiin koodaamattomiin RNA:hin ja pieniin RNA:hin. Pitkistä ei-koodaavista RNA:ista keskustelemme tavallisista pitkistä ei-koodaavista RNA:ista, pseudogeeneistä ja pyöreistä RNA:ista. Pienissä RNA:ssa keskustelemme miRNA:sta, siirtorNA:sta, piwi-interaktiivisesta RNA:sta, pienestä nukleolaarisesta RNA:sta, pienestä ydin-RNA:sta, Y-RNA:sta, yhden tunnistuspartikkelin RNA:sta ja 7SK-RNA:sta. Käsittelemme tarkemmin näiden ei-koodaavien RNA:iden alkuperää, havaitsemismenetelmää ja mahdollista yhteyttä sairauksiin, oletettuja toimintamekanismeja ja julkisia resursseja. Tavoitteenamme on antaa lukijoille kattava yleiskatsaus ei-koodaavista RNA:ista ja herättää lisää kiinnostusta ei-koodaavien RNA:iden tutkimukseen.

**Tulos**

Koodaamatonta ribonukleiinihappoa (RNA) koskeva nykyinen tutkimus

**Esimerkki 1.3614**

Maailmanlaajuisen COVID-19-pandemian kiihtyessä säteilyonkologian piirissä on tarpeen tehdä työtä potilaidemme tukemiseksi parhaalla mahdollisella tavalla. Tarvitaan toimenpiteitä, joilla vähennetään infektioiden leviämistä potilaiden välillä ja henkilökunnan keskuudessa. Osastoilla tarvitaan varasuunnitelmia, jotta voidaan luoda kapasiteettia ja jatkaa keskeisiä hoitoja vähentyneestä työvoimasta huolimatta. #radonc-yhteisö järjesti maaliskuussa 2020 Twitterissä kiireellisen online-lehtiklubin, jossa keskusteltiin näistä asioista ja saavutettiin yhteisymmärrys tärkeistä seuraavista toimista. Mukana oli 121 maailmanlaajuista osallistujaa. Tässä asiakirjassa esitetään yhteenveto näistä keskusteluista infektioiden ehkäisyyn, työmäärän järkeistämiseen ja infektioiden yhteydessä noudatettaviin työkäytäntöihin liittyvien teemojen ympärillä.

**Tulos**

COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness-NC-ND license (http://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.3615**

Lääkekasveja on käytetty maailmanlaajuisesti vuosisatojen ajan terveyden ylläpitämiseen ja sairauksien, erityisesti kroonisten sairauksien, hoitoon. Väärennökset ja väärennettyjen aineiden käyttö korvaavina aineina ovat kuitenkin muodostuneet suureksi huolenaiheeksi käyttäjille ja teollisuudelle turvallisuuteen ja tehokkuuteen liittyvistä syistä. Tämän vuoksi lääkekasvien aitouden varmistaminen on erittäin tärkeää. Morfologiset, anatomiset, kemialliset ja DNA-markkerit ratkaisevat ongelman erottamalla aidon materiaalin väärennöksistä, korvikkeista ja väärennetyistä lääkkeistä. DNA-markkerit käyttävät nukleotidisekvenssejä lajien tunnistamiseen; ne ovat etusijalla kahteen muuhun markkeriin verrattuna, koska ne eivät ole riippuvaisia iästä, ovat kudosspesifisiä ja niillä on suurempi erottelukyky. Siksi kasvien karakterisointi tällaisilla markkereilla on ihanteellinen lähestymistapa lääkekasvilajien ja saman lajin populaatioiden/lajikkeiden tunnistamiseen. Varmennettujen taksonomisten näytteiden saatavuus herbaariossa on varmasti tarpeen, jotta voidaan varmistaa yksiselitteisesti lopullisen visuaalisen vertailun ja analyysin avulla.

**Tulos**

Lääkekasvien tunnistaminen DNA-markkereiden avulla

**Esimerkki 1.3616**

RLadyBug on S4-paketti stokastisten epidemiamallien simulointiin, visualisointiin ja estimointiin R:ssä. Maksimaalinen todennäköisyys ja Bayesin päättely voidaan suorittaa parametrien estimoimiseksi susceptible-exposed-infectious-recovered (SEIR) -mallissa, joka on stokastinen malli yksittäisen tartuntataudin puhkeamisen kuvaamiseen. Paketti on siten yksi askel kohti tilasto-ohjelmistoa, joka tukee parametrien estimointia, luottamusvälien laskemista ja hypoteesien testausta tartuntamalleille.

**Tulos**

RLadyBug-R-paketti stokastisia epidemian malleja varten.

**Esimerkki 1.3617**

Yrttilääketiede, mukaan lukien perinteinen kiinalainen lääketiede (TCM), on laajalti käytössä maailmanlaajuisesti. Yrtit ja TCM-kaavat sisältävät lukuisia aktiivisia molekyylejä. Pohjimmiltaan ne ovat eräänlaista cocktail-hoitoa. Yrttien ja lääkkeiden, yrttien ja elintarvikkeiden, yrttien ja yrttien, yrttien ja mikrobiomin sekä yrttien ja sairauksien väliset vuorovaikutukset ovat monimutkaisia. Niistä voi olla sekä hyötyä että haittaa, joten vasta kun niiden mekanismeja ja kliinisiä vaikutuksia ymmärretään paremmin, voidaan kasviperäisestä lääkinnästä ja TCM:stä olla hyötyä käyttäjille. Molekyylimekanismien selvittämiseksi on tehty monia farmakologisia tutkimuksia, mutta pätevät perus- ja kliiniset tutkimukset eivät kuitenkaan vielä riitä muuttamaan kokeellisia tuloksia kliiniseksi ymmärrykseksi ja antamaan vankkaa näyttöä kasviperäisten lääkkeiden paremmasta käytöstä. Ristiriitaisia farmakologisia vaikutuksia, farmakokinetiikkaa, lääkeaineiden yhteisvaikutuksia sekä kasviperäisten lääkkeiden ja TCM:n haittavaikutuksia ja kliinisiä vaikutuksia koskevia kysymyksiä on edelleen olemassa. Tutkimusten validoinnin, farmakologisten vaikutusten, lääkeaineinteraktioiden, indikaatioiden ja kliinisten vaikutusten, haittavaikutusten ja rajoitusten ymmärtäminen voi auttaa lääkäreitä antamaan potilaille asianmukaisia ehdotuksia. Tällä hetkellä olisi parempi käyttää yrttejä ja TCM-kaavoja niiden perinteisten käyttöaiheiden mukaisesti, jotka vastaavat taudin patofysiologiaa ja niiden molekyylimekanismeja. Molekyylimekanismien selvittämiseksi ja yrttilääketieteen ja TCM:n hyötyjen ja haittojen ymmärtämiseksi on vielä paljon tehtävää.

**Tulos**

molekyylit Perinteisen kiinalaisen lääketieteen molekyylimekanismin selvittäminen: Esimerkkeinä akuutteja hengitysteiden virusinfektioita vastaan tarkoitetut kaavat.

**Esimerkki 1.3618**

Taustaa: Epidemiologisilla toimenpiteillä pyritään hillitsemään tartuntatautien leviämistä eri mekanismeilla, joista jokaisesta aiheutuu erilaisia kustannuksia. Menetelmät: Tarkoituksena on minimoida kehittyvän epidemian odotetut kokonaiskustannukset ja samalla levittää tautimallin parametreihin liittyvää epävarmuutta päätöksentekoprosessiin. Tämän kehyksen avulla tuotetut strategiat ovat adaptiivisia: rokotusohjelmia mukautetaan iteratiivisesti vastaamaan epidemian odotettua kulkua ottaen huomioon nykyinen väestötilanne ja päivitetyt parametriarviot. Päätelmät: Käyttämällä simulaatiotutkimuksia, jotka perustuvat klassiseen influenssaepidemiaan, osoitamme adaptiivisten interventioiden edut ei-adaptiivisiin verrattuna kustannus- ja resurssitehokkuuden sekä mallin virheellisen spesifikaation kestävyyden osalta.

**Tulos**

Tilastollinen kehys epidemiologisten interventioiden mukautuvaa hallintaa varten.

**Esimerkki 1.3619**

Taustaa: Tutkimus, jossa vertaillaan epätarkoituksenmukaisen empiirisen antibioottihoidon haittavaikutuksia grampositiivista ja gramnegatiivista bakteremiaa sairastavien potilaiden välillä, on kuitenkin riittämätön. Menetelmät: Retrospektiiviseen kohorttitutkimukseen otettiin mukaan aikuisia, joilla oli 6 vuoden aikana yhteisössä alkanut monomikrobinen bakteremia. Kliiniset tiedot kerättiin sairauskertomuksista käyttäen ennalta laadittua potilaskertomuslomaketta. Mikrobilääkeherkkyys määritettiin levydiffuusiomenetelmällä Clinical Laboratory Standard Instituten vuoden 2016 suoritusstandardien mukaisesti. Grampositiivisten ja gramnegatiivisten ryhmien välillä tehtiin propensity-score-matched-analyysi, jolla kontrolloitiin lähtötilanteen ominaisuuksia bakteeriperäisyyden alkamishetkellä. Ominaisuuspisteytys laskettiin monimuuttujaisella logistisella regressiomallilla tunnistettujen 28 päivän raakakuolleisuuden riippumattomien ennustajien perusteella. Tulokset: Yhteensä 2053 aikuista (grampositiiviset 566 potilasta ja gramnegatiiviset 1487 potilasta), joilla oli kuuden vuoden aikana yhteisössä alkanut monomikrobinen bakteeremia, otettiin mukaan. Bakteremian vaikeusaste (Pittin bakteeripistemäärä) taudin puhjetessa ja alkuvaiheen ilmenemismuodossa oli erilainen kahden ryhmän välillä. Seitsemän riippumattoman 28 päivän kuolleisuutta ennustavan tekijän perusteella, jotka tunnistettiin monimuuttujaregressiolla. 1 487 gramnegatiivisen ryhmän potilaasta 566 sovitettiin yhteen 566 grampositiivisen ryhmän potilaan kanssa, joilla oli lähimmät propensity scoret. Asianmukaisen propensity-score-matchingin jälkeen näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja lähtötilanteen ominaisuuksissa ja potilastuloksissa iän, bakteremian vaikeusasteen, tärkeimpien liitännäissairauksien, liitännäissairauksien vaikeusasteen ja 28 päivän kuolleisuuden suhteen.

**Tulos**

P1-BT01 Epäasianmukaisen empiirisen antibioottihoidon vaikutusten vertailu kuolleisuuteen aikuisilla, joilla on yhteisössä alkanut grampositiivinen ja gramnegatiivinen bakteerikanta.

**Esimerkki 1.3620**

Koronavirus, hiiren hepatiittiviruskanta A59 (MHV), ilmentää kymotrypsiinin kaltaista kysteiiniproteinaasia (3CLpro) geenin 1 polyproteiinissa. MHV:n 3CLpro on samanlainen kuin pikornaviruksen 3C-proteinaasit vahvistettujen katalyyttisten histidiini- ja kysteiinijäämien suhteellisen sijainnin ja Q/(S, A, G)-dipeptidien pilkkomispaikkojen ennustetun käytön suhteen. Vähemmän tiedetään kuitenkin asparagiinihappo- tai glutamiinihappojäännösten osallistumisesta koronaviruksen 3C:n kaltaisten proteinaasien katalyysiin tai 3CLpro:n tarkasta koodaavasta sekvenssistä geenin 1 polyproteiinissa. Tässä tutkimuksessa MHV:n 3CLpro:n asparagiinihappojäännökset mutatoitiin ja mutanttiproteinaasien aktiivisuutta testattiin in vitro trans-halkaisumäärityksessä. Asp 3386:n (D53) tai Asp 3398:n (D65) substituutiot eivät inaktivoineet MHV 3CLpro:ta, mikä osoittaa, etteivät ne ole katalyyttisiä jäämiä. MHV 3CLpro pystyi pilkkomaan glutamiini-glysiini (QG 3607-8 ) -dipeptidiä 3CLpro-domeenissa ylävirtaan 3CLpron ennustetusta karboksiterminaalisesta QS 3635-6 -pilkkoutumiskohdasta. Ennustetun täyspitkän 3CLpro:n (S 3334-Q 3635 ) näennäinen massa oli 27 kDa, joka on identtinen solujen p27 3CLpro:n kanssa, kun taas typistetyn proteinaasin (S 3334-Q 3607 ) näennäinen massa oli 24 kDa. Tämä 3CLpro:n 28 aminohapon karboksiterminaalinen typistäminen teki siitä inaktiivisen trans-halkaisumäärityksessä. Näin ollen MHV 3CLpro pystyi pilkkomaan oletetun täyspitkän proteinaasin paikasta, mutta aktiivisuus edellytti koko ennustettua 3CLpro-domeenia. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että koronaviruksen 3CL-proteinaasien rakenne ja katalyyttinen mekanismi saattavat olla huomattavasti erilaiset kuin muilla 3C:n kaltaisilla proteinaaseilla. ᭧ 1997 Academic Press

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen 3C-kaltaisen proteinaasiaktiivisuuden määrittävät tekijät

**Esimerkki 1.3621**

Taustaa: Viruspatogeeneja ei yleensä ole pidetty vakavien sairaalakeuhkokuumeiden (HAP) tärkeinä aiheuttajina lukuun ottamatta potilaita, joilla on hematologinen pahanlaatuinen sairaus tai jotka ovat saaneet elinsiirron. Tutkimme virusten merkitystä ja jakautumista aikuisilla, joilla oli vaikea HAP ja jotka tarvitsivat tehohoitoa. Menetelmät: Maaliskuusta 2010 helmikuuhun 2012 aikuispotilaat, joilla oli vakava HAP ja jotka tarvitsivat sisäänpääsyä tehohoitoyksikköön (ICU), 28-paikkaiseen lääketieteelliseen teho-osastoon tertiäärisairaalassa, rekisteröitiin prospektiivisesti. Hengitystievirukset havaittiin käyttämällä multiplex-käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota ja/tai kuoripulloviljelyä. Tulokset: Kaikkiaan 262 potilasta otettiin mukaan, ja 107 potilaalle (40,8 %) tehtiin keuhkoputkien BAL-tutkimus etiologista diagnoosia varten. Sata viisikymmentäkuusi potilasta (59,5 %) sai bakteeri-infektioita ja 59 potilasta (22,5 %) virusinfektioita. Viruksia havaittiin 37 potilaan (62,7 %, 37/59) BAL-nestenäytteistä. Yleisimmin tunnistetut virukset olivat hengitystie-syndytiavirus ja parainfluenssavirus (molemmat 27,1 %, 16/59), seuraavina olivat rinovirus (25,4 %, 15/59) ja influenssavirus (16,9 %, 10/59). Kaksikymmentäyksi potilasta (8,0 %, 21/262) sairasti bakteeri-viruskoinfektioita, ja Staphylococcus aureus oli yleisin samanaikainen bakteeri (n = 10). Virusinfektio ei ollut harvinainen muilla kuin immuunipuutteisilla potilailla (11,1 %, 16/143), vaikka se ei ollutkaan yhtä yleinen kuin immuunipuutteisilla potilailla (36,4 %, 43/119). Ei-immuunipuutteiset potilaat olivat huomattavasti vanhempia kuin immuunipuutteiset potilaat, ja heillä oli huomattavasti useammin taustalla krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, tuberkuloosin tuhoama keuhko ja krooninen munuaissairaus. Bakteeri-infektioita, virusinfektioita ja bakteeri-viruskoinfektioita sairastavien potilaiden 28 päivän kuolleisuus ei eronnut merkittävästi toisistaan (29,5 %, 35,6 % ja 19,0 %; p = 0,321). Päätelmät: Viruspatogeenit eivät ole harvinaisia aikuispotilailla, joilla on vakava HAP ja jotka joutuvat tehohoitoon. Koska viruspatogeenit voivat aiheuttaa vakavaa HAP:tä ja olla mahdollinen virusten leviämisen lähde, tarvitaan lisätutkimuksia viruspatogeenien merkityksen selvittämiseksi vakavassa HAP:ssa.

**Tulos**

Virusinfektio ei ole harvinainen aikuispotilailla, joilla on vakava sairaalassa saatu keuhkokuume.

**Esimerkki 1.3622**

Immunomiikan tutkimuksessa käytetään in silico -epitooppien ennustamista sekä in vivo ja in vitro -menetelmiä. Rokotimme BALB/c-hiiriä (H2 d ) 17DD-keltakuumerokotteella tutkiaksemme epitooppien löytämiseen käytettyjen lähestymistapojen välisiä korrelaatioita: ELISPOT-testit, sitoutumistestit ja ennusteohjelmistot. Tuloksemme osoittivat hyvän yhdenmukaisuuden ELISPOT- ja sitoutumistestien välillä, mikä näytti korreloivan proteiinin immunogeenisuuden kanssa. PRED BALB/c -ennustusohjelmisto oli osittain samaa mieltä ELISPOT- ja sitoutumiskokeiden tulosten kanssa, mutta sen spesifisyys oli heikko. Ennustusohjelmiston käyttö epitooppeja sisältämättömien peptidien poissulkemiseksi, jäljelle jääneiden peptidien seulonta ELISPOT:lla ja MHC-sidontamääritysten käyttö MHC-rajoitusten karakterisoimiseksi osoittautuivat tehokkaaksi strategiaksi. Tulosten avulla voitiin karakterisoida 2 MHC-luokan I ja 17 luokan II epitooppia YF-viruksen kuoriproteiinissa BALB/c-hiirillä (H2 d ).

**Tulos**

T-solujen epitooppien löytämisstrategioiden kattava analyysi käyttäen 17DD-keltakuumeviruksen rakenneproteiineja ja BALB/c-hiirimallia (H2 d ).

**Esimerkki 1.3623**

Taustaa: Hengitystieinfektiot ovat tärkeitä viruspatogeeneja, jotka aiheuttavat akuutteja hengitystieinfektioita sairaalapotilaille. RSV:n, HRV:n ja HMPV:n herkkä ja tarkka toteaminen on välttämätöntä kliinisen diagnoosin ja hoidon kannalta. Tulokset: Kehitettiin lukittuun nukleiinihappoon (LNA) perustuva multipleksinen suljettu yksiputkinen reaaliaikainen RT-PCR-määritys (mOTNRT-PCR) RSV:n, HRV:n ja HMPV:n samanaikaista havaitsemista varten. mOTNRT-PCR:n herkkyyttä, spesifisyyttä, toistettavuutta ja kliinistä suorituskykyä arvioitiin ja verrattiin yksittäiseen reaaliaikaiseen PCR-määritykseen (RT-qPCR) kliinisten näytteiden avulla. mOTNRT-PCR-määrityksen analyyttinen herkkyys oli 5 kopiota/reaktio RSV:n, HRV:n ja HMPV:n osalta, eikä ristireaktioita muiden yleisten hengitystievirusten kanssa havaittu. Tutkimuksen sisäiset ja tutkimusten väliset variaatiokertoimet (CV) olivat 0,51-3,67 %. Testatuista 398 nenänielun aspiraattinäytteestä 109 (27,39 %), 150 (37,69 %) ja 44 (11,06 %) olivat positiivisia RSV:lle, HRV:lle ja HMPV:lle, kun taas 95 (23,87 %), 137 (34,42 %) ja 38 (9,55 %) olivat positiivisia RSV:lle, HRV:lle ja HMPV:lle yksilöllisellä RT-qPCR-määrityksellä. Kolmekymmentäkolme näytettä, jotka olivat positiivisia mOTNRT-PCR:llä mutta negatiivisia RT-qPCR:llä, vahvistettiin todellisen positiivisiksi sekvensoimalla käyttäen perinteistä kaksivaiheista nested PCR-määritystä. Johtopäätös: mOTNRT-PCR-määritys osoittaa erittäin korkeampaa herkkyyttä kuin RT-qPCR-määritys RSV:n, HRV:n ja HMPV:n havaitsemisessa kliinisissä tilanteissa.

**Tulos**

Moninkertainen yhden putken reaaliaikainen RT-PCR-määritys hengitysteiden synktioviruksen, ihmisen rinoviruksen ja ihmisen metapneumoviruksen samanaikaiseen havaitsemiseen.

**Esimerkki 1.3624**

Lignaaneja tuotetaan laajalti eri kasvilajeissa; ne ovat luokka luonnontuotteita, jotka ovat rakenteellisesti samankaltaisia. Ne sisältävät yleensä ydinrungon, joka muodostuu kahdesta tai useammasta fenyylipropanoidiyksiköstä. Lignaaneilla on monipuolisia farmakologisia ominaisuuksia, mukaan lukien niiden viime vuosina raportoidut antiviraaliset vaikutukset. Tässä katsauksessa käsitellään lignaanien jakautumista luonnossa niiden rakenteellisen luokittelun mukaan ja esitetään kattava yhteenveto niiden antiviraalisista vaikutuksista. Niiden joukossa on kaksi tyyppiä antiviraalisia lignaaneja - podofyllotoksiini ja bikyklooli, joita käytetään sukupuolisyylien ja kroonisen hepatiitti B:n (CHB) hoitoon kliinisesti ja jotka toimivat esimerkkeinä lignaanien käyttämisestä antiviraalisiin aineisiin - joita käsitellään yksityiskohtaisesti. Lisäksi käsitellään lignaanien näkymiä viruslääkkeiden löytämisessä.

**Tulos**

molekyylit Lignaanit ja niiden johdannaiset kasveista viruslääkkeinä

**Esimerkki 1.3625**

Uuden maailman arenavirus Junín-virus (JUNV) on Argentiinan verenvuotokuumeen, ihmisen tappavan tartuntataudin, aiheuttaja. Aikuiset laboratoriohiiret ovat yleensä vastustuskykyisiä JUNV:n perifeeriselle infektiolle. Hiirten JUNV-infektioresistenssin taustalla oleva mekanismi on suurelta osin tuntematon. Olemme raportoineet, että interferonireseptorin tyrmäävät hiiret kärsivät JUNV-infektiosta, mikä osoittaa interferonin kriittisen roolin JUNV-infektion rajoittamisessa hiirissä. Tässä raportoimme, että patogeeniset JUNV-kannat ja rokotekannat olivat erittäin herkkiä interferonille hiirten primaarisoluissa. Hoito pienillä interferonipitoisuuksilla kumosi viruksen NP-proteiinin ilmentymisen hiirisoluissa. Molempien JUNV-kantojen replikaatio tehostui IRF3/IRF7-puutteellisissa soluissa. Lisäksi JUNV:n rokotekannan kasvu hiirten primaarisoluissa oli heikentynyt. Tietojemme mukaan isännän interferonivasteella on suora ja voimakas rooli JUNV:n replikaation rajoittamisessa hiirissä. Rokotteen JUNV:n viruksen kasvun häiriö saattaa myös osittain selittää sen heikentymisen hiirissä.

**Tulos**

Interferoni estää tehokkaasti Junín-viruksen aiheuttaman infektion leviämisen hiirisoluissa.

**Esimerkki 1.3626**

Patogeenien evoluution tuntemisella on suuri lääketieteellinen ja biologinen merkitys tartuntatautien ennaltaehkäisyn, diagnosoinnin ja hoidon kannalta. SARS-CoV:n (vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus) alkuperän ja evoluution ymmärtämiseksi keräsimme kaikkien GenBankissa saatavilla olevien virusten täydelliset genomisekvenssit ja teimme vertailevia analyysejä SARS-CoV:n kanssa. Genomisen allekirjoituksen analyysi osoittaa, että SARS-CoV:tä lukuun ottamatta kaikki koronavirukset käyttävät TGTT:tä rikkaimpana tetranukleotidina. Neljänkymmenenkahden täydellisen SARS-CoV:n genomisekvenssin yksityiskohtainen analyysi paljasti, että on olemassa kaksi erilaista genotyyppiä, ja osoitti, että nämä isolaatit voidaan luokitella neljään ryhmään. BLASTN-tulosten manuaalinen analyysimme osoittaa, että HE-geeni (hemagglutiniiniesteraasi) on olemassa SARS-CoV:ssä, ja monet mutaatiot tekivät siitä meille tuntemattoman.

**Tulos**

SARS-CoV-genomin kehitys ja vaihtelu

**Esimerkki 1.3627**

Taustaa: Viime vuosikymmenen aikana sellaisten virusgeenien tunnistaminen ja karakterisointi, joilla on kyky häiritä viruksen replikaatiota, on vakiinnuttanut solunsisäisen synnynnäisen immuniteetin kolmanneksi viruksenvastaisen puolustuksen linjaksi adaptiivisen ja klassisen synnynnäisen immuniteetin lisäksi. Sen ymmärtäminen, miten solutekijät ovat kehittyneet estämään HIV-1:tä, paljastaa viruksen replikaatiosyklin erityisen haavoittuvia kohtia. Monilla, mutta ei kaikilla, viruksen vastaisilla proteiineilla on tyypin I interferonin säätelemä ilmentyminen ja herkkyys viruksen vastatoimille tai väistämistoimenpiteille. Vaikka tunnetut rajoitustekijät häiritsevät HIV-1:n varhaisia vaiheita ja vapautumista, viimeaikaiset tutkimukset ovat paljastaneet erilaisia proteiineja, jotka vähentävät vapautuneiden hiukkasten tarttuvuutta käyttämällä yksittäisiä, toistaiseksi huonosti tunnettuja toimintatapoja. Näitä ovat esimerkiksi kypsien glykoproteiinien vähäisyyden indusoiminen syntymässä olevissa virioneissa tai itseään sisältävien glykoproteiinien sisällyttäminen viruspartikkeliin, mikä johtaa virionin huonoon tarttuvuuteen ja heikentää infektion leviämistä. Näiden hiljattain löydettyjen viruslääkkeiden parempi ymmärtäminen voi avata uusia mahdollisuuksia sellaisten lääkkeiden suunnitteluun, jotka estävät sellaisten virusten leviämistä, joiden genomit ovat jo integroituneet.

**Tulos**

Lähetä tilaukset osoitteeseen reprints@benthamscience.ae Cellular Antiviral Factors that Target Particle Infectivity of HIV-1 (HIV-1:n hiukkasiinfektiivisyys)

**Esimerkki 1.3628**

Näyttelysikojen laajamittainen maantieteellinen liikkuminen ja näyttelysikojen runsas sekoittuminen helpottavat tarttuvien taudinaiheuttajien leviämistä ja leviämistä. Nenänäytteet kerättiin 2862 sialta 102 näyttelyssä ja testattiin viiden taudinaiheuttajan varalta. Vähintään yksi taudinaiheuttaja havaittiin molekyylitutkimuksin sioista 63 (61,8 %) näyttelyssä. Influenssa A -virus oli yleisin, ja se havaittiin 498 näytteessä (17,4 %). Influenssa D -virus havaittiin kahdessa (0,07 %) näytteessä. Useampi kuin yksi taudinaiheuttaja havaittiin 165 (5,8 %) näytteessä. Influenssa A -virus on edelleen suurin uhka eläinten ja ihmisten terveydelle, mutta muut taudinaiheuttajat voivat levitä näyttelysikapopulaation kautta.

**Tulos**

Näyttelysikojen arvioiminen mahdollisina tartuntatautien levittäjinä viiden hengitystiepatogeenin havaitsemisella maatalousnäyttelyissä.

**Esimerkki 1.3629**

Naudan suolistoperäisen caliciviruksen kaltainen Newbury-virus 1 (NA1) luonnehdittiin sen määrittämiseksi, kuuluuko se Caliciviridae-heimoon, ja sen antigeenisuhteen selvittämiseksi naudan suolistoperäisen caliciviruksen Newbury-virukseen 2 (NA2). Kiinteäfaasi-immuunielektronimikroskopia (SPIEM) mahdollisti NA1-virionien kvantifioinnin ja niiden ulostenäytteiden tunnistamisen, joissa oli optimaalinen viruspitoisuus. NA1-hiukkasten halkaisija oli 36,6 nm, niiden epämääräinen pintarakenne muistutti ihmisen pienten pyöreärakenteisten virusten (SRSV) pintarakennetta ja niiden kelluvuus oli 1,34 g ml 31 . Yksi kapsidiproteiini, jonka kapsidipitoisuus on 49,4 kDa, havaittiin Western blotting -menetelmällä puhdistetuissa NA1-valmisteissa, jotka oli valmistettu infektion jälkeisistä mutta ei sitä edeltävistä ulostenäytteistä ja infektion jälkeisistä mutta ei sitä edeltävistä seerumeista. NA1 ei ollut antigeenisesti sukua naudan suolistoperäiselle kalikivirus NA2:lle SPIEM:n avulla. Nämä ominaisuudet olivat johdonmukaisia NA1:n luokittelun kanssa Caliciviridae-heimoon, mutta osoittivat heterogeenisuutta naudan suolistoperäisten calicivirusten kapsidikoostumuksessa. ß

**Tulos**

Nautaeläinten suolistoperäisen kalsioviruksen kaltaisen Newbury-viruksen (Newbury Agent 1) karakterisointi.

**Esimerkki 1.3630**

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. An Pediatr (Barc). 2006;65(3):205-10 205 ORIGINALES Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias en niños hospitalizados Antecedentes El rinovirus se considera un agente causal de cuadros catarrales banales, sin embargo se ha descrito como un agente inductor de exacerbaciones asmáticas en adultos y niños mayores. En nuestro medio no se ha descrito el papel del rinovirus en infecciones respiratorias de niños hospitalizados. Objetivos Describir las infecciones confirmadas por rinovirus en niños hospitalizados por infección respiratoria en un hospital de segundo nivel. Teimme prospektiivisen kuvailevan tutkimuksen lapsista, jotka otettiin sairaalaan kuumeen tai hengitystieinfektion vuoksi ja joiden nenänielun huuhteluissa eristettiin positiivinen rinovirus syyskuun 2004 ja heinäkuun 2005 välisenä aikana. Virologinen diagnoosi tehtiin suoralla immunofluoresenssimäärityksellä ja/tai käänteisellä transkriptio-polymeraasiketjureaktiolla nenänielunäytteistä saaduista näytteistä - Study parcialmente financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias. FIS N.º 98/0310. Correspondencia: Dra. C. Calvo Rey. Viento, 5, 5.º A. 28760 Tres Cantos. Madrid. España. Correo electrónico: ccalvo@mi.madritel.es Recibido en noviembre de 2005. Hyväksytty julkaistavaksi maaliskuussa 2006. Calvo Rey C, et al. Rinovirus en las infecciones respiratorias en niños hospitalizados 206 An Pediatr (Barc). 2006;65(3):205-10 ryngeaalipesu. Potilaiden kliiniset ominaisuudet analysoitiin. Rhinovirusinfektion sairasti 76 lasta, mikä vastaa 25:tä prosenttia 304:n kuumeisen tai hengitystieinfektion saaneen lapsen sairaalahoidosta. Rhinovirus oli toiseksi yleisin virusaiheuttaja hengitystieinfektion syncytialviruksen (RSV) jälkeen (29,9 % potilaista). Viisikymmentäneljä lasta (71,1 %) oli alle 2-vuotiaita. Yleisimmät kliiniset diagnoosit olivat toistuva hengityksen vinkuminen 60,5 %:lla, bronkioliitti 23,7 %:lla, keuhkokuume 7,9 %:lla ja ylähengitystieinfektio 5,3 %:lla. Kuumetta > 38 °C oli 57,9 %:lla potilaista, ja radiologista infiltraattia todettiin 23,7 %:lla. Happisaturaatio oli alle 95 % 43,4 %:lla potilaista. 22:sta yli 2-vuotiaasta lapsesta 21:llä todettiin astmakriisi. Rhinoviruksia todettiin usein sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla, joilla oli hengitystiesairaus, ja ne olivat toiseksi yleisimpiä viruksia RSV:n jälkeen. Sarjassamme se oli yleisin syy toistuvaan hengityksen vinkumiseen sairaalahoidossa olevilla lapsilla ja toiseksi yleisin syy imeväisillä.

**Tulos**

RHINOVIRUKSEN ROOLI HENGITYSTRAKTITARTUNNOISSA SAIRAALASSA SAIRASTAVILLA LAPSILLA Taustaa

**Esimerkki 1.3631**

Taustaa: Tauti on kuitenkin vähemmän tunnettu muissa kuin denguesta kärsivissä maissa, kuten Koillis-Aasiassa. Vuonna 2014 Japanissa puhkesi kuitenkin odottamaton denguetaudinpurkaus. Kun otetaan huomioon, että Japanissa ei ole raportoitu kotoperäisiä (kotimaisia) denguetapauksia viimeiseen 70 vuoteen, tämä taudinpurkaus oli hyvin epätavallinen ja viittaa siihen, että useat ympäristötekijät ovat saattaneet muuttua tavalla, joka suosii vektorihyttysiä Koillis-Aasian alueella. Menetelmät: Aiemmassa työssä validoitu ilmastoriskitekijäindeksi (CRF) muodostettiin käyttämällä ilmastotekijöitä ja muita kuin ilmastotekijöitä. Tätä CRF-indeksiä verrattiin raportoitujen denguetapausten määrään Tokiossa, Japanissa, jossa taudinpurkaus havaittiin vuonna 2014. Riskialueiden tunnistamiseksi CRF-indeksi arvioitiin edelleen 5 km x 5 km:n resoluutiolla ja kartoitettiin Japanin ja Etelä-Korean osalta. Tulokset: CRF-indeksin avulla määritetyt korkean riskin alueet vastasivat hyvin maakuntia, joissa raportoitiin suuri määrä autoktonisia tapauksia Japanin taudinpurkauksen aikana. Maakuntatasolla denguekuumeen riskialueet olivat Tokion ja Kanakawan itäosa, Saitaman kaakkoisosa ja Chiban luoteisosa. Vaikka Etelä-Koreassa tunnistettiin suhteellisen vähän riskialueita Japaniin verrattuna, Etelä-Korean riskialueisiin kuuluu suosittuja matkailukohteita, joissa kansainväliset matkailijat ovat lisääntyneet. Päätelmät: Japanin äskettäinen denguetaudinpurkaus voi olla merkki siitä, että myös kaksi vierekkäistä, ei-denguetaudinpurkausta sairastavaa maata ovat alttiina denguekuumeen ajalliselle ja sporadiselle käyttäytymiselle. On ratkaisevan tärkeää ymmärtää mahdollisia riskialueita tulevien taudinpurkausten varalta ja toteuttaa asianmukaisia ennaltaehkäisytoimia hallitustasolla.

**Tulos**

Ilmastonmuutoksen aiheuttama uhka maissa, joissa ei esiinny dengue-epidemioita: dengue-taudin leviämismahdollisuuksien riskin lisääminen ilmasto- ja muiden kuin ilmastotietoaineistojen avulla

**Esimerkki 1.3632**

Taustaa: Amaryllidaceae-heimosta uutettu luonnollinen alkaloidi lykoriini on osoittanut erilaisia farmakologisia vaikutuksia. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on keskitytty lykoriinin mahdolliseen kasvainten vastaiseen toimintaan. Aiemmassa tutkimuksessamme havaitsimme, että lykoriini vähentää leukemian HL-60-solujen ja multippelin myelooman KM3-solujen solujen elinkelpoisuutta ja indusoi solujen apoptoosia. Lykoriinin vaikutusta ja molekyylimekanismia ihmisen krooniseen myelosyyttiseen leukemiasoluun ei kuitenkaan ole vielä selvitetty. Menetelmät: Ihmisen kroonisia myelosyyttisiä leukemiasoluja K562 käsiteltiin lykoriinilla. Solujen elinkelpoisuutta seurattiin CCK-8-menetelmällä. Histonideasetylaasin (HDAC) entsymaattinen aktiivisuus havaittiin HDAC-kolorimetrisellä määrityksellä, ja solusykli analysoitiin virtaussytometrialla. Solusykliin liittyvien proteiinien ilmentyminen tunnistettiin Western blot -menetelmällä. Tulokset: Tässä tutkimuksessa paljastui lisäksi, että lykoriini voi estää K562-solujen lisääntymistä. HDAC-aktiivisuuden analyysi osoitti, että lykoriini vähentää HDAC-entsyymiaktiivisuutta K562-soluissa annosriippuvaisesti. HDAC-aktiivisuuden estäminen on yhdistetty solusyklin pysähtymiseen ja kasvun estymiseen. Arvioimme solusyklin jakautumista lykoriinikäsittelyn jälkeen ja havaitsimme, että lykoriini aiheuttaa solusyklin pysähtymisen G0/G1-vaiheeseen. Tämän solusyklipysähdyksen taustalla olevan mekanismin tutkimiseksi G1:een liittyvät proteiinit määritettiin Western blot -testillä. Lykoriinikäsittelyn jälkeen sykliini D1:n ja sykliini-riippuvaisen kinaasi 4:n ilmentyminen estyi ja retinoblastoma-proteiinin fosforylaatio väheni. Lykoriinihoito sääteli myös merkittävästi p53:n ja sen kohdegeenin p21:n ilmentymistä. Päätelmät: Nämä tulokset viittaavat siihen, että HDAC-aktiivisuuden estäminen on vastuussa ainakin osasta lycoriinin aiheuttamasta solusyklin pysähtymisestä G0/G1-vaiheessa, ja ne tarjoavat mekanistisen kehyksen lycoriinin käytön tutkimiseksi edelleen uutena kasvainvasta-aineena.

**Tulos**

Lycoriini aiheuttaa solusyklin pysähtymisen G0/G1-vaiheeseen K562-soluissa HDAC:n eston kautta.

**Esimerkki 1.3633**

Tartuntataudit ovat merkittävä uhka nautakarjojen tuottavuudelle ja hyvinvoinnille kaikkialla maailmassa. Tartunnanaiheuttajat voivat kulkeutua maito- ja naudanlihatiloille joko suoraan (ostetut naudat, kotieläiminä pidettävät uudelleen tuodut naudat ja kosketus vierekkäisten nautojen kanssa) tai epäsuorasti (sisälmykset, vierailijat, muut lajit ja biologinen materiaali), ja tässä artikkelissa tarkastellaan näitä tartuntareittejä tukevaa näyttöä. Koska monien endeemisten tartuntatautien hävittämisohjelmia ei ole, biologinen poissulkeminen on tärkein riskien vähentämiseen tähtäävä hallintaprosessi. On suositeltu erilaisia parantavia biosulkemisstrategioita, ja näitä menettelyjä tukevaa näyttöä tarkastellaan.

**Tulos**

Maito- ja naudanlihatilojen tautien biologinen poissulkeminen: Tartunnanaiheuttajien kulkeutumisriskit ja riskien vähentämisstrategiat

**Esimerkki 1.3634**

Ebolavirukset ja Marburg-virukset, jotka kuuluvat filovirusperheeseen, ovat zoonoottisia taudinaiheuttajia, jotka aiheuttavat ihmisille vakavia sairauksia. Länsi-Afrikassa alkuvuodesta 2014 havaittu Ebola-epidemia korostaa näiden tappavien virusten aiheuttamaa uhkaa. Filovirustaudille on ominaista viruksen hallitsematon lisääntyminen ja isäntää vahingoittavien reittien aktivoituminen. Näiden ilmiöiden taustalla on isännän synnynnäisten virusvastaisten vasteiden, erityisesti tyypin I interferoni (IFN) -vasteen, voimakas tukahduttaminen, mikä mahdollistaa suuren lisääntymisen. Tässä tarkastelemme filovirusten käyttämiä mekanismeja, joilla ne estävät isännän synnynnäisen immuniteetin, ja keskustelemme tautia edistävistä viruksen replikaation näkökohdista.

**Tulos**

Filovirusten patogeneesi ja immuunipuolustus: tietoa Ebola- ja Marburg-viruksesta.

**Esimerkki 1.3635**

SARS-koronavirus (SARS-CoV) kehittää antagonistisen mekanismin, jonka avulla se voi kiertää interferonin (IFN) antiviraalista vaikutusta. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että SARS-CoV:n papaiinin kaltainen proteaasi (PLpro) estää IRF3-reitin aktivoitumisen, joka normaalisti aiheuttaisi voimakkaan IFN-vasteen, mutta SARS PLpro:n käyttämää mekanismia IRF3-reitin aktivoitumisen estämiseksi ei täysin tunneta. Tässä tutkimuksessa paljastimme uuden mekanismin, joka saattaa selittää, miten SARS PLpro estää tehokkaasti IRF3-reitin aktivoitumisen. Havaitsimme, että SARS-CoV:n kalvoankkuroituneen PLpro-domeenin (PLpro-TM) ilmentyminen estää tyypin I IFN:ien STING/ TBK1/IKKε-välitteisen aktivoitumisen ja häiritsee IRF3:n fosforylaatiota ja dimerisaatiota, jotka aktivoituvat STING:n ja TBK1:n avulla. Samalla osoitimme, että PLpro-TM on fyysisessä vuorovaikutuksessa TRAF3:n, TBK1:n, IKKε:n, STINGin ja IRF3:n kanssa, jotka ovat keskeisiä komponentteja, jotka kokoavat STING-TRAF3-TBK1-kompleksin IFN-ekspression aktivoimiseksi. PLpro-TM kuitenkin häiritsee STING-TRAF3-TBK1-kompleksin komponenttien välistä vuorovaikutusta. Lisäksi SARS PLpro-TM vähentää RIG-I:n, STINGin, TRAF3:n, TBK1:n ja IRF3:n ubikvitinoituneiden muotojen tasoja STING-TRAF3-TBK1-kompleksissa. Nämä tulokset viittaavat yhdessä uuteen SARS-CoV:n käyttämään mekanismiin, jonka avulla PLpro säätelee negatiivisesti IRF3:n aktivoitumista vuorovaikutuksessa STING-TRAF3-TBK1-kompleksin kanssa, mikä johtaa SARS-CoV:n vastatoimiin isännän synnynnäistä immuniteettia vastaan.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen papaiinin kaltainen proteaasi estää tyypin I interferonin signaalireittiä vuorovaikutuksessa STING-TRAF3- TBK1-kompleksin kanssa.

**Esimerkki 1.3636**

Proteiinien posttranslationaalisiin modifikaatioihin (PTM) kuuluvat entsymaattiset muutokset, jotka tapahtuvat solun säätelyyn vaikuttavien tekijöiden, kuten ubikitiinin (Ub) ja pienten ubikitiinin kaltaisten modifioijien (SUMO), kovalenttisella lisäämisellä. Eukaryoottisolut käyttävät näitä modifikaatioita laajalti kontrolloidakseen proteiinien toiminnallista valikoimaa. Viime vuosikymmenen aikana on käynyt ilmeiseksi, että erilaisia biologisia toimintoja säätelevien ubikitioinnin ja SUMOylaation repertuaari ei rajoitu eukaryoottisoluihin, vaan se on myös ihmisen virusperheiden ominaisuus, jota käytetään laajasti monimutkaisten isäntäsoluverkostojen ja homeostaasin hyödyntämiseen. Kiehtovaa on, että sen lisäksi, että monet virusproteiinit sitoutuvat isännän SUMO/Ub-kontrolliproteiineihin ja häiritsevät vastaavaa entsymaattista kaskadia, ne jäljittelevät keskeisiä säätelytekijöitä, jotta ne voivat anastaa tämän isäntäkoneiston ja edistää tehokkaita virustuloksia. Kehittyneet havaitsemismenetelmät ja toiminnalliset tutkimukset ubikvitiylaatiosta ja SUMOylaatiosta viruksen ja isännän välisen vuorovaikutuksen aikana ovat paljastaneet, että ihmisvirukset ovat kehittäneet laajan arsenaalin strategioita hyödyntääkseen näitä erityisiä PTM-prosesseja. Tässä katsauksessa korostamme tunnettuja virusanalogeja, jotka orkestroivat ubikitiini- ja SUMO-konjugaatiotapahtumia kumotakseen ja hyödyntääkseen perusentsymaattisia reittejä. Ubikitinylaatio on entsymaattinen kaskadi, johon liittyy pienen ubikitiiniksi kutsutun proteiinin kovalenttinen kytkeytyminen substraattiproteiinin lysiinijäännöksen aminoryhmään isopeptidisidoksen kautta ubikitiinin C-terminaaliseen glysiiniin [5, 6] . Sen lisäksi, että ubikitiini siirretään kanonisesti lysiinijäämään,

**Tulos**

Viruksen jäljittely, joka käyttää Ubikitiini- ja SUMO-isännän polkuja hyväkseen.

**Esimerkki 1.3637**

Kinonimetiditriterpeenit, sellastroli (1), pristimeri (2), tingenoni (3) ja iguesteriini (4) eristettiin Triterygium regelii -kasvista, ja dihydrotselastroli (5) syntetisoitiin hydratoimalla palladiumkatalyytillä. Eristetyt kinonimetiditriterpeenit (1-4) ja 5 arvioitiin SARS-CoV 3CL pro -inhibiittorivaikutusten osalta, ja ne osoittivat voimakasta inhiboivaa vaikutusta IC 50 -arvojen ollessa 10,3, 5,5, 9,9 ja 2,6 lM, kun taas vastaavalla 5:llä, jolla oli fenoliosio, havaittiin alhainen aktiivisuus (IC 50 = 21,7 lM). Tämän seurauksena kinonimetidiosa A-renkaassa ja hydrofobisempi E-rengas auttavat osoittamaan voimakasta aktiivisuutta. Lisäksi kaikki kinoni-metiditriterpeenit 1-4 ovat osoittautuneet kilpailukykyisiksi kineettisessä analyysissä.

**Tulos**

Tripterygium regelii -kasvintuhoojasta peräisin olevien kinoni-metiditriterpeenien SARS-CoV 3CL pro -estovaikutukset.

**Esimerkki 1.3638**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) aiheuttaa erittäin suurta kuolleisuutta vastasyntyneissä porsaissa. Suoliston limakalvojen immuunijärjestelmän on eliminoitava mahdolliset taudinaiheuttajat ja samalla ylläpidettävä molempia osapuolia hyödyttävää suhdetta mikrobiston kanssa. Erittävään immunoglobuliini A -luokkaan (SIgA) kuuluvat vasta-aineet toimivat suolistossa antigeenispesifisen immuniteetin ensimmäisenä linjana, sillä ne tunnistavat sekä patogeenit että vierasperäiset organismit. Siksi SIgA-tasojen mittaaminen on tärkeä indeksi PEDV-infektioiden ja immuunitilan arvioinnissa. On kehitetty yksinkertainen ja nopea menetelmä PEDV-spesifisen SIgA:n havaitsemiseksi immunokromatografisella testiliuskalla, johon sisältyy kolloidisella kullalla leimattu anti-SIgA:n erityiskomponentin (SC) mAb-koetin PEDV-spesifisen SIgA:n havaitsemiseksi sioissa. Liuskassa kullanvärinen anti-SIgA SC mAb levitettiin konjugaattityynylle; puhdistetut PEDV-hiukkaset ja vuohen antihiirivasta-aineet blotattiin nitroselluloosakalvolle testi- ja kontrollirivien muodostamiseksi. Tulokset osoittivat, että immunokromatografisella testiliuskalla oli korkea herkkyys ja spesifisyys. Kun sitä verrattiin entsyymisidonnaiseen immunosorbenttimääritykseen, kappa-arvo viittasi siihen, että liuskaa voitiin käyttää PEDV-spesifisen SIgA:n osoittamiseen ternimaitonäytteistä. Lisäksi liuskamääritys on nopea ja helppo suorittaa, eikä se vaadi ammattilaistason taitoja tai laitteita. Havaitsimme, että immunokromatografinen testiliuska oli nopea, herkkä ja luotettava menetelmä PEDV-spesifisen SIgA:n tunnistamiseksi, mikä osoittaa sen soveltuvuuden epidemiologiseen seurantaan sekä rokoteimmuniteetin tutkimiseen PEDV:tä tutkittaessa.

**Tulos**

Nopean immunokromatografisen liuskatestin kehittäminen sikojen epidemiallisen ripuliviruksen spesifisen SIgA:n havaitsemiseksi ternimaidossa.

**Esimerkki 1.3639**

Ehrlichia chaffeensis on pakollinen solunsisäinen bakteeri, joka aiheuttaa mahdollisesti kuolemaan johtavan uuden zoonoosin, ihmisen monosyyttisen ehrlichioosin. E. chaffeensis -bakteerin biosynteesi- ja aineenvaihduntakyky on rajallinen, joten se on kasvussaan riippuvainen pääasiassa isännän syntetisoimista ravintoaineista. Vaikka isäntäsolun sytoplasmassa on runsaasti näitä ravintoaineita, koska E. chaffeensis on rajoittunut varhaiseen endosomin kaltaiseen kalvoon sidottuun osastoon, bakteeri voi käyttää vain osastoon pääseviä isännän ravintoaineita. Miten tämä tapahtuu, ei tiedetä. Havaitsimme, että ehrlichialaisen replikaatio riippuu autofagian induktiosta, johon osallistuvat luokan III fosfatidyyliinositoli-3-kinaasin (PtdIns3K) aktiivisuus, BECN1 (Beclin 1) ja ATG5 (autofagiaan liittyvä 5). Ehrlichia hankki isäntäsolun esi-insorioituja aminohappoja luokan III PtdIns3K:sta riippuvaisella tavalla, ja ehrlichian kasvu tehostui, kun sitä käsiteltiin autofagiaa indusoivalla rapamysiinillä. Lisäksi ATG5 ja RAB5A/B/C ohjautuivat ehrlichian sulkeumiin. RAB5A/B/C:n siRNA:n knockdown tai RAB5-spesifisen GTPaasia aktivoivan proteiinin tai dominantti-negatiivisen RAB5A:n yliekspressio estivät ehrlichial-infektion, mikä osoittaa GTP:hen sitoutuneen RAB5:n kriittisen roolin infektion aikana. Sekä natiivisti että ektooppisesti ilmentynyt ehrlichial-tyypin IV erittymisen tehostajaproteiini Etf-1 sitoi RAB5:tä ja autofagiaa käynnistävää luokan III PtdIns3K-kompleksia, PIK3C3/VPS34:ää ja BECN1:tä ja asettui ehrlichial-sulkeumiin. Ektooppisesti ilmentynyt Etf-1 aktivoi luokan III PtdIns3K:n kuten E. chaffeensis -infektiossa ja indusoi autofagosomin muodostumista, poisti aggregaatiolle alttiina olevan huntingtin-mutaatioproteiinin luokan III PtdIns3K:sta riippuvaisella tavalla ja lisäsi ehrlichin proliferaatiota. Nämä tiedot tukevat käsitystä siitä, että E. chaffeensis erittää Etf-1:tä autofagian indusoimiseksi, jotta se voi RAB5:n ja luokan III PtdIns3K:n avulla käyttää isännän sytoplasmaa uudelleen ja kaapata ravinteita kasvuunsa välttäen samalla autolysosomaalisen tappamisen.

**Tulos**

Ehrlichia erittää Etf-1:tä autofagian indusoimiseksi ja ravinteiden talteenottamiseksi kasvua varten RAB5:n ja luokan III fosfatidylinositoli-3-kinaasin avulla.

**Esimerkki 1.3640**

Tarkoitus: Influenssarokotuksen saaminen voi lisätä muiden hengitystievirusten riskiä, mikä on niin sanottu virusinterferenssi. Influenssarokotteen tehon laskemiseen käytetään usein testinegatiivisia tutkimusasetelmia. Viruksen interferenssi-ilmiö on vastoin testinegatiivisen rokotteen tehokkuustutkimuksen perusolettamusta, jonka mukaan rokotus ei muuta muiden hengitystiesairauksien tartuntariskiä, mikä saattaa vääristää rokotteen tehokkuustuloksia positiiviseen suuntaan. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan virusinterferenssiä vertailemalla puolustusministeriön henkilöstön hengitystievirustilannetta influenssarokotustilanteen perusteella. Lisäksi tutkittiin yksittäisiä hengitystieviruksia ja niiden yhteyttä influenssarokotuksiin. Tulokset: Vertailimme 2880 henkilön rokotustilaa, joilla oli muita kuin influenssaviruksia sisältäviä hengitystieviruksia, 3240 henkilön rokotustilaan, joilla oli pan-negatiivinen tulos. Verrattaessa rokotettuja ja rokottamattomia potilaita ei-influenssavirusten mukautettu kertoimen suhde oli 0,97 (95 prosentin luottamusväli (CI): 0,86, 1,09; p = 0,60). Lisäksi 3349 influenssatapauksen rokotustilaa verrattiin kolmeen eri kontrolliryhmään: kaikkiin kontrolleihin (N = 6120), muihin kuin influenssapositiivisiin kontrolleihin (N = 2880) ja pan-negatiivisiin kontrolleihin (N = 3240). Kolmen kontrolliryhmän vertailun oikaistut OR-arvot eivät juuri vaihdelleet (vaihteluväli: 0,46-0,51). Päätelmät: Influenssarokotuksen saaminen ei liittynyt virusinterferenssiin väestössämme. Erityisten hengitystievirusten aiheuttaman virushäiriön tutkiminen osoitti vaihtelevia tuloksia. Rokotteesta saatu virushäiriö liittyi merkittävästi koronavirukseen ja ihmisen metapneumovirukseen; rokotuksen antama merkittävä suoja liittyi kuitenkin useimpien influenssavirusten lisäksi myös parainfluenssaan, RSV:hen ja muihin kuin influenssaviruskoinfektioihin. Julkaisija: Elsevier Ltd.

**Tulos**

Puolustusministeriön henkilöstön influenssarokotukset ja hengitystievirusten aiheuttamat häiriöt influenssakaudella 2017-2018.

**Esimerkki 1.3641**

C-hepatiittivirus (HCV) on yksi merkittävimmistä maksakirroosin ja hepatosellulaarisen karsinooman aiheuttajista. Tutkimusta vaikeuttaa helposti saatavilla olevien pieneläinmallien puute. Pienten nisäkkäiden virusten järjestelmällinen tutkiminen voisi ohjata pyrkimyksiä tällaisten mallien luomiseen ja antaa samalla tietoa virusten evoluutiobiologiasta. Olemme koonneet tähän mennessä suurimman kokoelman piennisäkkäiden näytteitä eri puolilta maailmaa, jotka voidaan seuloa veren välityksellä tarttuvien virusten varalta. Näihin näytteisiin kuuluu seerumeita ja elimiä 4 770 jyrsijältä (41 lajia) ja seerumeita 2 939 lepakolta (51 lajia). Kolme hyvin erilaista jyrsijöiden hepaviruskladeja havaittiin 27:ssä (1,8 %) 1 465 eurooppalaisesta pankomyyrästä (Myodes glareolus) ja 10:ssä (1,9 %) 518:sta eteläafrikkalaisesta nelitrippihiirestä (Rhabdomys pumilio). Lepakot osoittivat HCV:n vastaista immunoblot-reaktiivisuutta, mutta virusta ei havaittu, vaikka serologisten tulosten osoittaman geneettisen sukulaisuuden olisi pitänyt mahdollistaa RNA:n havaitseminen tätä tutkimusta varten kehitetyillä laajasti reagoivilla PCR-määrityksillä. Testattiin 210 hevosta ja 858 kissaa ja koiraa, joista löytyi lisää hevosiin liittyviä hepaciviruksia, mutta ei yhtään koirasta tai kissasta. Jyrsijöiden virukset olivat yhtä kaukana HCV:stä, ja niiden monimuotoisuus ylitti selvästi HCV:n ja koirien/hevosten hepacivirusten monimuotoisuuden yhdessä. Viisi täydellistä genomia sekvensoitiin, ja ne edustivat kaikkia viruslinjoja. Genomin erityispiirteet ja etäisyyskriteerit tukivat kaikkien virusten luokittelua hepaciviruksiksi. Kvantitatiivinen RT-PCR, RNA in situ -hybridisaatio ja histopatologia viittasivat maksatrooppisuuteen ja maksatulehdukseen, joka muistutti hepatiitti C:tä. 97 pankkivikloori-yksilöllä suoritetun rekombinanttisen serologian perusteella todettiin, että seroprevalenssiluvut olivat 8,3 prosenttia ja 12,4 prosenttia kahdesta erillisestä hepacivirus-linjasta. Pankkimyyrän seerumin vasta-aineet eivät reagoineet ristiin HCV:n tai heterologisen pankkimyyrän hepaciviruksen kanssa. RNA:n ja vasta-aineiden samanaikaista esiintymistä havaittiin kolmessa 57 PCR-positiivisesta pankkimyyräseerumista (5,3 %). Tietomme mahdollistavat uusia hypoteeseja HCV:n evoluutiosta ja kannustavat kehittämään jyrsijöiden korvikemalleja HCV:lle.

**Tulos**

Todisteita uusista hepaciviruksista jyrsijöissä

**Esimerkki 1.3642**

Yksittäisiä geenejä tai alueita käytetään edelleen yleisesti arvioitaessa virusisolaattien välisiä fylogeneettisiä suhteita. Genomialueet, jotka pystyvät uskollisesti antamaan arvioita, jotka vastaavat koko genomin sekvenssien avulla ennustettuja arvioita, olisivat suositeltavampia, jotta ne toimisivat hyvinä ehdokkaina fylogeneettisiksi markkereiksi monien virusten molekyyliepidemiologisissa tutkimuksissa. Tässä käytimme tilastollista menetelmää yksittäisten virusgeenien ja täyspitkien genomien välisten evolutiivisten suhteiden arvioimiseksi ilman puun rakentamista, jotta voitaisiin määrittää, mikä geeni voi hyvin vastata genomia fylogeneettisissä analyyseissä. Menetelmä toteutettiin laskemalla lineaariset korrelaatiot linjattujen yksittäisten geenisekvenssien ja linjattujen genomisekvenssien geneettisten etäisyysmatriisien välillä. Sovelsimme tätä menetelmää sikojen sirkovirus 2:n (PCV2), tuhkarokkoviruksen (MV), hepatiitti E -viruksen (HEV) ja japanilaisen enkefaliittiviruksen (JEV) fylogeneettisiin analyyseihin. Vertailuja varten muodostettiin fylogeneettisiä puita, ja laskelmissa käsiteltiin myös mahdollisia menetelmän tarkkuuteen vaikuttavia tekijöitä. Tulokset osoittivat, että tämä menetelmä voi tuottaa tuloksia, jotka vastaavat aiempien tutkimusten tuloksia oikeista konsensussekvensseistä, joita voidaan käyttää onnistuneesti fylogeneettisinä merkkiaineina. Ja tuloksemme viittasivat myös siihen, että nämä evolutiiviset korrelaatiot voisivat tarjota hyödyllistä tietoa sellaisten geenien tunnistamiseksi, joita voitaisiin käyttää tehokkaasti geneettisten suhteiden päättelyyn.

**Tulos**

Yksittäisten geenien ja täyspitkän genomin välisen evolutiivisen korrelaation laskeminen: Menetelmä, jota voidaan käyttää fylogeneettisten markkereiden valinnassa molekyyliepidemiologiaa varten.

**Esimerkki 1.3643**

Johdanto Streptococcus pyogenes (A-ryhmän streptokokki, GAS) aiheuttaa useita erittäin tarttuvia infektioita, ja sen osuus aikuisten ja lasten kurkkukivun aiheuttamista sairaalakäynneistä on 5-15 ja 20-30 prosenttia. GAS:n nopea diagnosointi voi parantaa potilaiden hoidon laatua ja minimoida antibioottien tarpeettoman käytön. Tavoite Tavoitteenamme oli kehittää vaihtoehtoinen nukleiinihappomonistusmenetelmä GAS:n diagnosointia varten. Menetelmä Kehitimme ja arvioimme säikeen invaasioon perustuvan amplifikaatiomäärityksen (SIBA) GAS:n nopeaa ja spesifistä toteamista varten. Kehitetyn GAS:n SIBA-määrityksen suorituskykyä verrattiin vakiintuneeseen GAS:n polymeraasiketjureaktiomääritykseen (PCR). Tulokset GAS SIBA -määrityksellä havaittiin pieniä määriä (kymmenen kopiota) S. pyogenes -DNA:ta 13 minuutissa. Nopea toteamisaika saavutettiin osittain optimoimalla magnesiumkonsentraatio ja reaktiolämpötila. GAS SIBA -määrityksen herkkyys ja spesifisyys S. pyogenes -bakteerin havaitsemiseksi kliinisistä näytteistä olivat molemmat 100 %, ja kliiniset näytteet havaittiin ~ 8 minuutissa reaktion aloittamisesta. Johtopäätökset Koska GAS SIBA -määritys tehdään alhaisessa ja vakiolämpötilassa, sitä voidaan käyttää sekä keskitetyissä laboratorioissa että hoitopaikkatesteissä. Lisäksi GAS SIBA -määritys voisi lyhyen toteamisajan ja vahvan analyyttisen suorituskyvyn ansiosta auttaa parantamaan potilaiden hoitoa ja minimoimaan antibioottien tarpeetonta määräämistä. Streptococcus pyogenes -bakteerin nopeaan ja spesifiseen havaitsemiseen kehitettiin uusi isoterminen nukleiinihappojen monistusmenetelmä, säikeen invaasioon perustuva monistus (SIBA). Menetelmä osoitti spesifisesti S. pyogenes -bakteerin 8 minuutissa kliinisistä näytteistä, ja sitä voidaan mahdollisesti käyttää hoitopisteissä.

**Tulos**

Streptococcus pyogenes -bakteerin molekulaarinen osoittaminen säikeen invaasioon perustuvalla monistusmäärityksellä (Strand Invasion Based Amplification Assay)

**Esimerkki 1.3644**

WHO on julistanut SARS-CoV-2:n taudinpurkauksen kansainvälisesti merkittäväksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi. Tähän mennessä ei kuitenkaan ole juuri lainkaan tutkittu SARS-CoV-2-infektion immuunivasteiden, erityisesti adaptiivisten immuunivasteiden, luonnehdintaa. Tässä tutkimuksessa keräsimme verta COVID-19-potilailta, jotka olivat hiljattain tulleet viruksesta vapaiksi ja jotka siksi kotiutettiin, ja analysoimme heidän SARS-CoV-2-spesifisiä vasta-aine- ja T-soluvasteensa. Havaitsimme potilailla SARS-CoV-2-spesifistä humoraalista ja soluvälitteistä immuniteettia. Molempia havaittiin äskettäin kotiutetuilla potilailla, mikä viittaa siihen, että molemmat osallistuvat immuunivälitteiseen suojautumiseen virusinfektiota vastaan. Seurantapotilailla (2 viikkoa kotiutumisen jälkeen) oli kuitenkin korkea IgG-vasta-aineiden titteri, mutta virusspesifisten T-solujen määrä oli alhainen, mikä viittaa siihen, että he saattavat siirtyä lepotilaan. Työmme on näin ollen tarjonnut perustan SARS-CoV-2:n suojaavan immuniteetin lisäanalyysille ja COVID-19:n patogeneesin ymmärtämiselle erityisesti vakavissa tapauksissa. Sillä on myös merkitystä suunniteltaessa tehokasta rokotetta SARS-CoV-2-infektion suojaamiseksi ja hoitamiseksi. : medRxiv preprint PBMC:t pestiin PBS:llä ja 2 % FBS:llä (Gibco, Grand Island, NY), minkä jälkeen lisättiin Fc:n estoreagenssia (Meltenyi Biotec, Inc., Auburn, CA), minkä jälkeen ne pestiin PBS:llä ja 2 %:lla FBS:ää. Soluja inkuboitiin sitten 30 minuutin ajan jäällä anti-CD45 (H130) (BioLegend), anti-CD3 (OKT3) (BioLegend), anti-CD8 (SK1) (BD), anti-CD56 (HCD56) (BioLegend), anti-All rights reserved. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint 9 CD38 (HIT2) (BioLegend) ja elävä/kuollut kiinnittyvällä aqua-väriaineella (eF660, eBioscience), pestiin kahdesti PBS:llä ja 2 % FBS:llä ja säilytettiin 4 °C:ssa, kunnes ne otettiin FACS Verse -näytteenottolaitteella (BD Biosciences, San Jose, CA). Tiedot analysoitiin FlowJo-ohjelmistolla (versio 10.0.8, Tree Star Inc., Ashland, Or). Prism 7 -ohjelmistoa käytetään tilastolliseen analyysiin. Studentin t-testi suoritettiin kahden ryhmän analyysiä varten. Pearsonin korrelaatiokertoimet laskettiin. P-arvoja, jotka olivat alle 0,05, pidettiin tilastollisesti merkitsevinä.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n tartunnan saaneiden toipuneiden henkilöiden viruksenvastaisen immuniteetin karakterisointi.

**Esimerkki 1.3645**

Tammikuusta joulukuuhun 2011 kerättiin potilaiden seerumeita, jotta voitiin arvioida trombosytopeniaoireyhtymän (SFTS) etiologisia aiheuttajia ja epidemiologisia piirteitä Hubein maakunnassa Kiinassa. Kaikki tapaukset esiintyivät huhtikuun ja joulukuun välisenä aikana, ja epidemia oli suurimmillaan touko-elokuussa. Potilaiden ikä vaihteli 10 ja 86 vuoden välillä (mediaani = 55 vuotta), ja SFTS:n esiintyvyys kasvoi iän myötä. Tapausten naisten ja miesten suhde oli 1,008:1, ja qPCR:llä varmistettiin, että 54,6 prosentissa (77/141) tapauksista oli SFTSV- ja 1,4 prosentissa (2/141) Hantavirusinfektio (HV). Yhdessäkään tapauksessa ei todettu samanaikaista tartuntaa kahdella tai useammalla taudinaiheuttajalla. Tässä tutkimuksessa kävi ilmi, että jotkut epäillyt SFTS-tapaukset sekoitetaan HV-infektioon samankaltaisten oireiden vuoksi. Analyysi osoitti, että SFTSV:n levinneisyys on selvästi alueellisesti keskittynyt Hubein maakunnassa.

**Tulos**

Vaikean kuumeen ja trombosytopeniaoireyhtymän taudinaiheuttajat ja epidemiologiset piirteet Hubein maakunnassa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.3646**

Taustaa: Phi29-polymeraasipohjaiset monistusmenetelmät tuottavat monistettua DNA:ta, jonka sekvenssi ja suhteellinen runsaus muuttuvat mahdollisimman vähän, moniin biolääketieteellisiin sovelluksiin. RNA-virusten havaitseminen mikrosarjojen avulla voi kuitenkin olla haasteellista, koska phi29-dna-polymeraasi ei pysty monistamaan RNA:ta eikä pieniä cDNA-fragmentteja (<2000 emästä), jotka saadaan tiettyjen virusten RNA-genomien käänteistranskriptiolla. Siksi cDNA-fragmenttien ligointi on välttämätöntä ennen phi29-polymeraasiin perustuvaa monistamista. Sovelsimme QuantiTect Whole Transcriptome Kit -paketin (Qiagen) tarkoituksiimme ja nimesimme menetelmän Whole Transcriptome Amplification (WTA) -menetelmäksi. Tulokset: WTA:lla monistettiin onnistuneesti cDNA:ta paneelista RNA-viruksia, jotka edustavat ribovirusten genomikokojen monimuotoisuutta. Monistimme WTA:lla genomin kopiolukuja 15-4 × 10 7, jolloin saatiin jopa 1,2 μg/μl tai 10 10 kohdekopiota monistettua DNA:ta. Monistuskerroin vaihteli 10 9 ja 10 6 välillä. Osoitimme myös, että rinnakkaismonistusta tapahtui, kun viruksen RNA:ta sekoitettiin bakteeri-DNA:n kanssa. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen tieteellisessä kirjallisuudessa oleva raportti, jossa osoitetaan, että muunnettua WGA-menetelmää (WTA) voidaan soveltaa menestyksekkäästi kaikenkokoiseen virusgenomiseen RNA:han. Virus-RNA:n monistaminen WTA:lla tarjoaa huomattavasti paremman herkkyyden ja havaintotarkkuuden satunnaiseen RT-PCR:ään verrattuna.

**Tulos**

BMC Molecular Biology Phi29-polymeraasiin perustuva viruksen RNA:n satunnainen monistaminen vaihtoehtona satunnaiselle RT-PCR:lle.

**Esimerkki 1.3647**

viruksen [9], mikä osoittaa tiedeyhteisön nopean reagoinnin tähän aiemmin tuntemattomaan maailmanlaajuiseen taudinaiheuttajaan. Synteettisen orgaanisen kemian, molekyylibiologian ja tietotekniikan edistysaskeleet ovat mahdollistaneet in vitro- ja in vivo- [10-13]. Termi "kemiallinen genetiikka" on keksitty tarkoittamaan kemikaalien käyttöä per-1 Mikrobiologian laitos 2 Biokemian laitos turbiinin systemaattiseen per-1 Mikrobiologian laitos 2 Biokemian laitos turbiinin systemaattiseen per-1 mikrobiologian laitos ja siten proteiinien toiminnan määrittämiseen samalla tavalla kuin mutaatioita käytetään klassisessa genetiikassa [14-16]. Päätimme selvittää SARS-CoV:n patogeneettiset polut kemiallisen genetiikan avulla Pokfulam, Hong Kong SAR China. Oletimme, että käyttämällä eteenpäin suuntautuvaa kemiallista genetiikkaa [15, 16], jossa tunnistetaan pieniä molekyylejä, jotka aiheuttavat muuttuneita fenotyyppejä soluissa tai organismeissa, ja niiden solukohdat määritetään New York, New York 10016, New York, New York 10016, voimme eristää uusia pieniä molekyyliyhdisteitä, jotka häiritsevät SARS-CoV:n patogeneesin kannalta olennaisia biologisia reittejä. Yhteenveto Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä tion ACE2:n kanssa [9]. Kun SARS-CoV on sisäistetty kohdekoronavirukseen (SARS-CoV) infektoi yli 8 000 solua, SARS-CoV:n replikaatio on erittäin nopeaa 29 maassa ja se aiheutti yli 900 kuolemantapausta yhteentoimivien transkriptionaalisten, translafataliteettien kautta. Kemiallisen genetiikan käsitteeseen perustuen seuloimme 50 240 rakenteellisesti erilaista pientä molekyyliä, jotka johtavat infektiivisten molekyylien kypsymiseen ja vapautumiseen, joista tunnistimme 104 yhdistettä, joilla on virushiukkasia viljelmän supernatanttiin [17-19]. Me anti-SARS-CoV-aktiivisuus. Näistä 104 yhdisteestä 2 spekuloi, että pienet helikaasit (Hel) voisivat häiritä SARS-CoV:n pääproteaasia (M pro ), 7 yhdisteen kohteena on viruksen patogeneesissä vaikuttava pieni helikaasi (Hel) ja 18 yhdisteen kohteena on piikkiproteiini (S) -angiomolekyylit kemiallis-geneettisen lähestymistavan avulla. Kemiallisen geneettisen kokeilun käyttökelpoisuuden tutkimiseksi. tiin ACE2:n (extensin-converting enzyme 2) välittämää virusta. Useimpien 104 yhdisteen SARS-CoV:n tutkimuksessa, hankimme SARS-CoV:n plakkien vähentämismäärityksellä määritetyn kemiallisen kirjaston (ChemBridge Corporation) 50 240 yhdisteen EC 50:n todettiin olevan alhaisella mikromolaarisella alueella. Kolme rakenteellisesti erilaista pienimolekyylistä yhdistettä, MP576, HE602 ja VE607, jotka olivat funktionaalisilta ryhmiltään ja varauksiltaan erilaisia. Koska SARS-CoV M pro , Hel ja viruksen CoV replikoituu tehokkaasti Vero-soluissa (Afrikkalainen vihreä tulo, vastaavasti, osoitti voimakasta antiviraalista aktiivisuutta apinan munuaissolulinja) ja täydellisiä sytopatiaa (CPE) (EC 50 Ͻ 10 M) ja vertailukelpoisia inhiboivia aktiivisuuksia infektoituneissa soluissa on havaittavissa 96 tunnin kuluessa kohde-erityisten in vitro -määritysten jälkeen. Vero-solujen CPE:tä käytettiin fenotyyppisenä indikaattorina onnistuneesta virusinfektiosta solupohjaisessa määrityksessä, jolla selvitettiin

**Tulos**

Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus -bakteerin uusien pienimolekyylisten inhibiittoreiden tunnistaminen kemiallisen genetiikan avulla pienten molekyylien suurten kokoelmien (kemiallisten kirjastojen) käyttö proteiinien ja kemiallisten vuorovaikutusten tutkimiseen.

**Esimerkki 1.3648**

Taustaa: SARS-CoV:n pääsy kohdesoluihin on ainutlaatuinen ja monimutkainen prosessi. Tulokset: SARS-CoV S:n välittämä soluun pääsy estyi voimakkaasti PI4KB:n tyrmäyksen jälkeen. Johtopäätökset: PI4KB:tä tarvitaan SARS-CoV S:n välittämässä soluihin pääsyssä, ja tämä toiminto on riippuvainen sen kinaasiaktiivisuudesta. Merkitys: Tuloksemme osoittavat PI4KB:lle uuden tehtävän ja viittaavat uuteen lääkekohteeseen SARS-CoV-infektion ehkäisemiseksi. Jatkotutkimukset osoittivat, että PI4P:llä on olennainen rooli SARS-CoV:n piikkivälitteisessä tunkeutumisessa, jota PI4P:n lipidimikroympäristö säätelee. Osoitamme lisäksi, että PI4KB ei vaikuta viruksen sisäänpääsyyn SARS-CoV:n S-ACE2:n sitoutumisrajapinnassa tai viruksen internalisaatiovaiheessa, vaan pikemminkin viruksen fuusioituessa tai sitä ennen. Yhdessä nämä tulokset osoittavat PI4KB:lle uuden tehtävän ja viittaavat uuteen lääkekohteeseen SARS-CoV-infektion ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Fosfatidyyliinositoli 4-kinaasi III␤ tarvitaan vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen piikin välittämää soluun pääsyä varten \*

**Esimerkki 1.3649**

Konteksti: Coptidis rhizome (CR), joka tunnetaan myös nimellä Huanglian kiinaksi, on Coptis chinensis Franch., C. deltoidea C.Y. Cheng et Hsiao, tai C. teeta Wall (Ranunculaceae). Sitä on käytetty Kiinassa laajalti bakteeriperäisen punataudin, diabeteksen, hinkuyskän, kurkkukivun, aftan ja ekseeman hoitoon. Tavoitteet: Tässä artikkelissa tarkastellaan CR:n viimeisimpiä edistysaskeleita keskittyen CR:n kasvitieteeseen, fytokemiaan, perinteisiin käyttötapoihin, farmakokinetiikkaan, farmakologiaan ja toksikologiaan sekä sen tulevaisuuden näkymiin. Menetelmät: Tutkimukset vuosilta 1985-2018 käytiin läpi kirjoista; tohtori- ja maisterin väitöskirjoista; valtion ja paikallisista lääkestandardeista; PubMedistä; CNKI:stä; Scopuksesta; Web of Science -verkkopalvelusta; ja Google Scholarista käyttäen hakusanoja Coptis, Coptidis Rhizoma, Huanglian ja goldthread. Tulokset: Tällä hetkellä CR:stä on eristetty ja tunnistettu 128 kemiallista ainesosaa. Alkaloidit ovat tyypillisiä komponentteja yhdessä orgaanisten happojen, kumariinien, fenyylipropanoidien ja kinonien kanssa. CR:stä eristetyt uutteet/yhdisteet kattavat laajan farmakologisen kirjon, mukaan lukien antibakteeriset, virus-, sieni-, diabetes-, syöpä- ja sydäntä suojaavat vaikutukset. Berberiini on CR:n tärkein aktiivinen ainesosa ja ensisijainen myrkyllinen komponentti. Päätelmät: CR on tärkeä kasviperäinen lääke kiinalaisessa lääketieteessä, ja sillä on potentiaalia hoitaa erilaisia sairauksia. Olisi kuitenkin tehtävä lisätutkimuksia kliinisten vaikutusten, toksisten ainesosien, kohde-elinten ja farmakokinetiikan tutkimiseksi sekä laadunvalvontakriteerien laatimiseksi CR:lle ja siihen liittyville lääkkeille. Lisäksi olisi tutkittava muita aktiivisia ainesosia kuin alkaloideja, joita on sekä CR:n raaoissa että jalostetuissa tuotteissa. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Coptidis Rhizoma: kattava katsaus sen perinteisiin käyttötarkoituksiin, kasvitieteeseen, fytokemiaan, farmakologiaan ja toksikologiaan.

**Esimerkki 1.3650**

Zoonoosivirukset kiertävät parvina eläinreservoareissa ja voivat siirtyä ihmispopulaatioihin aiheuttaen epidemioita, jotka vaikuttavat haitallisesti kansanterveyteen. Näissä taudinpurkaus- ja esiintymistilanteissa tarvitaan kannettavia, turvallisia ja tehokkaita rokotealustoja. Tässä työssä raportoimme alfaviruksen replikonirokotealustan tuottamisesta ja karakterisoinnista, joka perustuu ei-selektiiviseen agenttiin, heikennettyyn Venezuelan hevosen hevosen enkefaliitti (VEE) -virusrokotteeseen, kantaan 3526 (VRP 3526). Käyttämällä sekä noroviruksia että koronaviruksia mallijärjestelminä osoitamme VRP 3526 -alustan käyttökelpoisuuden rekombinanttiproteiinien tuottamisessa, viruksen kaltaisten hiukkasten tuottamisessa ja in vivo -tehokkuudessa rokotteena emergenttejä viruksia vastaan. Tärkeää on, että pakkaaminen bioturvallisuustason 2 (BSL2) olosuhteissa erottaa VRP 3526:n aiemmin raportoiduista alfavirusalustoista ja tekee tästä lähestymistavasta helppokäyttöisen suurimmalle osalle laboratorioista ympäri maailmaa. Lisäksi paremmat tulokset haavoittuvissa ikääntyneissä malleissa ja heterologista haastetta vastaan viittaavat parempaan tehoon verrattuna aiemmin heikennettyihin VRP-menetelmiin. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, VRP 3526 -alusta on turvallinen ja erittäin helposti siirrettävä järjestelmä, jota voidaan nopeasti käyttää BSL2-olosuhteissa rokote-ehdokkaiden tuottamiseen uusia mikrobipatogeeneja vastaan. TÄRKEÄÄ Vaikka VEE-viruksen replikonihiukkaset tarjoavat vankan ja vakiintuneen alustan antigeenin ilmentämiseen ja rokottamiseen, sen käyttöä on rajoittanut vaatimus korkean eristystason tiloista tuotantoa ja pakkaamista varten. Tässä työssä käytämme heikennettyä rokotekantaa, jota voidaan käyttää alhaisemmalla biosuojatasolla mutta joka säilyttää villityyppisen replikonihiukkasen kapasiteetin. Tärkeää on, että uusi replikonialusta antaa yhtä hyvän suojan ikääntyneille hiirille ja heterologisen haasteen jälkeen, mikä erottaa sen muista heikennetyistä replikonialustoista. Yhdessä uusi järjestelmä edustaa erittäin siirrettävää ja turvallista järjestelmää, jota voidaan käyttää taudin puhkeamisen yhteydessä.

**Tulos**

Laajasti saatavilla olevan venezuelalaisen hevoseläinten enkefaliittiviruksen replikonihiukkasrokotteen kehittäminen.

**Esimerkki 1.3651**

Coronaviruksen genomin replikaatiota välittää moniyksikköinen proteiinikompleksi, joka koostuu yli kymmenestä viruksen koodaamasta ja useista soluproteiineista. Viruksen replikaasikompleksin vuorovaikutus cis-toimivien RNA-elementtien kanssa, jotka sijaitsevat genomin 5- ja 3-loppuisilla alueilla, varmistaa viruksen RNA:n spesifisen replikaation. Viime vuosina koronavirusten genomin replikaatioon tarvittavien cis-toimivien RNA-elementtien rajoja ja rakenteita on luonnehdittu laajalti betakoronaviruksissa ja vähemmässä määrin muissa koronavirussuvuissa. Tässä tarkastelemme nykyistä käsitystämme koronavirusten cis-toimivista elementeistä, jotka sijaitsevat genomin terminaalialueilla, ja käytämme bioinformatiikan ja RNA:n rakenteen luotainten yhdistelmää tunnistamaan ja luonnehtimaan alfa-koronavirusten oletettuja cis-toimivia RNA-elementtejä. Tutkimus osoittaa, että RNA-rakenteet säilyvät merkittävästi Alphacoronavirus-suvun jäsenten välillä mutta myös suvun rajojen yli. Kaiken kaikkiaan alfa- ja beetakoronavirusten genomissa havaittu 5 ja 3 -terminaalisten RNA-rakenne-elementtien säilymismalli on sopusoinnussa laajalti käytetyn replikaasipolyproteiinipohjaisen Coronavirinae-luokituksen kanssa, mikä viittaa koronavirusten replikaatiokoneiston ja siihen liittyvien cis-toimivien RNA-elementtien yhteiseen evoluutioon.

**Tulos**

Alfacoronaviruksen terminaalisten genomin alueiden RNA-rakenneanalyysi

**Esimerkki 1.3652**

Avainsanat Peptidi-lipidi-interaktiot Á Membraaniaktiiviset peptidit Á Malliheliksit Á Röntgensironta Á Hydrofobinen epäsuhta Á Lipidiketjujen korrelaatio Lyhenteet CD Circular dichroism DLPC Dilauroyl-sn-glycero-3-fosfokoliini FRET Förster-resonanssienergian siirto GID Grazing incidence diffraction P/L Peptidi/lipid PNA Peptidinukleiinihappo RH Suhteellinen kosteus RSM Reciprocal space mapping SPPS Kiinteäfaasipeptidisynteesi TM Transmembrane Membrane-aktiiviset peptidit: 455. WE-Heraeus-seminaari ja AMP 2010 Workshop. Sähköinen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Peptidimallikierteet lipidikalvoissa: röntgensäteilyn sironnalla tutkittu lisäys, sijoittuminen ja lipidien reagointi aggregaatioon.

**Esimerkki 1.3653**

Kissan koronavirus (FCoV) on endeeminen luonnonvaraisissa kissapopulaatioissa ja kissojen siirtokunnissa, ja se edeltää usein kuolemaan johtavan kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen (FIP) puhkeamista. FCoV:llä on kaksi biotyyppiä: patogeeninen tauti ja hyvänlaatuinen infektio kissan suolistoperäisen koronaviruksen (FECV) kanssa. Epävarmuus vallitsee edelleen siitä, esiintyykö geneettisesti toisistaan eroavia avirulentteja ja virulentteja muotoja rinnakkain vai mutoituuko avirulentti muoto in vivo aiheuttaen FIP:n. Näiden vaihtoehtoisten hypoteesien selvittämiseksi eristimme virussekvenssejä FCoV-infektoituneista kliinisesti terveistä ja sairaista kissoista (8 FIP-tapausta ja 48 FECV-oireetonta eläintä). Neljästä geenisegmentistä muodostettiin 735 sekvenssiä, joille tehtiin fylogeneettiset analyysit. Terveiden kissojen virussekvenssit erosivat sairaista kissoista kalvon ja ei-rakenteellisen proteiinin 7b geeneissä havaittujen geneettisten etäisyyksien perusteella. Nämä tiedot osoittavat, että luonnollisissa populaatioissa kiertävät virulentit ja avirulentit kannat erottuvat toisistaan. Lisäksi 5 kalvoproteiinin aminohappojäännöstä, joilla on toiminnallista potentiaalia, erotti terveet kissat FIP:tä sairastavista kissoista. Näillä tuloksilla voi olla potentiaalia FIP:hen liittyvän virulentin FCoV:n diagnostisina merkkiaineina.

**Tulos**

Kissan tarttuvan vatsakalvotulehdusviruksen genetiikka ja patogeneesi

**Esimerkki 1.3654**

Yksivaiheinen polymeraasiketjureaktio (one-step PCR) on innovatiivinen PCR-tunnistusmenetelmä, jossa nukleiinihappojen uuttamisvaiheita ei tarvita ja jossa näytteet voidaan lisätä suoraan PCR-reagensseihin testausta varten. CDV:n ja CCoV:n samanaikaista havaitsemista varten kehitettiin herkkä ja spesifinen yksivaiheinen dupleksinen PCR-määritys (one-step dPCR), jossa käytetään kahta alukeparia, jotka on suunniteltu CDV:n H- ja CCoV:n M-geenisekvenssien perusteella. Yksivaiheisella dPCR:llä, jossa on optimoidut havaitsemisolosuhteet, on korkea spesifisyys ja herkkyys; riippumattomat sekvensointimääritykset vahvistivat nämä tulokset.

**Tulos**

Nopea ja yksinkertainen yksivaiheinen duplex-PCR-määritys koirien penikkatautiviruksen (CDV) ja koirien koronaviruksen (CCoV) osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.3655**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) vaikuttaa geneettisesti alttiisiin henkilöihin, ja se liittyy T-lymfosyyttien välittämiin vaurioihin keskushermoston hermosolujen myeliinivaipassa, mikä johtaa vakavaan signaalinsiirron heikkenemiseen. MS-taudin induktio- ja ilmenemismekanismeja ei täysin tunneta. Autoimmuunisairauksia hallitaan sekä sentraalisella toleranssilla, jossa autoreaktiiviset T-lymfosyytit eliminoidaan kateenkorvassa, että periferiassa toimivilla toleranssimekanismeilla. Monista kuvatuista mekanismeista kateenkorvasta peräisin olevat T-säätelysolut (Treg-solut) (tTreg-solut) ja periferiassa indusoidut T-solut (iTreg-solut) sekä T-säätelytyypin 1 solut (Tr1-solut) ovat mukana monissa tautimalleissa. Näiden eri Treg-alaryhmien syntymisen ja säilymisen tarkat yksityiskohdat ja niiden merkitys autoimmuunisairauksien säätelyssä ovat kuitenkin edelleen hämärän peitossa. Tässä katsauksessa analysoimme kriittisesti nykytietämystä MS-taudin ja sen eläinmallin, kokeellisen autoimmuuni enkefalomyeliitin, säätelyyn liittyvistä toleranssimekanismeista.

**Tulos**

Immuunitoleranssi autoimmuunissa keskushermoston häiriöissä - Aivoeste - Keskushermosto - Aivo-selkäydinneste - Foxp3 - GM-CSF - Ihmisen leukosyyttiantigeeni - Interferoni-γ - Interleukiini 17 - Myeliinin perusproteiini - Multippeliskleroosi - Myeliinin oligodendrosyyttiglykoproteiini - Neuromyelitis optica - Proteolipidiproteiini - Th1 - Th17 - T-säätelysolut - Trikostatiini A - Tuumorinekroositekijä-α, Toleranssi

**Esimerkki 1.3656**

Koska keuhkot ovat ympäristön ja sisäisen ympäristön välinen portti, se on vakavien infektioiden yleisin paikka. Keuhkoinfektiolle altistavat monet tekijät, kuten keuhkojen anatomian vääristymät, vähentynyt limakalvojen puhdistuma sekä epänormaalit solu- ja humoraaliset immuunivasteet. Infektion optimaalinen hoito edellyttää sen syyn diagnosointia. Koska keuhkot voivat infektoitua monilla eri mikrobeilla ja koska muiden kuin infektiotilojen histopatologia usein jäljittelee infektiota, keuhkoinfektion erotusdiagnoosi on usein laaja. Vaikka monissa tapauksissa infektion syy voidaan selvittää kliinisen anamneesin, röntgenlöydösten ja ei-invasiivisen eritenäytteenoton avulla, toisinaan tarvitaan keuhkobiopsia.

**Tulos**

Keuhkoinfektio

**Esimerkki 1.3657**

Remyelinaatio on tärkeä terapeuttinen tavoite ihmisen myeliinisairauksissa, sillä sen avulla voidaan palauttaa demyelinoidut aksonien toiminta ja tarjota neuroprotektiota. Kohdesairaudet, joihin tätä korjausprosessia voitaisiin edistää, ovat moninaisia ja niiden määrä lisääntyy jatkuvasti. Ne vaihtelevat pääasiassa geneettisistä, tulehduksellisista ja toksisista sairauksista. Jotta remyelinointistrategioita voitaisiin soveltaa näihin häiriöihin, on olennaisen tärkeää tietää, johtuuko myeliinivaurio ensisijaisesti myeliiniin vai oligodendrosyyttiin vai molempiin kohdistuvasta hyökkäyksestä ja johtavatko nämä todellakin myeliinin hajoamiseen ja demyelinaatioon. Joissakin sairauksissa myeliinitupen poikkeavuudet ovat selviä, mutta demyelinaatiota ei tapahdu. Tässä katsauksessa tarkastellaan ihmisillä ja eläimillä esiintyviä sairauksia, joissa myeliinipatologiaa esiintyy, ja keskitytään määrittelemään myeliinimuutokset kussakin sairaudessa ja niiden syyt, jotta voidaan määritellä, ovatko ne myeliiniä korjaavan hoidon kohteita. sileä ER myeliinimutaattisen taiep-rotan OL:ssä, jossa se assosioituu kertyvien mikrotubulusten kanssa. Golgin laitteisto: Tämä merkittävä organelli osallistuu vesikkelikuljetukseen ja -kauppaan sekä proteiinien, kuten PLP:n ja myeliiniin assosioituneen glykoproteiinin (MAG), translaation jälkeisten modifikaatioiden paikkaan. Rotan mutantti, vacuole formation (vf), saattaa olla ainoa myeliinimutaatio, jolla on erityinen vika Golgissa (ks. myöhemmin). Mikrotubulukset: Mikrotubulukset ovat välttämättömiä proteiinien ja tiettyjen mRNA:iden (MBP- ja MAG-mRNA) solunsisäiselle kuljetukselle solukalvoon ja kehittyvään myeliinituppeen. Taiep-rotilla on erityinen vika OL-mikrotubuluksissa, mikä johtaa sekä normaalin myeliinituotannon alkuvaiheeseen että sen myöhempään häviämiseen (ks. myöhemmin). Lysosomit: Tämä organelli on vastuussa solunsisäisestä heikentyneiden organellien ja solunulkoisten materiaalien hajottamisesta hydrolyyttisten entsyymien vaikutuksesta, jotka luovat happaman ympäristön lysosomissa. Lysosomaaliset varastointihäiriöt ovat erityinen sairausryhmä, joka johtuu mutaatiosta jossakin näistä entsyymeistä, mikä johtaa vastaavien substraattien kertymiseen. Kaksi klassista lapsuusiän lysosomaalista varastoitumishäiriötä, Krabben tauti ja metakromaattinen leukodystrofia, johtavat vakavaan keskushermoston ja perifeerisen hermoston (PNS) demyelinaatioon. Peroksisomit: Ne osallistuvat lipidien aineenvaihduntaan, erityisesti hyvin pitkäketjuisten rasvahappojen β-oksidaatioon. Ensisijainen esimerkki peroksisomien toimintahäiriöstä johtuvasta valkean aineen häiriöstä on adrenoleukodystrofia. Myeliinipatologian ja demyelinaation yksiselitteinen osoittaminen keskushermostossa edellyttää lopullista morfologista näyttöä, jota on usein vaikea saada, erityisesti ihmiskudoksesta. Kudosartefaktat, jotka johtuvat upotuskiinnityksestä, huonosta perfuusiosta (eläimillä) tai kiinnityksen viivästymisestä kuoleman jälkeen, ovat yleisiä ja voivat johtaa myeliinin tiivistymiseen ja näiden ja muiden muutosten virheelliseen tulkintaan. Paradoksaalista kyllä, keskushermoston myeliinin paras fiksaatio saavutetaan siellä, missä myeliinin tiheys ja paksuus on pienempi, eli geneettisissä sairauksissa. Myeliinin hyvä kiinnittyminen normaalissa keskushermostossa on vaikeampaa, koska myeliinitupet ovat tiheitä ja paksuja, mikä saattaa johtaa kiinnitysaineiden huonoon tunkeutumiseen. Paras fiksaatio saavutetaan sydämen tai aortan perfuusiolla glutaraldehydillä tai Karnovskyn fiksatiivilla. Suuremmissa eläinmalleissa perfuusio nousevan ja laskevan aortan kautta on optimaalinen. Näiden menetelmien ja fiksatiivien avulla kudos käsitellään muovihartsiin upottamista varten, jolloin voidaan tehdä sekä valomikroskopiaa (1 mikronin, toluidiinisinisellä värjätyt leikkeet) että elektronimikroskopiaa (ultranäppärät leikkeet). Nämä leikkeet tarjoavat muita histologisia tekniikoita paremman resoluution ja laadun, ja ne ovat myeliinin arvioinnin kultainen standardi. Viime aikoina CNS:n korkeapainepakastaminen aldehydifiksaation artefaktin välttämiseksi on tarjonnut vaihtoehtoisen menetelmän korkealaatuisen ultrastruktuurisen resoluution aikaansaamiseksi (Mobius et al., 2016) .

**Tulos**

Myeliinin perinnölliset ja hankitut häiriöt: myeliinipatologian taustalla oleva myeliinipatologia.

**Esimerkki 1.3658**

Taustaa: Hepatiitti A (HA) on Kanadassa ja Yhdysvalloissa harvinainen, ei-endeminen tauti. HA:n esiintyvyyden suuri ero Kanadan ja HA:ta endeemisissä maissa on kuitenkin tehnyt matkustamisesta merkittävän tekijän A-hepatiitin esiintyvyydessä Kanadassa. Myös Kanadan ja Yhdysvaltojen välillä on (pienempi) esiintyvyysero. Vaikka Yhdysvalloissa HA:n esiintyvyys on vain hieman korkeampi, kanadalaiset matkustavat Yhdysvaltoihin moninkertaisesti enemmän kuin endeemisiin maihin. Näin ollen matkustaminen Yhdysvaltoihin voi olla kanadalaisille matkustajille pienen tai kohtalaisen riskin lähde. Tietojemme mukaan Yhdysvaltoihin matkustamista ei ole koskaan sisällytetty HA-infektion mahdollisena riskitekijänä kanadalaisiin epidemiologisiin analyyseihin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia dynaamisten mallien avulla mahdollisia vaikutuksia hepatiitti A:n ilmaantuvuuteen Kanadassa, jotka johtuvat 1) rokotusten toteuttamisesta Yhdysvalloissa ja 2) kanadalaisten Yhdysvaltoihin suuntautuvien matkojen määrän vaihtelusta. Kehitimme ja analysoimme ikärakenteisia lokeromalleja hepatiitti A:n leviämistä ja rokotuksia varten sekä Kanadassa että Yhdysvalloissa. Mallit parametrisoitiin käyttämällä tietoja seroprevalenssista, tapausten ilmoittamisesta ja matkustustottumuksista. Yhdysvalloissa esiintyvän hepatiitti A:n esiintyvyyden mahdollinen vaikutus hepatiitti A:n esiintyvyyteen Kanadassa otettiin huomioon termillä, joka edustaa kanadalaisten tartuntoja, jotka johtuvat matkustamisesta Yhdysvaltoihin. Mallin mukaan noin 22 prosenttia Kanadassa 1990-luvun puolivälissä esiintyneistä HA-tapauksista saattoi johtua matkustamisesta Yhdysvaltoihin. Yleinen rokotusohjelma, jolla saavutettiin 70 prosentin rokotuskattavuus pienten lasten keskuudessa Yhdysvalloissa 1990-luvun puolivälissä, olisi voinut vähentää tautitapauksia Kanadassa 21 prosentilla viidessä vuodessa. Koska kaikkia tarvittavia tietoja ei ollut saatavilla mallin parametroimiseksi, tuloksia olisi pidettävä eksploratiivisina. Analyysi osoittaa kuitenkin, että uskottavien oletusten mukaan Yhdysvallat saattaa olla tärkeämpi tekijä HA:n esiintyvyyden määrittämisessä Kanadassa kuin tällä hetkellä oletetaan. Kansainvälisen matkustamisen lisääntyessä ja rokotuspolitiikan muuttuessa yhä merkityksellisemmäksi maan rajojen ulkopuolella asuvien väestöryhmien kannalta tällaiset monikansalliset mallit tulevat todennäköisesti laajempaan käyttöön politiikan suunnittelun ennakoivina apuvälineinä.

**Tulos**

BMC Infectious Diseases Yhdysvallat ja Kanada yhdistettynä epidemiologisena järjestelmänä: Esimerkki hepatiitti A:sta

**Esimerkki 1.3659**

Tässä tutkimuksessa käytetään paneeliregressiotestejä tarkasteltaessa hotellien suorituskyvyn reagointia kansainvälisen matkailun kehitykseen ja kriisitilanteisiin Taiwanissa. Hotellin suorituskyvyn mittarit ovat tulot (tulot käytettävissä olevaa huonetta kohti ja käyttöaste), kannattavuus (sijoitetun pääoman tuotto ja oman pääoman tuotto) ja osakekohtainen tulos. Kriisit olivat 21. syyskuuta 1999 tapahtunut maanjäristys (9/21-järistys), 11. syyskuuta 2001 Yhdysvalloissa tehdyt terrori-iskut (9/11-terrori-iskut) ja 22. huhtikuuta 2003 puhjennut vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS-epidemia). Tässä tutkimuksessa on neljä merkittävää panosta. Ensinnäkin testitulokset vahvistavat, että kansainvälisen matkailun kehitys (ITD), joka ilmaistaan saapuvien matkailijoiden kokonaismäärän kasvuna, vaikuttaa suoremmin hotellien myyntiin ja kannattavuuteen kuin hotellien osakekannan kehitykseen. Toiseksi tässä tutkimuksessa todetaan, että aiemmissa tutkimuksissa havaittu ITD:n ja hotelliosakkeiden tuottojen välisen vahvan yhteyden puuttuminen johtuu ajassa muuttuvasta diskonttokorosta, joka johtuu sijoittajien muuttuvista odotuksista, jotka koskevat hotelliosakkeiden hallussapidosta saatavia tulevia kassavirtoja. Kolmanneksi tässä tutkimuksessa löydetään uutta näyttöä siitä, että kun maanjäristyksen 21. syyskuuta ja terrori-iskujen 11. syyskuuta aiheuttama hotelliosakkeiden huono tulos johtui hotellien myyntitulojen menetyksestä, SARS-epidemian kielteinen vaikutus hotelliosakkeiden tuottoihin johtuu paitsi hotellien myyntitulojen vähenemisestä myös diskonttokoron noususta. Lisäksi tässä tutkimuksessa tutkitaan ensimmäistä kertaa, riippuuko hotellikannan tuoton reagointi ITD:hen talouden tilasta, ja siinä todetaan, että hotellikannan tuoton reagointi ITD:hen suhdannekierron supistuessa on tilastollisesti erilainen kuin suhdannekierron laajentuessa. Lisäksi vaikka ITD:n vaikutus hotellin osakekohtaiseen tulokseen on edelleen merkityksetön laajenemisjaksojen aikana, ITD voi merkittävästi parantaa hotellin osakkeiden tuottoja supistumisjaksojen aikana.

**Tulos**

Hotellien suorituskyvyn reagointi kansainväliseen matkailun kehitykseen ja kriisitilanteisiin

**Esimerkki 1.3660**

TRAF3 (Tumor necrosis factor receptor-associated factor 3), joka kuuluu TRAF-perheeseen, johon kuuluu sytoplasmisia adaptaattoriproteiineja, joilla on E3-ligaasiaktiivisuus, ilmentyy kaikkialla immuunijärjestelmän eri solutyypeissä. Se on jaettu useiden adaptiivisten ja synnynnäisten immuunireseptorien sekä sytokiinireseptoreiden väliseen signalointiin. Aiemmat tutkimukset, joissa on tutkittu ehdollisia TRAF3-puutteellisia hiirimalleja, joissa Traf3-geeni on poistettu spesifisesti B-lymfosyyteistä tai T-lymfosyyteistä, ovat paljastaneet TRAF3:n monipuoliset ja kriittiset in vivo -toiminnot adaptiivisessa immuniteetissa. Vaikka in vitro -näyttö viittaa TRAF3:n keskeiseen ja välttämättömään rooliin tyypin I interferonituotannossa, jonka kuvantunnistusreseptorit indusoivat makrofageissa ja dendriittisoluissa, TRAF3:n in vivo -toiminnot synnynnäisessä immuunijärjestelmässä olivat pitkään olleet epäselviä. Kolme laboratoriota on hiljattain käsitellyt tätä tietovajetta tutkimalla myeloidisoluspesifisiä TRAF3-puutteellisia (genotyyppi: TRAF3 flox/flox LysM +/Cre ) hiiriä. Uudet todisteet yhdessä osoittavat, että TRAF3:n spesifinen ablaatio myelooisissa soluissa johtaa tulehdussairauksiin, diabeteksen muuttuneeseen etenemiseen ja erityyppisten kasvainten ja infektioiden spontaaniin kehittymiseen hiirissä. Nämä uudet havainnot osoittavat, että TRAF3 toimii anti-inflammatorisena tekijänä ja että sitä tarvitaan myeloidisolujen optimaaliseen synnynnäiseen immuniteettiin. Uudet todisteet osoittavat myös, että TRAF3 on uusi kasvainsuppressorigeeni makrofageissa ja muissa myeloidisoluissa. Tässä katsauksessa keskustelemme ja teemme yhteenvedon uusista havainnoista ja nykytietämyksestä, joka koskee myeloidisolujen TRAF3:n monitahoisia säätelytehtäviä ja monimutkaisia signalointimekanismeja tulehduksessa, synnynnäisessä immuniteetissa ja kasvainten kehityksessä.

**Tulos**

TRAF3: uusi kasvainsuppressorigeeni makrofageissa.

**Esimerkki 1.3661**

Esitämme tässä yhteenvedon akuuttia välikorvatulehdusta (AOM) koskevien erilaisten virologisten tutkimusten tuloksista, jotka on tehty sivustollamme kymmenen vuoden aikana. 566:sta AOM:n sairastaneesta lapsesta yleisin virus, joka tunnistettiin joko välikorvanesteestä tai nenähuuhtelusta, oli hengitystie-synktiovirus (RSV); sitä todettiin 16 %:lla kaikista lapsista ja 38 %:lla viruspositiivisista lapsista. Seitsemänkymmentäyksi prosenttia RSV:tä sairastavista lapsista oli vuoden ikäisiä tai vanhempia, mikä oli huomattavasti vanhempia kuin kaikki muut virukset yhteensä (P = 0,045). RSV-infektio oli yhteydessä AOM:ää aiheuttaviin yleisiin bakteeripatogeeneihin. Aiemmissa pyrkimyksissä kehittää rokotteita RSV:tä vastaan on korostettu imeväisten alempien hengitysteiden infektioiden ehkäisyä, mikä on vakavampi ongelma mutta harvinaisempi kuin AOM. Tuloksemme viittaavat siihen, että RSV-rokotteilla, jotka toimivat vain vanhempien lasten infektioita vastaan, voi olla arvoa AOM:n, lasten yleisimmän sairauden, ehkäisyssä.

**Tulos**

HENGITYSTIEINFEKTIOVIRUKSEN MERKITYS AKUUTISSA VÄLIKORVATULEHDUKSESSA: VAIKUTUKSET ROKOTTEEN KEHITTÄMISEEN

**Esimerkki 1.3662**

Viisivuotias kastroitu Lhasa Apso -uros arvioitiin, koska hänellä oli yhden kuukauden ajan ollut ruokahaluttomuutta, uneliaisuutta, nieleskelyä ja etenevää oikean rintakehän raajojen ontumista. Nivelnesteanalyysi paljasti ei-septisen märkivän tulehduksen, ja diagnoosina oli immuunivälitteinen polyartriitti (IMPA). Kolmen kuukauden prednisonihoidon ja myöhemmin syklosporiinihoidon jälkeen koiralle kehittyi useita kiinteitä iho- ja ihonalaisia massoja sekä fokusoitunut massa suolen sisäpuolella. Verestä, virtsasta, ihomuutoksista ja jejunumin massasta otetuissa viljelmissä tunnistettiin Nocardia veterana matriisiabsorptiolaser-desorptio-ionisaatio-aikamassaspektrometrialla (MALDI-TOF MS), ja sen avulla organismi pystyttiin tunnistamaan aikaisemmin verrattuna perinteisempään secA1-geenisekvensointiin. Immunosuppressiivinen lääkehoito lopetettiin, ja koiraa hoidettiin kolmen kuukauden ajan antamalla trimetopriimi-sulfametoksatsolia (TMS). Kliinisten oireiden uusiutumista ei raportoitu 1 vuotta myöhemmin. Tämä tapausselostus korostaa MALDI-TOF MS:n kliinistä hyödyllisyyttä erityisesti hitaasti kasvavien, vaativien organismien nopeassa tunnistamisessa.

**Tulos**

Nocardia veterana -bakteerin aiheuttaman disseminoituneen nokardioosin onnistunut hoito koiralla

**Esimerkki 1.3663**

Vasikoilla immunoglobuliinien passiivinen immuniteetti voidaan hankkia nauttimalla ternimaitoa tai ternimaidonkorvikkeita. Plasmaa voidaan käyttää immunoglobuliinien täydentämiseen terveillä tai sairailla vasikoilla. Ternimaidosta peräisin olevan immuglobuliini G:n (IgG) seerumin puoliintumisaika on arviolta 20 päivää. IgG:n puoliintumisaika on tärkeä määritettäessä vastetta antigeeneille ja vasikoiden rokotusten ajoitusta. Tähän mennessä ei ole tehty tutkimuksia, joissa olisi arvioitu ternimaidon korvikkeen tai plasmasta peräisin olevan IgG:n puoliintumisaikaa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata ternimaidosta, ternimaidonkorvikkeesta ja plasmasta peräisin olevan IgG:n seerumin puoliintumisaikaa 35 päivän ikään asti kasvatetuilla lypsävasikoilla. Kolmekymmentä jersey-vasikkaa satunnaistettiin saamaan ternimaitoa tai ternimaidonkorviketta ruokatorven kautta tai plasmaa suonensisäisesti. Seeruminäytteet kerättiin 2, 5, 7, 10, 14, 21, 28 ja 35 päivän kohdalla. Seerumin IgG-pitoisuudet määritettiin radiaalisella immunodiffuusiolla. Tulokset osoittivat, että IgG:n puoliintumisaika ternimaitoa saaneilla vasikoilla (28,5 päivää) tai plasmaa saaneilla vasikoilla (27,3 päivää) oli pidempi kuin ternimaitoa saaneilla vasikoilla (19,1 päivää). Tarvitaan lisätutkimuksia patogeenispesifisten immunoglobuliinien arvioimiseksi, jotta voidaan suositella rokotusajankohtaa ternimaidonkorvikkeella ruokituille vasikoille.

**Tulos**

Seerumin immunoglobuliini G:n puoliintumisajan vertailu lypsävasikoilla, joille on annettu ternimaitoa, ternimaidon korviketta tai suonensisäisesti nautaplasmaa.

**Esimerkki 1.3664**

Taustaa: Useita tutkimuksia on raportoitu rintakehän tietokonetomografian (CT) piirteistä useiden 2019-nCoV-potilaiden keskuudessa: Kuvantamistekniikoita on käytetty olennaisena osana 2019-nCoV-infektiota epäilevien potilaiden diagnostiikkaa. Menetelmä: Tutkimusten tunnistaminen suoritettiin tietokannoista (PubMed, Embase ja Cochrane Library) sellaisten julkaistujen tutkimusten tunnistamiseksi, joissa tutkitaan diagnoosia, 2019-uusinta koronavirusta (2019-nCoV). Raportoitujen esiintyvyyksien välistä heterogeenisuutta arvioitiin laskemalla Cochranen Q-testin ja I 2 -statuksen p-arvot. Hoidon epäonnistumisen yhdistetty esiintyvyys suoritettiin kiinteiden vaikutusten meta-analyysimallilla, jolloin saatiin yhdistetty 95 prosentin luottamusväli. Tulosten yhdistämisessä käytettiin satunnaisvaikutusmallia, koska tällä mallilla voitiin ottaa huomioon tutkimusten heterogeenisuus ja siten todistaa yleistettävämpi tulos. Tulokset: Meta-analyysin yhdistettyjen tulosten mukaan yhteensä 55 prosenttia koronapotilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 41,31 (34,14, 48,47). Kaksi yleisintä kliinistä oiretta potilaiden välillä olivat kuume ja yskä, joiden esiintyvyys oli 85 % ja 62 %. Joko maasälvän peittävyyttä GGO:ta tai konsolidaatiota todettiin 86 prosentilla, mutta 14 prosentilla ei ollut GGO:ta tai konsolidaatiota. Muita harvinaisia CT-oireita olivat sydänpussin effuusio ja keuhkopussin effuusio, joiden esiintyvyys oli 4, 5 ja 7 prosenttia. Yleisin tapahtuma oli joko GGO tai konsolidoituminen 85 prosentilla potilaista.

**Tulos**

Kliininen kuvaus ja rintakehän TT-löydökset laboratoriossa vahvistetussa COVID-19:ssä: systemaattinen katsaus ja meta-analyysi.

**Esimerkki 1.3665**

Tässä keskitytään uusien savi-lääke-hybridimateriaalien farmaseuttisiin ja biolääketieteellisiin sovelluksiin, jotka on luokiteltu antotapojen mukaan. Savimineraaleja on käytetty jo vuosia farmaseuttisina ja lääkkeellisinä ainesosina terapeuttisiin tarkoituksiin. Useissa tutkimuksissa on pyritty tutkimaan savi-lääke-hybridimateriaaleja biolääketieteellisiin sovelluksiin, joilla on haluttuja toimintoja, kuten pitkäaikainen vapautuminen, lisääntynyt liukoisuus, tehostettu adsorptio, mukoadheesio, bioyhteensopivuus, kohdentuminen jne. Tässä katsauksessa pyritään paitsi tiivistämään savi- ja lääkeainehybridimateriaalien nykytilanne ja niiden edut antotavoista riippuen, myös käsittelemään savimineraalipohjaisten hybridien haasteita ja tulevaisuuden näkymiä biolääketieteellisissä sovelluksissa.

**Tulos**

KATSAUS BIOLÄÄKETIETEELLISISSÄ SOVELLUKSISSA KÄYTETTÄVIIN SAVI- JA LÄÄKEHYBRIDIMATERIAALEIHIN: ANTOREITIT

**Esimerkki 1.3666**

Sata lintujen Pasteurella multocida -isolaattia, jotka on saatu 13 vuoden aikana Englannissa ja Walesissa esiintyneistä lintujen koleratapauksista ja niihin liittyvistä infektioista, karakterisoitiin kapselin PCR-tyypityksellä ja analysoimalla ulkokalvoproteiiniprofiilit (OMP). Kahdeksankymmentäkahdeksan prosenttia kannoista oli kapselityyppiä A, 14 prosenttia F-tyyppiä, viisi prosenttia D-tyyppiä, neljä prosenttia B-tyyppiä ja yhdeksän prosenttia oli tyypittelemättömiä. Yhdeksäntoista erilaista OMP-profiilia (OMP-tyyppiä) tunnistettiin pääasiassa lämpömodifioitavien (OmpA) ja poriiniproteiinien (OmpH) molekyylimassan heterogeenisuuden perusteella. Viisikymmentäkuusi prosenttia isolaateista kuului 15 OMP-tyyppiin, kun taas 44 prosenttia isolaateista kuului neljään OMP-tyyppiin. OmpA- ja OmpH-proteiinien laaja molekyylimassojen heterogeenisuus tukee aiempia havaintoja siitä, että lintujen P. multocida -kannat ovat hyvin erilaisia. Lisäksi tutkittuihin isolaatteihin liittyi erilaisia kliinisiä oireita, ja niitä saatiin talteen monista eri vaurioista ja kudoksista. Kantojen suuri monimuotoisuus yhdessä kliinisten oireiden laajan kirjon kanssa viittaa siihen, että tietyt lintujen P. multocida -kannat ovat opportunistisia patogeenejä, joiden virulenssi on suhteellisen alhainen. Kapselityyppien B, D ja F kannat sekä tyypittelemättömät isolaatit liittyivät yksinomaan tiettyihin OMP-tyyppeihin, ja ne edustavat erillisiä ja laajalle levinneitä klooniryhmiä. Nämä havainnot tukevat näkemystä, jonka mukaan lintujen P. multocida -kannoilla on klonaalinen populaatiorakenne. Aiempien tutkimusten perusteella OmpA- ja OmpH-proteiinien molekyylimassan heterogeenisuus saattaa antaa P. multocidalle valikoivaa etua antigeenisen vaihtelun kautta. #

**Tulos**

Lintujen Pasteurella multocida -kantojen monimuotoisuus kapselin PCR-typisoinnin ja OmpA- ja OmpH-ulkokalvoproteiinien vaihtelun perusteella 5 ( 0 2 ) 0 0 0 3 0 0 0 -0

**Esimerkki 1.3667**

emetiini ja homoharringtoniini estävät SARS-CoV-2:n replikaatiota in vitro, Antiviral Research, https://doi. ABSTRAKTI Uuden SARS-CoV-2 -viruksen aiheuttama pandemia vaikuttaa maailmanlaajuiseen terveyteen, ja tehokkaita hoitovaihtoehtoja tarvitaan kiireellisesti. Arvioimme sellaisten yhdisteiden in vitro antiviraalista vaikutusta, joiden on aiemmin raportoitu estävän koronaviruksen replikaatiota, sekä sellaisten yhdisteiden in vitro -vaikutusta, joita parhaillaan arvioidaan kliinisissä tutkimuksissa SARS-CoV-2-potilaille. Raportoimme remdesiviirin, lopinaviirin, homorringtoniinin ja emetiinin antiviraalisen vaikutuksen SARS-CoV-2 -virusta vastaan Vero E6 -soluissa, kun arvioitu 50 %:n tehollinen pitoisuus oli 23,15 µM, 26,63 µM, 2,55 µM ja 0,46 µM. Ribaviriini tai favipiraviiri, joita parhaillaan arvioidaan kliinisissä tutkimuksissa, eivät estäneet 100 µM:n pitoisuudessa. Remdesiviirin ja emetiinin välillä havaittiin synergiaa, ja 6,25 µM:n remdesiviirillä yhdessä 0,195 µM:n emetiinin kanssa voidaan saavuttaa 64,9 %:n esto virustuotossa. Yhdistelmähoito voi auttaa alentamaan yhdisteiden tehollista pitoisuutta terapeuttisten plasmapitoisuuksien alapuolelle ja tuottaa parempia kliinisiä hyötyjä.

**Tulos**

Journal Pre-proof Remdesivir, lopinaviiri, emetiini ja homoharringtoniini estävät SARS-CoV-2:n replikaatiota in vitro LYHYT TIEDONANTO Remdesivir, lopinaviiri, emetiini ja homoharringtoniini estävät SARS-CoV-2:n replikaatiota in vitro.

**Esimerkki 1.3668**

Chikungunya-virus (CHIKV) on viime vuosikymmeninä kehittynyt maantieteellisesti eristetystä taudinaiheuttajasta virukseksi, joka on levinnyt laajalti monissa osissa Afrikkaa, Aasiaa ja viime aikoina myös Keski- ja Etelä-Amerikassa. Vaikka CHIKV-infektiot ovat harvoin kuolemaan johtavia, tauti voi kehittyä krooniseen vaiheeseen, jolle on ominaista jatkuva polyartralgia ja nivelten jäykkyys. Krooninen CHIKV-infektio voi heikentää potilaiden toimintakykyä vakavasti viikkojen tai jopa useiden vuosien ajan alkuperäisen tartunnan jälkeen. CHIKV-infektioiden aiheuttamasta taakasta huolimatta rokotetta tai viruslääkkeitä ei ole vielä saatavilla. Nykyinen hoito on siksi vain oireenmukaista ja koostuu kipulääkkeiden, kuumelääkkeiden ja tulehduskipulääkkeiden antamisesta. CHIKV:n estäjiksi on viime aikoina tunnistettu useita molekyylejä, joilla on erilaisia virus- tai isäntäkohteita. Tässä luvussa esitetään yhteenveto CHIKV-infektioiden vastaisten viruslääkkeiden kehittämisen nykytilasta.

**Tulos**

Antiviraaliset strategiat Chikungunya-virusta vastaan

**Esimerkki 1.3669**

Joulukuun 2019 lopussa uusi koronavirus, 2019-nCoV, aiheutti keuhkokuumeen puhkeamisen, joka levisi Wuhanista, Hubein maakunnasta, koko Kiinaan, mikä on aiheuttanut suuria uhkia kansanterveydelle ja herättänyt valtavasti huomiota ympäri maailmaa. Toistaiseksi ei ole saatavilla kliinisesti hyväksyttyjä rokotteita tai viruslääkkeitä näitä ihmisen koronavirusinfektioita vastaan. Ihmisen uusista koronavirustartunnoista tarvitaan kiireellisesti intensiivistä tutkimusta, jotta voidaan selvittää niiden tartuntareitti ja patogeeniset mekanismit sekä tunnistaa mahdolliset lääkekohteet, mikä edistäisi tehokkaiden ennaltaehkäisevien ja terapeuttisten vastatoimien kehittämistä. Tässä kuvataan 2019-nCoV:n epidemiologiset ja etiologiset ominaisuudet, käsitellään sen keskeisiä biologisia ominaisuuksia, mukaan lukien tropismi ja reseptorien käyttö, esitetään yhteenveto lähestymistavoista taudin ennaltaehkäisyyn ja hoitoon ja spekuloidaan 2019-nCoV:n siirtoreittiä.

**Tulos**

Vuoden 2019-novel-koronaviruksen (2019-nCoV) keuhkokuume-epidemia ja näkemyksiä tulevista uusista tartuntataudeista tulevaisuudessa

**Esimerkki 1.3670**

TAVOITE: Viimeaikaiset kokemukset Yhdysvalloissa ennennäkemättömistä terrori-iskuista (9/11) ja tuhoisasta luonnonkatastrofista (hirmumyrsky Katrina) ovat osoittaneet, että tällaisten katastrofien aikana tapahtuva joukkouhrien lääketieteellinen hoito aiheuttaa eettisiä ongelmia, joita ei tavallisesti esiinny siviilihoidossa. On tärkeää 1) tunnistaa ne ainutlaatuiset eettiset haasteet, joita lääkärit kohtaavat, kun he tuntevat velvollisuudekseen hoitaa tällaisten katastrofien uhreja, ja 2) kehittää kansallinen konsensus eettisistä ohjeista eettisen päätöksenteon resurssiksi lääketieteellisessä katastrofiapuun liittyvässä avustustoiminnassa. TUTKIMUKSEN SUUNNITTELU: Asiaa koskeva kirjallisuuskatsaus tehtiin, jotta voitiin arvioida kokemuksia ja mielipiteitä lääketieteellisen hoidon tilasta terrori-iskuissa ja luonnonkatastrofeissa, katastrofien lääketieteellisen hoidon eettisiä haasteita sekä ammatillisia velvollisuuksia ja reagointikykyä katastrofeissa. PÄÄTELMÄT: On tarpeen kehittää kansallinen yhteisymmärrys eettisistä ohjeista lääkäreille, jotka hoitavat potilaita, uhreja ja katastrofien uhreja, ja muotoilla hyveisiin perustuva, mutta käytännöllinen eettinen lähestymistapa lääketieteelliseen hoitoon tällaisissa ääriolosuhteissa. Tarvitaan lääketieteen opiskelijoille, erikoistuville lääkäreille ja lääkäreille suunnattua koulutusohjelmaa, jotta voidaan parhaiten valmistaa kaikkia lääkäreitä, joita tulevaisuudessa saatetaan kutsua luokittelemaan potilaita, jakamaan resursseja ja tekemään vaikeita päätöksiä hoidon ensisijaisuudesta ja mukavuushoidosta. Näitä kysymyksiä ei ole tarkoituksenmukaista käsitellä katastrofin tapahtuessa, vaan pikemminkin etukäteen osana lääkärikunnan eettistä koulutusta. Tärkeitä ratkaistavia kysymyksiä ovat muun muassa sairaalahoidon ja tapaturmien luokittelu ja priorisointi, lääketieteellinen vastuu, muuttuneet hoitostandardit, oikeudenmukaisuus ja tasapuolisuus, tietoon perustuva suostumus ja potilaan itsemääräämisoikeus, katastrofilääketieteen soveltamisalan laajentaminen sekä lääkäreiden moraalinen ja eettinen vastuu katastrofin uhrien hoidossa.

**Tulos**

Vaikeiden eettisten päätösten tekeminen potilashoidossa luonnonkatastrofien ja muiden joukkovahinkotapahtumien aikana.

**Esimerkki 1.3671**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin ursolihapon vaikutusmekanismia Toxoplasma gondii -kasvintuhoojia vastaan, mukaan lukien immunomodulatoriset vaikutukset. Arvioimme ursolihapon T. gondii -vastaista vaikutusta ja analysoimme typpioksidin (NO), reaktiivisten happilajien (ROS) ja sytokiinien tuotantoa yhdessä viljeltyjen immuunisolujen kautta sekä T. gondii -solunsisäisten organellien ilmentymistä. T. gondiin solunsisäiset organellit ja granulat, erityisesti rhoptry-proteiini 18, mikroneemiproteiini 8 ja sisemmän kalvokompleksin alakompleksin proteiini 3, vähenivät selvästi, kun T. gondii hoidettiin ursolihapolla, ja niiden ilmentyminen estyi tehokkaasti. Lisäksi ursolihappo lisäsi tehokkaasti NO:n, ROS:n, interleukiini (IL)-10:n, IL-12:n, granulosyytti-makrofagikolonioita stimuloivan tekijän (GM-CSF) ja interferoni-β:n tuotantoa ja vähensi IL-1β:n, IL-6:n, tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) ja transformoivan kasvutekijä beeta 1:n (TGF-β1) ilmentymistä T. gondii -infektoituneissa immuunisoluissa. Nämä tulokset osoittavat, että ursolihappo ei ainoastaan aiheuta T. gondii -vastaista aktiivisuutta/vaikutusta estämällä tehokkaasti T. gondii -bakteerin ja T. gondii -bakteerin alisoluorganellien eloonjäämistä, vaan se myös indusoi spesifisiä immunomodulatorisia vaikutuksia T. gondii -infektoituneissa immuunisoluissa. Siksi tämä tutkimus osoittaa, että ursolihappoa voidaan tehokkaasti hyödyntää potentiaalisena ehdokkaana uusien toksoplasmoosilääkkeiden kehittämiseksi, ja sillä on immunomoduloiva vaikutus. eri aliproteiineja, kuten IMC-alaosaston proteiineja 1, 2 ja 3 [2] [3] [4] . T. gondii -bakteerin proteiinikinaasien tiedetään olevan avainasemassa motiliteetin, invaasion, replikaation, egression ja eloonjäämisen moduloinnissa isännässä [5] . On raportoitu, että T. gondii jakautuu ainutlaatuisen solunjakautumismuodon, kuten endodyogenian, avulla, ja sen kromosomimatkustajakompleksi on välttämätön toimivan mitoottisen karan organisoinnille [6] . Lisäksi T. gondii ei ainoastaan muodosta parasiittofoorista tyhjiökalvoa (PVM) isäntäsoluihin tunkeuduttuaan, vaan myös lisääntyy ja kasvaa PVM:ksi [7-9]. Vuosikymmenien ajan useat yhdisteet kehitettiin monien tutkijoiden ja ryhmien kautta lääkkeiksi toksoplasmoosin hoitoon, ja niitä käytetään hyödyllisesti klinikoissa. Nykyiset lääkkeet ovat kuitenkin laajalti alttiita lääkeresistenssille klinikoilla maailmanlaajuisesti. Näiden haasteiden farmakologisten esteiden voittamiseksi tartuntatautien hoitoon on pyritty eri aloilla, ja on raportoitu, että erilaisilla lääkekasveista saaduilla uutteilla/yhdisteillä ja uusilla synteettisillä yhdisteillä on T. gondii -vastaista vaikutusta in vitro- ja prekliinisissä vaiheissa [10] [11] [12] [13] [14] [15] . Viime aikoihin asti erilaiset kasveista peräisin olevat yhdisteet ovat osoittaneet johtavaa roolia ja kykyä sellaisten erikoistuneiden aineenvaihduntatuotteiden lähteenä, joilla on lääketieteellisiä vaikutuksia ja farmakologisia vaikutuksia. Lisäksi on raportoitu, että erilaisia kasveista saatuja uutteita/yhdisteitä ja synteettisiä yhdisteitä voitaisiin käyttää lääketieteen alalla hyödyllisinä resursseina skistosomiaasin, leishmanian, malarian tai tuberkuloosin aiheuttamien akuuttien tai kroonisten tartuntatautien sekä virussairauksien, kuten keski-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) tai Zika-kuumeen ja lintuinfluenssan, hoidossa [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] . Tehokkaita uuden sukupolven lääkkeitä toksoplasmoosin hoitoon ei kuitenkaan ole vielä kehitetty, ja zoonoosien lääkekehityksen vaikeus aiheuttaa edelleen kansanterveydellisen kriisin maailmanlaajuisesti. Tässä yhteydessä tarvitaan kiireellisesti erilaisia tutkimuksia tehokkaiden lääkkeiden ja uusien ehdokkaiden kehittämiseksi tai löytämiseksi loisperäisiä zoonooseja vastaan. Tältä osin ursolihappo on lääkekasveista peräisin oleva bioaktiivinen yhdiste, ja sillä tiedetään olevan myös selektiivisiä bioaktiivisia ominaisuuksia, kuten tulehdusta ehkäiseviä [24-27] ja syöpää ehkäiseviä vaikutuksia [28] [29] [30] [31] . Se aiheuttaa myös tehokkaasti erilaisia toimintoja, mukaan lukien antimikrobisia [32-34] ja loislääkkeitä [35, 36] estäviä vaikutuksia. Viime aikoihin asti, vaikka T. gondii -vastaista aktiivisuutta koskevia tutkimuksia ja yhdisteitä on raportoitu maailmanlaajuisesti [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] , ursolihapon vaikutusmekanismia T. gondii -vastaiseen vaikutukseen ja immunomodulatoriseen aktiivisuuteen ei ole vielä raportoitu. Tästä näkökulmasta tämä tutkimus suoritettiin ursolihapon vaikutusmekanismin ja immunomoduloivan aktiivisuuden arvioimiseksi T. gondii -vastaisten vaikutusten ja aktiivisuuden osalta sekä sen potentiaalin vahvistamiseksi tehokkaana lääkeainekandidaattina uusien toksoplasmoosin vastaisten aineiden kehittämiseksi. Tulokset T. gondii on erityinen verkkorakenne ja järjestelmät, mukaan lukien erilaiset solunsisäiset organellit, kuten mitokondrio, apikoplast, tiheä granulaatti ja rhoptry (kuva 1) , joka aiheuttaa vakavia zoonoositauteja, kuten toksoplasmoosia, erityisesti ihmisillä aiheuttaen infektioita useissa selkärankaisissa. Ennen kuin arvioimme ursolihapon vaikutusmekanismia T. gondii -bakteeria vastaan, mittasimme ursolihapon (UA) estävän vaikutuksen T. gondii -bakteerin ja T. gondii -bakteerin infektoimien normaalien keuhkosolujen eloonjäämiskykyyn MTT-määrityksellä, kuten aiemmin on kuvattu [9] , mikä osoitti merkittäviä tuloksia ja toistettavuutta. Kun T. gondii -bakteeria käsiteltiin UA:lla (12,5-400 µg/ml) 24 tunnin ajan, elinkyky estyi tehokkaasti, ja loisen eloonjäämisasteeksi mitattiin alle 30 prosenttia 200 µg/ml:n käytöllä. UA vähensi voimakkaasti T. gondii:n elinkelpoisuutta verrattuna sulfadiatsiiniin (SF), mikä osoittaa, että UA aiheutti T. gondii -vastaista vaikutusta tai aktiivisuutta T. gondii:ta vastaan (tietoja ei ole esitetty). Erityisesti T. gondii -infektoituneet keuhkosolut estyivät selvästi annosriippuvaisesti ursolihappokäsittelyn (12,5-200 µg/ml) jälkeen verrattuna käsittelemättömiin infektiosoluihin ja SF:llä käsiteltyihin T. gondii -infektoituneisiin soluihin ( Kuva 2) . Lisäksi osoitettiin selvästi, että käsittelemättömän T. gondii -ryhmän ja koeryhmien välillä oli merkittäviä eroja. Näistä näkökohdista osoitettiin, että UA aiheutti tehokkaasti selektiivisen parasiittivastaista vaikutusta/vaikutusta verrattuna SF-käsiteltyyn ryhmään ja käsittelemättömään ryhmään suoran estävän vaikutuksen kautta T. gondii:n elinkelpoisuuteen Pathogens 2019, 8, 61 3 of 18. Tämä osoittaa, että UA:lla on potentiaalia hyödynnettäväksi T. gondii -vasta-aineehdokkaana ja/tai synergisenä yhdisteenä nykyisten lääkkeiden kanssa uusien toksoplasmoosin vastaisten aineiden kehittämiseksi. Näin ollen nämä tulokset osoittavat, että UA estää voimakkaasti T. gondii -bakteerin eloonjäämisen tai estää sitä estämällä tehokkaasti T. gondii -vastaista toimintaa selektiivisen estävän vaikutuksen ja/tai T. gondii -bakteerin elinkelpoisuutta vastaan kohdistuvan vaikutuksen avulla.

**Tulos**

Ursolihapon vaikutusmekanismi potentiaalisena toksoplasmoosin vastaisena aineena ja sen immunomodulatoriset vaikutukset

**Esimerkki 1.3672**

Virukset ovat replikaatiokykyisiä genomeja, jotka ovat suhteellisen geeniköyhiä. Jopa suurimmat virukset (esim. herpesvirukset) koodaavat vain hieman yli 200 avointa lukukehystä (ORF). Koska virukset kuitenkin replikoituvat pakollisesti solujen sisällä ja koska evoluutiota saattaa ohjata mittakaavan säästöperiaate, on kohtuullista olettaa, että monet virukset ovat kehittäneet kyvyn ottaa solujen koodaamia proteiineja käyttöön tarvittavien korvaavien toimintojen tarjoamiseksi. Virusten sekvenssitietokantojen in silico -tutkimus paljastaa, että useimmilla positiivisjuosteisilla ja kaksisäikeisillä RNA-viruksilla on ORF:iä RNA-helikaseille. Toisaalta retrovirusten genomeista puuttuu viruksen koodaama helikaasi. Tässä tarkastelemme lyhyesti käsitystä siitä, että ihmisen immuunikatovirus (HIV-1) on omaksunut kyvyn käyttää yhtä tai useampaa solun RNA-eliksaasia replikaatiokierrossaan.

**Tulos**

RNA-helikaasien rooli HIV-1:n replikaatiossa

**Esimerkki 1.3673**

Koronaviruksilla on suuri merkitys sekä eläinten että ihmisten terveydelle. SARSin ja MERSin kaltaisten uusien koronavirusten ilmaantuessa genomin nopean karakterisoinnin tarve on yhä tärkeämpi. Lisäksi tarvitaan syväsekvenssi- ja täyspitkän viruksen genomin analyysitekniikoita, jotta voidaan ymmärtää näiden virusten kvasilajien vaikutus biologiaan. Tässä tutkimuksessa verrattiin kahden sekvenssistä riippumattoman menetelmän [sekvenssistä riippumaton yhden alukkeen monistus (SISPA) ja yhden alukkeen isoterminen monistus (SPIA, jota Ovation kit edustaa)] tehokkuutta yhdistettynä korkean läpimenon sekvensointiin naudan koronaviruksen (BCoV) täyspitkän genomin tuottamiseksi nenän pyyhkäisynäytteestä. Molemmilla menetelmillä saavutettiin korkea genomin kattavuus (100 % SPIA:n ja 99 % SISPA:n osalta), mutta BCoV:lle karttuneiden lukujen prosenttiosuudessa oli kuitenkin selvä ero. Ovationin lukemista noin 45 prosenttia kartoitti BCoV:n (sekvenssisyvyys 169-284 944), kun taas SISPAn lukemista vain 0,07 prosenttia (sekvenssisyvyys 0-249) kartoitti referenssigenomin. Vaikka BCoV oli tutkimuksen painopiste, tunnistimme datasarjoista myös naudan riniitti B -viruksen (BRBV). Tämän viruksen osalta suuntaus oli samankaltainen kuin BCoV:n osalta havaittu Ovation vs. SISPA, mutta BRBV:lle karttui vähemmän sekvenssejä, mikä johtui tämän viruksen vähäisemmästä määrästä. Yhteenvetona voidaan todeta, että tässä tutkimuksessa käytetty SPIA-menetelmä kattoi koko BCoV:n (korkea kopioluku) ja BRBV:n (alhainen kopioluku) ja että sen sekvenssi-/genomisyvyys oli suuri verrattuna SISPAan. Vaikka kyseessä on rajallinen tutkimus, tulokset osoittavat, että Ovation-menetelmä voisi olla suositeltavin menetelmä koko genomin sekvensoinnissa, jos viruksen RNA:n kopioluvun odotetaan olevan alhainen ja jos halutaan suuri sekvenssin syvyys.

**Tulos**

Yhden alukkeen isoterminen monistus (SPIA) yhdistettynä seuraavan sukupolven sekvensointiin tarjoaa täydellisen kattavuuden naudan coronaviruksen genomille ja suuremman sekvenssisyvyyden verrattuna sekvenssistä riippumattomaan yhden alukkeen monistukseen (SISPA).

**Esimerkki 1.3674**

Ulkopuolelta tulevissa akuuteissa häiriöissä solut voivat käynnistää itsepuolustusmekanismeja taistellakseen genomistressiä vastaan. Solujen vasteen tutkimiseksi jatkuvalle ionisäteilylle (IR) ehdotetaan dynaamista mallia p53-stressivasteiden verkostoille solutasolla. Mallia voidaan menestyksekkäästi käyttää simuloimaan dynaamisia prosesseja, jotka liittyvät kaksoissäiekatkojen (DSB) syntyyn ja niiden korjaamiseen, kytkimen kaltaiseen ATM:n (ataxia telangiectasia mutated) aktivoitumiseen, p53:n ja MDM2:n takaisinkytkentäsilmukassa tapahtuviin värähtelyihin sekä p53:n stressivaste-verkostojen käynnistämään toksiinien eliminointiin. Malli voi erityisesti ennustaa soluvasteen uskottavia tuloksia erilaisissa IR-annosjärjestelmissä.

**Tulos**

DNA-vaurion aiheuttaman soluvasteen dynaaminen mallintaminen p53-stressivasteiden verkostojen perusteella.

**Esimerkki 1.3675**

ThermoBioStarin ja Biotan optinen immunomääritys (FLU OIA) on pikatesti, joka on suunniteltu A- ja B-influenssa-infektion diagnosoimiseksi erilaisilla näytetyypeillä. Määrityksessä käytetään erittäin herkkiä ohutilmanäytteenottomenetelmiä yhdistettynä nukleoproteiinin spesifisiin monoklonaalisiin vasta-aineisiin. Testi on helppo suorittaa, se ei vaadi instrumentteja ja sen on tarkoitus antaa tulos 15 minuutissa testin aloittamisesta hoitopaikan ympäristössä. Alkuvaiheen kliinisissä tutkimuksissa testin osoitettiin vastaavan viljelyä tartunnan saaneiden henkilöiden tunnistamisessa. Myöhemmät riippumattomat tutkimukset, joissa on käytetty erilaisia näytetyyppejä, ovat osoittaneet, että herkkyys on 48-100 prosenttia ja spesifisyys 93-97 prosenttia. Ihmiskantojen havaitsemisen lisäksi tämän määrityksen on osoitettu kykenevän havaitsemaan erilaisia lintu- ja nisäkäsviruksia. FLU OIA -testiä on käytetty laajamittaisissa valvontajärjestelmissä, joiden tarkoituksena on tuottaa nopeaa epidemiologista tietoa tavanomaisten influenssakausien aikana, ja se on osoittanut, että se voi täyttää vastaavanlaisen roolin monilajisessa valvonnassa esimerkiksi olosuhteissa, joissa tavanomaiset virusten eristysmenetelmät ovat haasteellisia. Tällaisen käytön voidaan ajatella helpottavan influenssaepidemioiden oikea-aikaista tunnistamista ja positiivisten näytteiden priorisointia tavanomaisempaa laboratoriotutkimusta varten, mikä johtaa parempaan pandemioiden väliseen seurantaan ja nopeaan reagointiin seuraavan pandemian sattuessa.

**Tulos**

Influenssan optinen immunomääritys (ThermoBioStar's FLU OIA): diagnostinen väline influenssan hallinnan parantamiseen.

**Esimerkki 1.3676**

Virukset ovat riippuvaisia solun translaatiokoneistosta proteiinisynteesiä varten. Osa synnynnäistä immuunivastetta infektioon on stressikinaasi PKR:n aktivoituminen, joka fosforyloi initiaatiotekijä eIF2:n alfa-alayksikköä. Tämä johtaa translaation estymiseen ja sen tarkoituksena on estää viruksen replikaatio. Translaation eston jälkivaikutuksena on sytoplasman granuloiden, niin sanottujen stressigranuloiden (SG) muodostuminen, jotka sisältävät mRNA:ta, initiaatiotekijöitä, ribosomaalisia alayksiköitä ja muita mRNA:ta sääteleviä proteiineja. SG:t pitävät mRNA:t translaatiokyvyttömänä, kunnes solu toipuu stressistä. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on alettu selvittää SG:iden vaikutusta virusten replikaatioon. Ei ole yllättävää, että eri perheisiin kuuluvien virusten on havaittu muokkaavan SG:n muodostumista infektoituneissa soluissa assosioitumalla tärkeisiin SG-vaikuttajaproteiineihin. Tässä katsauksessa kuvataan tämänhetkinen tietämys SG:istä ja niiden vuorovaikutuksesta ja vaikutuksesta virusten replikaatioon. Proteiinisynteesin tarkimmin säädelty vaihe tapahtuu aloitusvaiheessa. Translaation initointitekijä eIF2:lla on ratkaiseva rooli tässä prosessissa. Stressittömissä soluissa BKT:n kanssa kompleksoitunut eIF2 assosioituu eIF2B:n kanssa, joka on nukleotidinvaihtotekijä ja joka vaihtaa BKT:n GTP:ksi. Tämän vaihdon ansiosta eIF2:GTP-kompleksi voi assosioitua initiaattorin metioniini-tRNA:n kanssa muodostaen ternäärisen kompleksin (eIF2:GTP:tRNA Met ). Ternäärinen kompleksi tuo initiaattorimetioniinin 43S-ribosomin esi-initiaatiokompleksiin. 43S-kompleksi sisältää 40S-ribosomin ja useita muita initiaatiotekijöitä, joilla on tärkeä rooli translaatiossa. Tämän jälkeen 43S-kompleksi muodostaa 48S-ribosomikompleksin sitomalla mRNA:ta, joka on itse aktivoitu translaatiota varten assosioitumalla muiden initiaatiotekijöiden kanssa. Tämän jälkeen rekrytoidaan 60S-ribosomaalinen alayksikkö, jolloin GTP hydrolysoituu GDP:ksi ja eIF2:GDP vapautuu ribosomaalisesta kompleksista assosioitumaan jälleen eIF2B:n kanssa ja latautumaan uudelleen GTP:llä prosessin aloittamiseksi uudelleen [katsaus [1, 2] ]. Solustressin jälkeen eIF2:n alfa-alayksikkö fosforyloituu jollakin neljästä stressiaktivoituneesta kinaasista: GCN, joka aktivoituu ravintoaineiden puutteen aikana, PERK, joka aktivoituu ER-stressin jälkeen, HRI, joka aktivoituu oksidatiivisen stressin ja hemipuutoksen jälkeen, ja PKR, joka aktivoituu virusinfektion jälkeen [katsaus [3] ].

**Tulos**

Stressirakeet ja virusten replikaatio HHS Public Access (julkinen pääsy)

**Esimerkki 1.3677**

Kaakkois-Aasiassa tällä hetkellä kiertävät erittäin patogeeniset lintujen H5N1-influenssavirukset voivat aiheuttaa seuraavan influenssapandemian. Ristikkäissuojattujen, annostusta säästävien, turvallisten ja tehokkaiden rokotteiden tuottamiseksi pyritään käyttämään useita vaihtoehtoisia lähestymistapoja, koska perinteiset rokotteet, kuten alkionmunissa kasvatetut rokotteet, eivät ole immunogeenisia. Kehitimme replikaatioinkompetentin adenovirusvektoripohjaisen, adjuvantti- ja munasta riippumattoman pandemiavaikutteisen influenssarokotestrategian mahdolliseksi vaihtoehdoksi perinteisille kananmunasta valmistetuille rokotteille.

**Tulos**

Uudet pandemiaa edeltävät influenssarokotteet: Muna- ja adjuvantista riippumaton ihmisen adenovirusvektoristrategia saa aikaan pitkäkestoisen suojaavan immuunivasteen hiirillä.

**Esimerkki 1.3678**

Taustaa: colibakteerin roolista vastasyntyneiden vasikoiden ripulissa ja mikrobilääkeresistenssin esiintymisestä nuorten vasikoiden E. coli -bakteereissa ei ole Ruotsissa juurikaan tietoa. Tämä aiheuttaa terapeuttista huolta, ja tällaista tietoa tarvitaan myös mikrobilääkkeiden harkittua käyttöä varten. Menetelmät: Lypsävasikoiden ulostenäytteistä eristetty Esherichia coli -bakteeri fenotyypiteltiin biokemiallisella sormenjälkimäärityksellä ja analysoitiin virulenssigeenien varalta PCR:llä. Mikrobilääkeherkkyys testattiin määrittämällä pienin estävä pitoisuus (MIC). Tilan hallintatiedot kerättiin ja tehtiin Fisherin tarkka testi sekä yksi- ja monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi. Mikrobilääkeherkkyydelle testatuista 95 E. coli -bakteerista 61 prosenttia oli resistenttejä yhdelle tai useammalle aineelle ja 28 prosenttia oli moniresistenttejä. Virulenssigeeniä F5 (K99) ei löytynyt yhdestäkään isolaatista. Kaikkiaan 21:tä tutkituista 40:stä virulenssigeenistä ei havaittu tai havaittiin harvoin. Virulenssigeenit espP, irp ja fyuA olivat yleisempiä resistenteissä E. coli -bakteereissa kuin täysin herkissä isolaateissa (P < 0,05). Virulenssigeeni terZ oli yhteydessä vasikkaripuliin (P ≤ 0,01). Tutkimukseen osallistuneiden 85 karjan keskikoko oli 80 lypsävää lehmää. Karjat, joissa oli vasikkaripuliongelmia, olivat suurempia (> 55 lehmää; P < 0,001), vasikkakuolleisuus oli korkeampi (P ≤ 0,01) ja vasikkaryhmäruokinta oli enemmän käytössä (P > 0,05) verrattuna karjoihin, joissa ei ollut vasikkaripuliongelmia. Vasikkaripulin ja suolistoperäisten E. coli -bakteerien monimuotoisuuden välillä ei ollut yhteyttä. Päätelmät: Mikrobilääkeresistenssi oli yleistä ennen vieroitettujen lypsävasikoiden E. coli -bakteereissa, ja sitä esiintyi erityisesti sellaisten karjojen vasikoilla, joilla oli vasikkaripuliongelmia. Tulokset osoittavat, että resistenttien E. coli -bakteerien epidemiologiaan vaikuttavat muutkin tekijät kuin mikrobilääkkeiden käyttö. Enteropatogeeninen E. coli näyttää olevan harvinainen vastasyntyneiden vasikoiden ripulin aiheuttaja ruotsalaisissa lypsykarjoissa. Käytännössä vasikkaripulia olisi tarkasteltava kokonaisvaltaisesti tartunnanaiheuttajien, vasikoiden immuniteetin, hoitokäytäntöjen jne. yhteydessä. Siksi suosittelemme, että rutiininomaista mikrobilääkehoitoa ei anneta, ja suosittelemme, että hoitopäätöksiä tehtäessä käytetään bakteriologisia viljelmiä ja sen jälkeen mikrobilääkeherkkyyden ja virulenssitekijöiden testausta.

**Tulos**

Mikrobilääkeresistenssi ja virulenssitekijät Escherichia coli -bakteereissa ruotsalaisissa lypsävasikoissa.

**Esimerkki 1.3679**

Tällä hetkellä tunnetaan useita rakenteellisesti ja toiminnallisesti erilaisia lämpötilaherkkiä elementtejä, kuten RNA-lämpömittareita, jotka säätelevät erilaisia biologisia prosesseja bakteereissa, kuten virulenssia. 25 Salmonella enterica -isolaatin täysin sekvensoidun genomin tietokone- ja termodynaamisen analyysin perusteella kehitettiin algoritmi ja kriteerit mahdollisten RNA-lämpömittareiden etsimiseksi. Sen avulla voidaan etsiä mahdollisia ribokytkimiä muiden yhteiskunnallisesti tärkeiden patogeenien genomista. S. enterican osalta tunnistettiin tunnetun 4U RNA-lämpömittarin lisäksi neljä hiusneulasilmukkarakennetta, jotka voivat todennäköisesti toimia muina RNA-lämpömittareina. Ne täyttävät RNA-lämpömittareiden muodostumisen välttämättömät ja riittävät ehdot ja ovat erittäin konservatiivisia, ei-kanonisia rakenteita, sillä näitä erittäin konservatiivisia rakenteita löytyi kaikkien 25 S. enterica -isolaatin genomista. Ylikierrettyyn pUC8-DNA:han ristinmuotoisen rakenteen muodostavat hiusneulat visualisoitiin atomivoimamikrokopiolla.

**Tulos**

Uusien potentiaalisten RNA-lämpömittareiden etsiminen Salmonella enterican genomista KOKEELLISET ARTIKKELIT

**Esimerkki 1.3680**

tutkimuksessa esitellään tulokset kattavista bioinformatiikan analyyseistä, jotka koskevat 32 lajin 3411 ribosomiproteiinin sisäisen häiriön määrää ja roolia. Osoitamme, että monet ribosomiproteiinit ovat itseisarvoltaan epäjärjestyneitä tai hybridiproteiineja, jotka sisältävät järjestyneitä ja epäjärjestyneitä domeeneja. Monien ribosomiproteiinien ennustetut globulaariset domeenit sisältävät huomattavia sisäisen epäjärjestyksen alueita. Osoitamme myös, että ribosomiproteiinien epäjärjestyksellä on erilaiset ominaisuudet verrattuna muihin RNa:n ja DNa:n kanssa vuorovaikutuksessa oleviin proteiineihin, mukaan lukien yleinen runsaus, evolutiivinen säilyminen ja osallistuminen proteiini-proteiini-interaktioihin. Lisäksi ribosomiproteiineissa on runsaasti sisäistä epäjärjestystä, ja lisäksi osoitamme, että se on ehdottoman välttämätöntä niiden eri toiminnoille. Tiivistelmä sisäinen epäjärjestys (eli ainutlaatuisen kolmiulotteisen rakenteen puuttuminen) on yleinen ilmiö, ja monet biologisesti aktiiviset proteiinit ovat kokonaisuudessaan epäjärjestyneitä tai sisältävät pitkiä epäjärjestyneitä alueita. nämä sisäisesti epäjärjestyneet proteiinit/alueet muodostavat merkittävän osan kaikista proteomeista, ja niiden toiminnallinen repertuaari täydentää järjestyneiden proteiinien toimintoja. Itse asiassa sisäinen epäjärjestys on tärkeä liikkeellepaneva voima monille erityisille toiminnoille. havainnollinen esimerkki tällaisesta epäjärjestyneestä funktionaalisesta luokasta ovat RNa-sitovat proteiinit. Tässä Z. Peng ja C. J. Oldfield osallistuivat yhtä paljon tähän tutkimukseen. Sähköinen lisämateriaali tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Olento, jolla on sata vinksahtanutta häntää: ribosomin sisäisesti epäjärjestyksessä olevat proteiinit

**Esimerkki 1.3681**

Polyomavirukset ovat alastomia viruksia, joiden kapsidissa on ikosaedrinen kapsidi, joka ympäröi noin 5000 emäsparin pituista pyöreää kaksijuosteista DNA-molekyyliä. Niiden genomi koodaa ainakin viittä proteiinia: suuria ja pieniä kasvainantigeenejä sekä kapsidiproteiineja VP1, VP2 ja VP3. Kasvainantigeenit ilmentyvät viruksen elinkaaren alkuvaiheessa, ja ne osallistuvat viruksen transkription ja DNA:n replikaation säätelyyn, kun taas kapsidiproteiinit tuotetaan myöhemmin infektion aikana. Polyomaviridae-heimon jäseniä on eristetty linnuista (Avipolyomavirus) ja nisäkkäistä (Orthopolyomavirus ja Wukipolyomavirus). Jotkin nisäkkäiden polyomavirukset koodaavat agnoproteiiniksi kutsuttua lisäproteiinia, joka on suhteellisen pieni polypeptidi, jolla on useita tehtäviä. Tässä katsauksessa käsitellään agnoproteiinin rakennetta, posttranslationaalisia modifikaatioita ja toimintoja sekä pohditaan, miksi kaikki polyomavirukset eivät ilmentäisi tätä proteiinia.

**Tulos**

Nisäkkäiden polyomavirusten agnoproteiini

**Esimerkki 1.3682**

Lymfadenopatia tarkoittaa mitä tahansa sairausprosessia, jossa imusolmukkeet ovat kooltaan ja koostumukseltaan epänormaaleja. Lymfadeniitilla tarkoitetaan erityisesti tulehdusprosessien aiheuttamia lymfadenopatioita. Kohdunkaulan lymfadenopatia on yleinen ongelma lasten ikäryhmässä, ja sen etiologia on suurelta osin tulehduksellinen ja infektioperäinen. Vaikka suurin osa potilaista hoidetaan menestyksekkäästi perusterveydenhuollon lääkärin toimesta, kirurgista konsultaatiota tarvitaan usein potilaiden kohdalla, jotka eivät reagoi alkuhoitoon tai joiden kohdalla on syytä epäillä kasvainprosessia. Tässä artikkelissa käsitellään nykyisiä lähestymistapoja lasten kaulan imusolmuketulehduksen diagnosointiin ja hoitoon.

**Tulos**

Akuutti, subakuutti ja krooninen kaulan imusolmuketulehdus lapsilla.

**Esimerkki 1.3683**

Koronaviruksilla on laaja isäntälaji, ja ne voivat aiheuttaa erilaisia tauteja, joiden vakavuus vaihtelee eri eläimissä. On tunnistettu useita suolistoperäisiä koronaviruksia, jotka liittyvät sikojen ripuliin ja jotka ovat aiheuttaneet huomattavia taloudellisia menetyksiä. Tässä tutkimuksessa tunnistettiin hiljattain ilmaantunut sikojen enteraalinen alfakoronavirus (PEAV), PEAV-GD-CH/2017, imettävistä porsaista, joilla oli ripuli Etelä-Kiinassa, ja PEAV:n täyspitkä genomisekvenssi saatiin systemaattista analyysia varten. Uuden PEAV:n sekvenssi oli suurimmaksi osaksi identtinen lepakko-HKU2:n sekvenssin kanssa, ja niiden välisiä eroja verrattiin kattavasti, erityisesti S-proteiinin yhtenäisiä piirteitä, joilla osoitettiin olevan läheistä sukua betakoronaviruksille ja edustavan ehkä tunnistamattomia betakoronaviruksia. Lisäksi PEAV:n alkuperän selvittämiseksi tehtiin Bayesian analyysi, ja PEAV:n ja lepakko-HKU2:n väliseksi eroamisajaksi arvioitiin vuosi 1926, mikä osoittaa, että PEAV ei ole vastikään ilmaantunut ja että se on saattanut kiertää sikakarjoissa useiden vuosikymmenten ajan sen jälkeen, kun tämä koronavirus siirtyi lepakosta sikoihin lajien välillä. Analyysissämme koronavirusten evoluutionopeudeksi arvioitiin RdRp-geenin osalta 1,93 × 10 -4 substituutiota paikkaa kohti vuodessa. PEAV:n alkuperän osalta epäilemme, että se on seurausta lepakko-HKU2:n siirtymisestä lepakosta sikoihin lajien välillä. Tuloksemme antavat arvokasta tietoa uuden PEAV:n yhtenäisistä piirteistä, alkuperästä ja evoluutiosta, mikä helpottaa tämän hiljattain ilmaantuneen patogeenin lisätutkimuksia.

**Tulos**

Uusi sian suolistoperäinen alfakoronavirus Etelä-Kiinassa: Tunnistaminen, alkuperä ja evoluutiohistorian analyysi

**Esimerkki 1.3684**

Hiirimallit ovat tärkeitä välineitä sekä tartuntatautien patogeneesin tutkimisessa että rokotteiden ja hoitojen prekliinisessä arvioinnissa monia erilaisia ihmisen patogeenejä vastaan. Geneettisesti määriteltyjen sisäsiittoisten hiirikantojen, humanisoitujen hiirten ja geenien tyrmäyshiirten käyttö on antanut tutkimusyhteisölle mahdollisuuden tutkia, miten taudinaiheuttajat aiheuttavat tauteja, määritellä tiettyjen isäntägeenien rooli taudin hallinnassa tai edistämisessä ja tunnistaa mahdollisia kohteita monien eri tartunnanaiheuttajien ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi. Tässä katsauksessa käsitellään useita yleisimmin käytettyjä hiirimallijärjestelmiä sekä uusia resursseja, kuten Collaborative Crossia, malleina tartuntatautien tutkimiseen. (Clin Ther. 2019;41:1912e1922)

**Tulos**

Hiirimallit resursseina tartuntatautien tutkimuksessa

**Esimerkki 1.3685**

Syöpäpotilaiden alttius tartuntataudeille, jotka vaikuttavat osaltaan heidän ennusteensa vakavuuteen, on hyvin dokumentoitu. Sekä pahanlaatuisten kasvainten että infektioiden hoidossa on tällä hetkellä saavutettu ennennäkemätöntä menestystä. Näiden sairauksien yleinen samanaikainen sairastuvuus on kuitenkin edelleen merkittävä ongelma näiden potilaiden hoidossa. Paradoksaalista kyllä, jossain määrin infektiokomplikaatioiden hillitsemiseen liittyvä ongelma liittyy suoraan syöväntorjuntahoitojen tehokkuuteen. Tämän luvun tavoitteena on antaa ajantasainen yleiskatsaus syöpäpotilaiden infektiokomplikaatioita koskevaan tietämykseemme infektiotyypin ja immuunivasteiden perusteella.

**Tulos**

Syöpäpotilaiden tartuntataudit: Sairaudet: yleiskatsaus

**Esimerkki 1.3686**

Bambumosaiikkiviruksella (BaMV) on positiivinen-sense yksisäikeinen RNA-genomi, jossa on 5′-korkki ja 3′-poly(A)-häntä. BaMV:n replikaasikompleksin polyadenylaatioaktiivisuuden karakterisoimiseksi suoritimme in vitro-polyadenylaation erilaisilla BaMV-malleilla. Teimme BaMV RNA:lle polyadenylaatioaktiivisuusmäärityksen käyttämällä osittain puhdistettua BaMV-replikaasikompleksia. Tulokset osoittivat, että endogeenisilla RNA-malleilla muodostui noin 200 adenylaattia RNA:n 3′-päässä. Infektoitumattomista Nicotiana benthamiana -kasveista peräisin olevat erityiset fraktiot lisäsivät polyadenylaatioaktiivisuutta, mikä viittaa siihen, että isäntätekijät osallistuvat polyadenylaatioon. Lisäksi polyadenylaatio voidaan havaita vastasyntetisoidussa plus-juosteisessa RNA:ssa in vitro, kun käytetään eksogeenista BaMV:n mini-juosteista minigenomia. Polyadenylaatio eksogeenisella plus-juosteisella minigenomilla edellyttää 3′-päässä vähintään 4A:ta, jotta saavutetaan 22 prosentin polyadenylaatioaktiivisuus. Tulokset osoittavat, että BaMV:n replikaasikompleksi tunnistaa BaMV:n 3′-pään polyadenylaatiota varten.

**Tulos**

Bambumosaiikkiviruksen infektoimien Nicotiana benthamiana -kasvien replikaasikompleksin polyadenylaatioaktiivisuuden karakterisointi.

**Esimerkki 1.3687**

Tausta - Vaikka seulontaohjelmat ovat vähentäneet luovuttajien tartuntatautien leviämisriskiä ihmisten ja eläinten veripankkitoiminnassa, verituotteiden bakteerikontaminaatio on muodostunut merkittäväksi komplikaatioksi ihmislääketieteessä. Tavoitteet - Kuvataan Pseudomonas fluorescens (Pf) -tartunnan saaneen kissan pakattujen verirakkuloiden (pRBC) yksikkö ja tutkitaan kokeellisesti Pf:n saastuttamia koiran pRBC-verirakkuloita. Menetelmät-Koirien pRBC-verrokkiryhmät inokuloitiin Pf-rikkailla pRBC-verrokkiryhmillä, jotka saatiin vartijakissan yksiköstä, ja niitä säilytettiin 4 °C:ssa tai 20 °C:ssa 72 tunnin ajan. PRBC-verinäytteistä otetut aliquotit arvioitiin sarjoittain mikroskopoimalla, viljelemällä ja eubakteerien 16S rRNA:n reaaliaikaisella PCR-määrityksellä. Pf:n saastuttama kissan yksikkö muuttui mustaksi 22 päivän säilytyksen jälkeen ja poistettiin veripankista; lähdettä ei löydetty, eikä muita saastuneita yksiköitä tunnistettu. Koiran pRBC-verinäytteistä, joihin oli lisätty 5 tai 25 μl vartijayksikköä, tuli viljely- ja/tai 16S PCR-positiivisia ≥8 tunnin kuluttua 20 °C:ssa ja 48 tunnin kuluttua 4 °C:ssa, ja niiden väri muuttui ≥24 tunnin kuluttua. Herkkyystutkimukset osoittivat, että ilman inkubointia positiivisen 16S PCR-testituloksen saamiseksi tarvittiin ≥100 μL Pf-rikkaita pRBC-verrokkia. Johtopäätökset P. fluorescens kasvaa varastoidussa pRBC:ssä hitaasti 4 °C:ssa ja nopeasti 20 °C:ssa. Verituotteiden seulonta värimuutoksen havaitsemiseksi, bakteeripitoisuuden arviointi mikroskoopilla ja 16S-PCR-testi ovat yksinkertaisia ja nopeita tapoja havaita bakteerit varastoidussa veressä. Aseptinen keräys, lämpötilavalvottu varastointi ja varastoitujen yksiköiden säännöllinen silmämääräinen valvonta on suositeltavaa. Värjäytyneitä yksiköitä ei pitäisi siirtää, vaan ne pitäisi tutkia bakteerikontaminaation tai muiden verituotteiden laatuongelmien varalta.

**Tulos**

Pseudomonas fluorescens -kontaminaatio kissan punasolupakkausyksikössä ja tutkimukset koiran yksiköissä.

**Esimerkki 1.3688**

Hyödynsimme yksivaiheista multiplex-käänteistranskriptio-PCR:ää (RT-PCR) ja Luminex xMAP -teknologiaa kehittääksemme hengitysteiden multiplex-nestesirumäärityksen (rMLA) Kiinaa, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusta (MERS-CoV) varten. RMLA:n suorituskykyä arvioitiin vertaamalla sitä reaaliaikaiseen RT-PCR:ään. Kliinisistä näytteistä saadut toteamistiedot osoittivat, että rMLA:n diagnostinen herkkyys oli 97,10 % FluA:n, 94,59 % FluB:n, 98,68 % PIV-3:n, 94,87 % RSV:n ja 95,92 % MPV:n osalta (MERS-CoV:n osalta ei ole tietoja positiivisten näytteiden puuttumisen vuoksi). Analyyttistä herkkyyttä koskevat tiedot osoittivat, että rMLA-määrityksen havaitsemisrajat olivat 5-25 viruksen RNA-kopiota μl:ssä FluA:n, FluB:n, PIV-3:n ja MERS-CoV:n osalta, mikä on lähellä reaaliaikaisen RT-PCR-määrityksen arvoja; MPV:n ja RSV:n osalta arvot olivat 8 ja 22 kopiota/μl, mikä on alhaisempi kuin reaaliaikaisella RT-PCR:llä saatujen tulosten (78 ja 114 kopiota/μl). Tulokset osoittivat, että rMLA on herkkä, spesifinen ja reaaliaikaiseen RT-PCR:ään verrattavissa oleva havaitsemisväline, joka soveltuu erityisesti hengitystietutkimusten suurten läpimenojen havaitsemiseen.

**Tulos**

Luminex xMAP -tekniikkaan perustuva multiplex-nestesirumääritys kuuden yleisen hengitystieviruksen samanaikaiseen havaitsemiseen.

**Esimerkki 1.3689**

Griffithsin (GRFT) on laajakirjoinen virusproteiini useita glykosyloituja viruksia vastaan. Aiemmassa julkaisussamme osoitimme, että GRFT:llä oli viruslääkkeellistä aktiivisuutta japanin enkefaliittiviruksen (JEV) infektiota vastaan. Tässä tutkimuksessa selvitimme edelleen mekanismia, jolla GRFT estää JEV-infektiota BHK-21-soluissa. In vitro -kokeet, joissa käytettiin Pull-down-määritystä ja Co-immunoprecipitation (CO-IP) -määritystä, osoittivat, että GRFT sitoutuu JEV:n glykosyloituneisiin virusproteiineihin, erityisesti vaipallisiin (E) ja ennenaikaisiin (prM) glykoproteiineihin. GRFT:n sitoutuminen JEV:hen estyi kilpailevasti kasvavilla mannoosipitoisuuksilla, mikä puolestaan poisti GRFT:n anti-JEV-aktiivisuuden. Ehdotimme, että GRFT:n sitoutuminen glykosyloituihin virusproteiineihin voi vaikuttaa sen anti-JEV-aktiivisuuteen. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittivat mahdollisen mekanismin, jonka avulla GRFT harjoittaa anti-JEV-aktiivisuuttaan. Tämä havainto viittaa GRFT:n mahdollisuuksiin kehittää terapeuttisia aineita JEV:tä tai muita flavivirustartuntoja vastaan.

**Tulos**

Griffitsiini sitoutuu japanilaisen enkefaliittiviruksen glykosyloituihin proteiineihin (E ja prM) ja estää sen tartunnan.

**Esimerkki 1.3690**

Influenssavirukset, joilla on useita alatyyppejä, ovat erittäin virulentteja ihmisille, ja influenssahemagglutiniini (HA) on tärkein viruksen pinta-antigeeni. Useiden influenssan HA:n samanaikainen ja automatisoitu havaitseminen on erittäin tärkeää varhaisvaiheen diagnosoinnin ja käyttäjien suojautumisen kannalta. Tässä yhteydessä kehitettiin magnetismi- ja kokovälitteinen mikrofluidinen alusta useiden influenssa-HA:iden havaitsemista varten. Multiplex-mikroventtiilien ja tietokoneohjelman ohjauksen avulla havaitsemisprosessi osoitti korkeaa automaatiota, jolla oli suuri potentiaali välttää käyttäjän riskialtista virusaltistumista. Hyödyntämällä magnetismia ja koon välittämiä useita fysikaalisia kenttiä, useat influenssa-HA:t voitaisiin erottaa ja havaita samanaikaisesti erikokoisten magneettihelmien avulla. Käyttämällä korkean valovoiman kvanttipisteitä raportoijana tämä määritys saavutti korkean herkkyyden, jonka havaitsemisraja oli 3,4 ng/ml H7N9 HA:lle ja 4,5 ng/ml H9N2 HA:lle, ja osoitti erinomaista spesifisyyttä, häiriönsietokykyä ja hyvää toistettavuutta. Nämä tulokset osoittavat, että tämä menetelmä voi tarjota uusia mahdollisuuksia useiden influenssan alatyyppien varhaiseen havaitsemiseen.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen hemagglutiniini H7:n ja H9:n samanaikainen ja automatisoitu havaitseminen magneettisuuden ja koon välityksellä toimivan mikrofluidisen sirun perusteella

**Esimerkki 1.3691**

Ubikitiini-proteasomijärjestelmän (UPS) häiriöt ovat vaikuttaneet moniin patologioihin, kuten syöpään, neurodegeneraatioon ja virusinfektioihin. Proteasomin estäminen on osoittautunut tehokkaaksi hoitostrategiaksi ihmisillä, mutta tämän kohteen toksisuus on edelleen suuri. Deubikitinoivat entsyymit (DUB:t) ovat UPS:n vaihtoehtoinen kohde, jonka ennustettu toksisuus on alhainen. Tällä hetkellä ei ole olemassa yhtään DUB:n estäjää, joka olisi päässyt kliiniseen käyttöön. Tilanteen korjaamiseksi Progenra on kehittänyt uudenlaisen määrityksen, jolla mitataan ubikitiinin tai UBL (ubikitiinin kaltainen proteiini) -konjugaattien, kuten SUMOn, NEDD8:n tai ISG15:n, proteolyyttistä pilkkoutumista isopeptidaasien avulla. Käsittelemme tässä yhteydessä nykyisiä DUB-inhibiittorien havaitsemisalustoja ja korostamme lähestymistapojen etuja ja haittoja.

**Tulos**

Strategiat deubikitinoivien entsyymien uusien inhibiittorien tunnistamiseksi

**Esimerkki 1.3692**

Viruksen irtoamista ulosteesta, serokonversiota ja histopatologiaa arvioitiin 3-7-vuotiailla gnotioottisilla vasikoilla, joille oli suun kautta istutettu sian deltacoronavirus (PDCoV) (9,0-9,6 log 10 genomiekvivalenttia [GE] OH-FD22-P5:tä; n=4) tai sian epidemiaripulivirus (PEDV) (10,2-12,5 log 10 GE PC21A:ta; n=3). PDCoV:llä rokotetuilla vasikoilla havaittiin akuuttia mutta pysyvää viruksen RNA:n irtoamista ulosteesta ja PDCoV-spesifisiä seerumin IgG-vasta-ainevasta-aineita, mutta ilman vaurioita tai kliinistä tautia. PEDV:llä rokotetuilla vasikoilla ei kuitenkaan havaittu ulosteen irtoamista, serokonversiota, histologisia vaurioita eikä kliinistä tautia. Tietomme osoittavat, että vasikat ovat alttiita vastikään ilmaantuneen PDCoV:n tartunnalle, mutta eivät sian koronaviruksen, PEDV:n, tartunnalle.

**Tulos**

Vasikat ovat alttiita tartunnalle hiljattain ilmaantuneella sian deltacoronaviruksella, mutta eivät sian suolistoperäisellä alfacoronaviruksella, sian epidemian ripuliviruksella

**Esimerkki 1.3693**

Ihmisillä tehtävä biolääketieteellinen tutkimus rajoittuu suurelta osin in vitro -tutkimuksiin, joissa ei ole elävän organismin monimutkaisuutta. Tämän rajoituksen voittamiseksi kehitetään humanisoituja hiirimalleja, jotka perustuvat vakavan yhdistetyn immuunipuutoksen (SCID) tai rekombinaatiota aktivoivan geenin (Rag) nolla-hiirten immuunipuutteisiin ja jotka voivat hyväksyä vierasperäisiä siirteitä. SCID- tai Rag-nolla-hiirten perifeerinen immuniteetti on saatu aikaan siirtämällä niihin kypsiä ihmisen immuunisoluja, sikiön kateenkorvaa, luuydintä, maksakudosta, imusolmukkeita tai näiden yhdistelmiä, mutta tehokkuutta on vielä parannettava. Näitä hiirimalleja, joilla on muodostunut ihmisen immuniteetti (tässä tekstissä humanisoidut hiiret), on käytetty laajalti ihmisen immunobiologian perusperiaatteiden sekä ihmisen sairauksien monimutkaisten patomekanismien ja mahdollisten hoitomuotojen tutkimiseen. Tässä teoksessa tuodaan esiin ihanteellisen humanisoidun hiirimallin osatekijöitä, mukaan lukien vastaanottajahiirien geneettinen ja ei-geneettinen muokkaus, elinsiirtostrategiat ja ehdotukset elinsiirtojen parantamiseksi. Lisäksi tarkastellaan humanisoitujen hiirten sovelluksia ihmisen immuunisolujen kehityksen ja vasteen, ihmisen autoimmuunisairauksien, virusinfektioiden, elinsiirtobiologian ja kasvainbiologian tutkimiseen.

**Tulos**

Hiirimallit, joilla on ihmisen immuniteetti, ja niiden käyttö biolääketieteellisessä tutkimuksessa Molekulaarinen solubiologia - Johdanto - Vastaanottajahiiren valinta ksenogeenisten ihmisen hematopoieettisten ja immuunisolujen siirtoa varten - Esikuntoutusohjelmat humanisoitujen hiirten perustamiseksi - Synnynnäisten immuunisolujen poistaminen vastaanottajahiiristä - Ihmisen kasvutekijöiden käyttö - Tilan luominen luovuttajasoluille säteilytyksellä tai kemiallisilla tekijöillä - Transplantaatiostrategiat humanisoitujen hiirien perustamiseksi -Humanisoidut hiiret, jotka on saatu aikaan istuttamalla suoraan ihmisen kypsiä immuunisoluja - Humanisoidut hiiret, jotka on saatu aikaan siirtämällä ihmisen HSC:tä - Humanisoidut hiiret, jotka on saatu aikaan siirtämällä ihmisen kateenkorvaa ja HSC:tä - Ehdotettu ihanteellinen humanisoitu hiirimalli - Humanisoitujen hiirimallien sovellukset biolääketieteellisessä tutkimuksessa - Ihmisen HSC:n ja immuunisolulinjojen antigeenisyys - Autoimmuunisairaudet - Virusinfektiot - Allo- tai ksenotransplantaatioiden immuunivaste tai toleranssi - Kasvainten vastainen immuunivaste - Johtopäätökset ja näkymät.

**Esimerkki 1.3694**

Kiinassa otettiin vuonna 2003 käyttöön terveydenhuollon jätehuoltoa koskevat kansalliset säännökset ja standardit. Terveydenhuollon jätehuollon nykytilan selvittämiseksi eri tasoilla sijaitsevissa terveydenhuollon laitoksissa näiden asetusten täytäntöönpanon jälkeen vierailtiin yhdessä korkea-asteen sairaalassa, yhdessä keskussairaalassa ja neljässä perusterveydenhuollon keskuksessa Binzhoun piirikunnasta ja haastateltiin 145:tä hoitohenkilökunnan jäsentä ja 24:ää siivoushenkilöstön jäsentä. Tertiäärisessä, sekundaarisessa ja primaarisessa terveydenhuollon laitoksessa syntyvän lääketieteellisen jätteen määrä oli 1,22, 0,77 ja 1,17 kg/vuode/vrk. Perusterveydenhuoltokeskuksissa syntyvän lääketieteellisen jätteen määrä oli paljon suurempi kuin toissijaisissa sairaaloissa, mikä voi johtua siitä, että yleisjätettä sekoitetaan lääketieteelliseen jätteeseen. Tässä tutkimuksessa todettiin, että terveyskeskuksen taso, vastuu lääketieteellisen jätteen käsittelystä osastoilla ja osastoilla, koulutustausta ja koulutuskokemus voivat olla tekijöitä, jotka määrittävät hoitohenkilökunnan jäsenten tietämyksen terveydenhuollon jätehuoltopolitiikasta. Siivoushenkilöstön työturvallisuuden parantamiseksi tarvitaan kiireellisesti säännöllisiä koulutusohjelmia ja riittäviä suojatoimenpiteitä. Paikallisviranomaisten rahoitusta ja hallinnollista valvontaa tarvitaan, jotta voidaan parantaa käsittelykäytäntöjä ja keskitetyn hävittämisen toteuttamista muualla kuin toimipaikassa perusterveydenhuollon keskuksissa.

**Tulos**

Terveydenhuollon jätehuoltoa koskeva tutkimus Binzhoun alueella, Kiina

**Esimerkki 1.3695**

Suu- ja sorkkatautivirus (FMDV) voi tarttua kotieläiminä pidettäviin ja luonnonvaraisiin sorkkaeläimiin. Ei-rakenteellisella proteiinilla 3D on tärkeä rooli suu- ja sorkkatautiviruksen replikaatiossa ja patogeneesissä. 3D:n vuorovaikutuskumppanit ja näiden vuorovaikutusten vaikutukset suu- ja sorkkatautiviruksen replikaatioon ovat kuitenkin vielä puutteellisesti selvitettyjä. Tässä tutkimuksessa tunnistimme hiiva-kaksoishybridijärjestelmän avulla sian soluproteiinin, DEAD-box RNA helikaasi 1:n (DDX1), joka oli vuorovaikutuksessa FMDV:n 3D:n kanssa. DDX1-3D-vuorovaikutus vahvistettiin lisäksi yhteisimmunoprecipitaatiokokeilla ja epäsuoralla immunofluoresenssimäärityksellä (IFA) sian munuainen 15 (PK-15) -soluissa. DDX1:n on raportoitu joko estävän tai helpottavan viruksen replikaatiota ja säätelevän isännän synnynnäisiä immuunivasteita. DDX1:n rooli FMDV-infektion aikana on kuitenkin edelleen epäselvä. Tuloksemme osoittivat, että DDX1 esti FMDV:n replikaatiota ATP-ase/helikaasiaktiivisuudesta riippuvaisella tavalla. Lisäksi DDX1 stimuloi IFN-b-aktivaatiota FMDV-infektoituneissa soluissa. Yhdessä tuloksemme laajentavat tietämystä DDX1:n roolista FMDV-infektiossa. Avainsanat Suu- ja sorkkatautivirus (FMDV) Á Vuorovaikutus Á DEAD-box RNA-eliksaasi 1 (DDX1) Á Antiviraalinen toiminta Á Interferoni Elektroninen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (https://doi.

**Tulos**

DEAD-Box RNA-helikaasi DDX1 vuorovaikuttaa virusproteiini 3D:n kanssa ja estää suu- ja sorkkatautiviruksen replikaatiota.

**Esimerkki 1.3696**

Useimpien keskushermoston hermoston rappeutumissairauksien etiologia on edelleen tuntematon, ja siihen liittyy todennäköisesti geneettisen alttiuden ja ympäristötekijöiden yhdistelmä. Kun otetaan huomioon, että lapsuudessa altistutaan lukuisille infektiopatogeeneille ja että jotkin virusinfektiot voivat johtaa neurodegeneraatioon ja demyelinaatioon, on ajateltavissa, että jotkin virukset voivat toimia laukaisevina tekijöinä neuropatogeneesissä. Olemme aiemmin osoittaneet, että flunssaan liittyvän ihmisen hengitysteiden koronaviruksen OC43-kannan prototyyppi pystyy infektoimaan ihmisen hermo- ja gliasoluja ja että se säilyy ihmisaivoissa. Lisäksi sillä on neuroinvasiivisia ominaisuuksia alttiissa BALB/c-hiirissä, joissa se johtaa krooniseen aivotulehdukseen ja siihen liittyviin vammoihin. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että mutaatiot viruksen piikkiglykoproteiinissa, jotka on saatu toistettavasti aikaan viruksen pysyvyyden aikana ihmisen hermosoluviljelmissä, johtivat BALB/c-hiirissä merkittävästi muuttuneeseen viruksen aiheuttamaan neuropatologiaan, jolle on ominaista veltostunut halvaus ja demyelinaatio. Vaikka sekä mutatoituneiden että villityyppisten virusten aiheuttama infektio johti neuroinflammaatioon, mutatoituneen viruksen aiheuttamaan muuttuneeseen neuropatogeneesiin liittyi viruksen lisääntynyt leviäminen ja huomattavasti suurempi CD4+- ja CD8+-T-lymfosyyttien infiltraatio keskushermostoon sekä merkittävästi lisääntyneet proinflammatorisen sytokiinin interleukiini (IL)-6:n ja kemokiini CCL2:n (monosyyttien kemoattraktanttiproteiini [MCP]-1]) tasot. Lisäksi S-glykoproteiinimutaatioita sisältävä rekombinantti virus säilytti neurotropisminsa ja infektoi tuottavasti neuroneja. Näin ollen ihmisen hengitysteiden koronaviruksen vuorovaikutus keskushermoston kanssa voi muokata viruksen ja isännän tekijöitä, mikä johtaa muuttuneeseen neuropatogeneesiin geneettisesti alttiilla henkilöillä. Journal of NeuroVirology (2010) 16, 279-293.

**Tulos**

Mutaatiot ihmisen koronaviruksen OC43 piikkiglykoproteiinissa muokkaavat BALB/c-hiirten tautia enkefaliitista velttoon halvaukseen ja demyelinaatioon.

**Esimerkki 1.3697**

Ruokintakokeessa emakoille ja porsaille annettiin rehun lisäaineena probioottista Bacillus cereus var. toyoi -bakteeria, ja sen vaikutuksia immuunisolupopulaatioihin tutkittiin. Suoliston immuunijärjestelmän kehittyminen määritettiin porsailla 14, 28, 35 ja 56 päivän iässä synnytyksen jälkeen. Jejunumin ja jatkuvan Peyerin laastarin kudosnäytteitä käytettiin epiteelin sisäisten lymfosyyttipopulaatioiden laskemiseen fluoresenssiaktivoidulla virtaussytometrialla ja fluoresenssimikroskopialla. Molemmat toisistaan riippumattomat tutkimusmenetelmät johtivat samankaltaisiin tuloksiin: intraepiteeliaalisten CD8+ T-solujen populaatio oli merkitsevästi lisääntynyt probioottiryhmän porsailla ( p 0,05), ja gd T-solujen lukumäärät olivat yleensä korkeammat suolen epiteelissä ( p < 0,1) vieroitushetkellä (päivä 28). Hoito vaikutti myös lamina propria -lymfosyytteihin. B. cereus var. toyoi -valmisteen käyttö johti siihen, että probioottiryhmässä oli vieroituksen jälkeen huomattavasti enemmän CD25+-lymfosyyttejä ja gd T-soluja. Patogeenisten Escherichia coli -seroryhmien esiintyminen oli myös harvinaisempaa probioottiryhmän porsaiden ulosteissa. Havainto, jonka mukaan suolen limakalvon CD8+ T-solupopulaatiossa oli muutoksia 28. päivänä, osoitti, että B. cereus var. toyoi -lisäyksen vaikutus suoliston immuunijärjestelmään alkoi jo ennen vieroitusta, ja tätä havaintoa tukevat imetysaikana havaitut muutokset suoliston mikrofloorassa. Tulokset viittaavat siihen, että B. cereus var. toyoi -bakteerin syöttämisellä emakoille voi olla suotuisia vaikutuksia porsaiden terveydentilaan rehun lisäyksestä riippumatta. #

**Tulos**

Proboottisen Bacillus cereus var. toyoi -bakteerin vaikutus porsaiden suolistoimmuniteettiin

**Esimerkki 1.3698**

Taustaa: Niitä on tutkittu intensiivisesti kansanterveyden alalla. Vain harvoissa strategioissa on kuitenkin hyödynnetty nimenomaisesti viikonloppuvaikutusta, jonka on laajalti raportoitu kykenevän vähentämään influenssatartuntoja. Tässä tutkimuksessa pyritään tutkimaan kuutta viikonlopun pidentämistä koskevaa strategiaa kausi- ja pandemia-influenssatapauksia vastaan. Menetelmät: Viikonlopun pidentämisstrategiat suunniteltiin siten, että tavallista kaksipäiväistä viikonloppua pidennettiin yhdellä, kahdella ja kolmella päivällä, ja ne yhdistettiin joko jatkuvaan tai epäjatkuvaan malliin. Niiden tehokkuutta arvioitiin käyttämällä vakiintunutta agenttipohjaista spatiaalisesti eksplisiittistä simulointimallia Buffalon kaupunkialueella, NY, Yhdysvallat. Tulokset: Jos pidennykset kestävät yli kaksi päivää, viikonlopun pidennysstrategiat voivat vähentää huomattavasti kausi-influenssan yleistä tautitartuntamäärää. Erityisesti kolmen päivän yhtäjaksoinen pidennys riittää tukahduttamaan epidemian ja rajoittamaan taudin leviämisen. Pandemiallisen influenssan osalta viikonlopun pidennysstrategiat tuottavat vain vähän lieventäviä vaikutuksia, kunnes pidennykset ylittävät kolme päivää. Herkkyysanalyysi osoitti, että viikonlopun pidennysstrategioiden vaikutukset ilmenevät vasta, kun noudattamisaste on yli 75 prosenttia. Päätelmät: Tämä tutkimus on ensimmäinen yritys sisällyttää viikonloppuvaikutus influenssan lieventämisstrategioihin. Tulokset viittaavat siihen, että tavanomaisen kaksipäiväisen viikonlopun asianmukainen pidentäminen voi olla potentiaalinen toimenpide influenssaepidemioiden torjumiseksi ja että samalla minimoidaan sosioekonomisen toiminnan normaaliin rytmiin kohdistuvat häiriöt. Viikonlopun pidentäminen olisi erityisen hyödyllistä, jos rokotevarastoja ei ole riittävästi, esimerkiksi maissa, joissa terveydenhuollon resurssit ovat rajalliset, tai jos kyseessä ovat tuntemattomat uudet tartuntataudit.

**Tulos**

Agenttipohjainen simulointi viikonlopun pidentämisstrategioita varten influenssapurkausten lieventämiseksi.

**Esimerkki 1.3699**

Taustaa: Sairaanhoitajien työstä ja ammatista luopuminen on kansainvälisesti huolestuttava asia, ja sairaanhoitajien kysynnän ja tarjonnan erojen on raportoitu kasvavan. Kirjallisuutta on runsaasti, ja suuri osa siitä on jo katsauksen muodossa. Kirjallisuuden hyödyllisyyden lisäämiseksi sairaanhoitajien ja henkilöstöpäälliköiden kannalta teimme katsauksen (systemaattisten katsausten katsaus). Yleiskatsauksen tavoitteena oli löytää laadukasta näyttöä vaihtuvuuden taustatekijöistä ja seurauksista aikuisten hoitotyössä. Menetelmät: Etsittiin katsauksia, jotka oli julkaistu englanninkielellä vuoden 1990 ja tammikuun 2015 välisenä aikana käyttäen sähköisiä tietokantoja (Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE, EMBASE, Applied Social Sciences Index and Abstracts, CINAHL plus ja SCOPUS) ja eteenpäinhakua. Kaksi arvioijaa suoritti kaikki katsauksen vaiheet rinnakkain. Katsausten laatu arvioitiin käyttämällä useiden järjestelmällisten katsausten arviointimenetelmää (Assessment of Multiple Systematic Reviews), ja niiden tulokset syntetisoitiin narratiivisesti. Tulokset: Mukaan otettiin yhdeksän katsausta. Havaitsimme, että nykyinen näyttö on puutteellista ja että sillä on useita merkittäviä rajoituksia. On kuitenkin olemassa kohtalaisen laadukasta katsausnäyttöä, joka antaa kuvan aikuisten hoitotyön vaihtuvuuteen vaikuttavista monista tekijöistä, joista yksilötasolla hoitajien stressi ja tyytymättömyys ovat tärkeitä tekijöitä ja organisaatiotasolla esimiestyylillä ja esimiestyön tukitekijöillä on suurin painoarvo. Vaihtuvuuden seurauksia kuvataan vain taloudellisesti, mutta niitä pidetään merkittävinä. Katsauksen laadun arvioinnissa sekä tarkasteltaessa mukana olleiden ensisijaisten tutkimusten laatua ja niiden mittaamien tulosten spesifisyyttä yleiskatsauksessa todettiin, että todisteet eivät ole niin yksiselitteisiä kuin aiemmin yksittäisissä katsauksissa on esitetty. Tarvitaan lisätutkimuksia, jotka perustuvat tiukkaan tutkimusasetelmaan, olivatpa ne sitten kvantitatiivisia tai kvalitatiivisia, erityisesti todellisen vaihtuvuuden eikä lähtemisaikomuksen osalta.

**Tulos**

Aikuisten hoitohenkilöstön vaihtuvuuden taustatekijät ja seuraukset: systemaattinen katsaus systemaattisiin katsauksiin.

**Esimerkki 1.3700**

C-hepatiittivirus (HCV) on merkittävä maksasairauksien aiheuttaja. HCV:n aiheuttaman hepatosyytti-infektion taustalla olevaa yksityiskohtaista mekanismia ei kuitenkaan vielä täysin tunneta. Tunnistimme aiemmin uuden C-tyypin lektiinin LSECtin, joka ilmentyy pääasiassa maksan sinusoidaalisissa endoteelisoluissa. Tässä osoitamme, että LSECtin voi olla vuorovaikutuksessa kahden HCV-reseptorin, DC-SIGNR:n ja CD81:n, kanssa sen keskeisen ektodomeenin kautta. Lisäksi LSECtinia spesifisesti ilmentäviin soluihin voi kiinnittyä infektoituneiden henkilöiden seerumissa luonnostaan esiintyvä HCV. Tämän sitoutumisen todettiin tapahtuvan HCV:n E2-glykoproteiinin välityksellä, ja se voitiin estää tehokkaasti EGTA:lla mutta ei mannaanikäsittelyllä. Tämä tutkimus viittaa siihen, että LSECtin vuorovaikutus DC-SIGNR:n kanssa saattaa vaikuttaa HCV:n sitoutumiseen maksan sinusoidaalisiin endoteelisoluihin.

**Tulos**

C-tyypin lektiini LSECtin on vuorovaikutuksessa DC-SIGNR:n kanssa ja osallistuu hepatiitti C -viruksen sitoutumiseen.

**Esimerkki 1.3701**

Tarvitaan yksinkertaisia ja edullisia diagnostisia ja seulontatestejä vasikoiden Cryptosporidium parvum -infektion toteamiseksi. Sakkaroosin märkäkiinnitystestiä ja lateraalista immunokromatografiatestiä arvioitiin epidemiologisen herkkyyden ja spesifisyyden, testikohtaisten kustannusten, yksinkertaisuuden, testin keston ja erän muodostamisen helppouden kannalta. Kultaisena standardina käytettiin polymeraasiketjureaktio-restriktiofragmenttipituuspolymorfismia (PCR-RFLP) Cryptosporidium-okystan seinämäproteiinin (COWP) geenilokuksessa geelielektroforeesin avulla. Cohenin kappa-tilasto (k) Ontario Veterinary Collegen (OVC) sakkaroosin märkäkiinnitystestin ja COWP PCR-RFLP:n välillä oli 0,82, ja OVC:n sakkaroosin märkäkiinnitystestin herkkyys oli 88,6 % ja spesifisyys 93,8 %. Lateraalisen immunokromatografiatestin herkkyys oli 78,3 % ja spesifisyys 93,3 %, ja tämän testin ja PCR-RFLP:n välinen vastaavuus oli hyvä (k = 0,73). OVC:n sakkaroosinesteen ja lateraalisen immunokromatografiatestin välillä oli huomattava yhdenmukaisuus (k = 0,84). Molemmat testit olivat edullisia ja helppokäyttöisiä; lateraalinen immunokromatografiatesti oli kuitenkin nopeampi ja yksinkertaisempi suorittaa kuin sakkaroosinesteen märkäkiinnitystesti, ja se oli yleisesti ottaen käyttäjäystävällisempi. Nämä testit tarjoavat lääkäreille ja tutkijoille halpoja, nopeita ja tarkkoja menetelmiä C. parvum -infektion havaitsemiseksi nuorilla vasikoilla. #

**Tulos**

Kahden yksinkertaisen testin moniarvoinen arviointi Cryptosporidium parvum -bakteerin havaitsemiseksi vasikoiden ulosteista.

**Esimerkki 1.3702**

Erittäin tehokkaiden, laajakirjoisten viruslääkkeiden kehittäminen on virologian ja farmasian alojen yhteinen päätavoite. Antiviraalisten lääkkeiden kehityksessä on keskitytty kohdistamaan toimet viruksen pääsyyn ja replikaatioon sekä solujen puolustusjärjestelmän muokkaamiseen. Molekyylien korkean läpimenon seulonnassa, peptidien geenitekniikassa ja aineiden toiminnallisessa seulonnassa on löydetty lupaavia ehdokkaita optimaalisten laajakirjoisten viruslääkkeiden kehittämiseksi, jotta voidaan puuttua virusinfektioihin ja hallita virusepidemioita. Tässä katsauksessa käsitellään nykyistä tietämystä, tulevia sovelluksia, mahdollisuuksia ja haasteita laajakirjoisten viruslääkkeiden kehittämisessä.

**Tulos**

Laajakirjoiset viruslääkkeet

**Esimerkki 1.3703**

Euroopassa 1970-luvun alussa tunnustettu sikojen suolistosairaus kuvattiin aluksi "epidemisena virusripulina", ja nykyään sitä kutsutaan "sikojen epidemialliseksi ripuliksi (PED)". PED-virukseksi (PEDV) kutsuttu koronavirus määritettiin tämän taudin aiheuttajaksi 1970-luvun lopulla. Sen jälkeen tautia on raportoitu Euroopassa ja Aasiassa, mutta vakavimmat taudinpurkaukset ovat esiintyneet pääasiassa Aasian sikojen tuotantomaissa. Viimeisimpänä PED ilmaantui ensimmäisen kerran vuoden 2013 alussa Yhdysvalloissa, mikä aiheutti PED:hen liittyvää suurta sairastuvuutta ja kuolleisuutta, mikä vaikutti merkittävästi Yhdysvaltojen sikojen tuotantoon, ja levisi edelleen Kanadaan ja Meksikoon. Pian sen jälkeen laajamittaiset PED-epidemiat toistuivat Etelä-Korean, Japanin ja Taiwanin sianlihateollisuudessa. Nämä viimeaikaiset taudinpurkaukset ja PED:n maailmanlaajuinen uudelleen esiintyminen edellyttävät kiireellistä huomiota ja syvempää ymmärrystä PEDV:n biologiasta ja patogeneettisistä mekanismeista. Tässä asiakirjassa tuodaan esiin nykyinen tietämys PEDV:n molekyyliepidemiologiasta, diagnoosista ja patogeneesistä sekä PEDV-infektion ehkäisemis- ja torjuntatoimenpiteistä. Virusta ja tautia koskevia lisätietoja tarvitaan edelleen tehokkaiden rokotteiden ja torjuntastrategioiden kehittämiseksi. Toivotaan, että tämä katsaus kannustaa uusiin perus- ja soveltaviin tutkimuksiin ja rohkaisee tuottajien, tutkijoiden ja sikaeläinlääkäreiden välistä yhteistyötä, jotta saadaan vastauksia, jotka parantavat ymmärrystämme PEDV:stä ja PED:stä, ja pyritään näin hävittämään tämä taloudellisesti merkittävä virustauti, joka on ilmaantunut tai ilmaantunut uudelleen maailmanlaajuisesti.

**Tulos**

Sian epidemian ripulivirus: Sikojen epitsoottinen virus, joka on uusi ja uudelleen ilmenevä epitsoottinen sikavirus.

**Esimerkki 1.3704**

Spongiformiselle neurodegeneraatiolle on ominaista, että koko keskushermostossa esiintyy vakuoleja. Sillä on monia mahdollisia syitä, mutta sen taustalla olevia solumekanismeja ei tunneta hyvin. Hiirille, joilta puuttuu E3-ubikitiiniligaasi Mahogunin Ring Finger-1 (MGRN1), kehittyy ikääntymisestä riippuvainen spongiforminen enkefalopatia. Tunnistimme vuorovaikutuksen MGRN1:n PSAP-motiivin ja TSG101:n (endosomaalisen lajittelukompleksin, jota tarvitaan kuljetukseen I (ESCRT-I), ubikitiini E2-variantin (UEV) domeenin välillä ja osoitimme, että MGRN1 multimonoubikitinoi TSG101:n. Tutkimme MGRN1:n menetyksen in vivo -vaikutuksia TSG101:n ilmentymiseen ja toimintaan hiiren aivoissa. TSG101:n ubikitinaatiomalli erosi villityyppisten hiirten ja Mgrn1-nollamutaatiohiirten aivoissa: 1 kuukauden iässä nollamutaatiohiirillä oli vähemmän ubikitinoitunutta TSG101:ää, kun taas aikuisiällä mutanttihiirillä oli enemmän ubikitinoitunutta, liukenematonta TSG101:ää kuin villityyppisillä hiirillä. Tähän liittyi epidermisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) pitoisuuksien lisääntyminen mutanttien aivoissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että MGRN1:n menetys edistää TSG101:n ubikitinaatiota muiden E3:ien toimesta ja saattaa estää sen irtoamisen endosomaalisista kalvoista tai aiheuttaa sen liukenemattomien aggregaattien muodostumisen. Tietojemme mukaan TSG101:n normaalin toiminnan menetys endolysosomaalisessa liikenteessä on osallisena Mgrn1-nollamutaatiohiirien spongiformisen neurodegeneraation patogeneesissä.

**Tulos**

TSG101:n epänormaali säätely hiirillä, joilla on spongiforminen neurodegeneraatio.

**Esimerkki 1.3705**

Taustaa: Streptococcus pneumoniae on merkittävä mikrobiperäisten sairauksien aiheuttaja ihmisillä. Monivalenttisten rokotteiden käyttöönoton myötä pneumokokkiin liittyvien kuolemantapausten määrä on vähentynyt dramaattisesti. Tästä huolimatta pneumokokki-infektio on maailmanlaajuisesti edelleen merkittävä kuolinsyy alle 5-vuotiailla lapsilla ja 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla aikuisilla. Potilaiden asianmukainen hoito ja infektion leviämisen valvonta edellyttävät nopeaa ja erittäin herkkää diagnoosimenetelmää, jota voidaan käyttää rutiininomaisesti erityisesti resursseiltaan rajallisilla alueilla, joilla pneumokokkitauti on yleisin. Menetelmät: Reaaliaikainen RPA-määritys suunniteltiin ja optimoitiin S. pneumoniae -bakteerin havaitsemiseksi kokoverestä käyttäen molekyylidiagnostiikan kohteena johtavaa peptidaasi A:ta koodaavaa geeniä. Määrityksen suorituskykyä verrattiin reaaliaikaiseen PCR:ään analyyttisen toteamisrajan ja spesifisyyden osalta. Ihmisen genomisen DNA:n estävää vaikutusta monistumiseen tutkittiin. Määrityksen mahdollista kliinistä käyttökelpoisuutta tutkittiin käyttämällä pientä määrää kliinisiä näytteitä. Tulokset: RPA-määrityksen havaitsemisraja vastaa PCR:ää (4,0 ja 5,1 genomiekvivalenttia reaktiota kohti), ja sillä pystyttiin havaitsemaan <1 pesäkkeen muodostavaa yksikköä vastaava määrä S. pneumoniae -bakteeria, kun sitä lisättiin ihmisen kokoveriin. RPA-määritys oli 100-prosenttisesti kattava (38/38 laboratorion vertailukantaa ja 19/19 invasiivista kliinistä isolaattia) ja 100-prosenttisesti poissulkeva; se erotti S. pneumoniae -lajin kannat muista viridans-ryhmän streptokokkeista, mukaan lukien S. pseudopneumoniae. Kun RPA-määritystä sovellettiin pienen määrän (n = 11) kliinisten näytteiden (veriviljelypositiiviset S. pneumoniae -bakteerin suhteen) analysointiin, se osoittautui sekä nopeaksi että herkäksi. Päätelmät: Tässä työssä kehitetty RPA-määritys on osoittautunut yhtä herkäksi ja spesifiseksi kuin PCR. Reaktiokinetiikan osalta RPA-määritys ylittää PCR:n kinetiikan, sillä RPA:n reaktio on valmis 20 minuutissa ja se pystyy tuottamaan positiivisen signaalin vain 6 minuutissa. Tämä työ edustaa potentiaalisesti sopivaa määritystä, jota voidaan käyttää hoitopisteissä.

**Tulos**

Nopean rekombinaasipolymeraasimonistusmäärityksen kehittäminen Streptococcus pneumoniae -bakteerin osoittamiseksi kokoverenäytteestä.

**Esimerkki 1.3706**

Tässä artikkelissa tarkastellaan keuhkoihin annostelureittiä, aerosoliannostelulaitteita, keuhkoihin annosteltavien lääkeannostelujärjestelmien luonnehdintaa ja käsitellään siRNA:n inhaloitavan annostelun perusteita. Sairauksia, joissa on tunnettuja proteiinien toimintahäiriöitä, voidaan lieventää käyttämällä siRNA-terapioita. Inhalaatioannostelureitti mahdollistaa siRNA-terapeuttisten aineiden paikallisen annostelun erilaisten keuhkosairauksien hoitoon, mutta keuhkoihin annostelun ja siRNA:n solunsisäisen annostelun esteet ovat olemassa. siRNA:lla ladattuja nanokantajia voidaan käyttää keuhkoannostelureittiin liittyvien esteiden, kuten anatomisten esteiden, limakalvojen puhdistuman ja alveolimakrofagien puhdistuman, voittamiseksi. Alastoman siRNA-aerosolin lisäksi aiemmin tutkittuja siRNA-kantajajärjestelmiä ovat lipidiset, polymeeriset, peptidiset tai epäorgaaniset kantajajärjestelmät. Tällaiset aerosoleiksi formuloidut siRNA:n kuljetusjärjestelmät voidaan onnistuneesti toimittaa keuhkoalueelle inhalaattorin tai sumuttimen avulla. Inhaloitavien siRNA-terapeuttisten aineiden prekliiniset eläinkokeet perustuvat intratrakeaaliseen ja intranasaaliseen siRNA:n ja siRNA-nanokantajien toimittamiseen. Aerosolisoituja siRNA-jakelujärjestelmiä voidaan luonnehtia käyttämällä in vitro -tekniikoita, kuten liukenemistestiä, inertiakaskadin impactionia, annostuksen tasaisuusmääritystä, laserdiffraktiota ja laser-Doppler-nopeusmittausta. Keuhkoihin annosteltujen formulaatioiden luonnehtimiseen käytettäviin ex vivo -tekniikoihin kuuluu eristetty perfusoitu keuhkomalli. In vivo -tekniikoita, kuten gammastintigrafiaa, 3D SPECT:tä, PET:tä, magneettikuvausta, fluoresenssikuvausta ja farmakokineettistä/farmakodynaamista analyysia, voidaan käyttää aerosolisoitujen siRNA:n jakelujärjestelmien arviointiin. Inhaloitavien siRNA-jakelujärjestelmien käyttöön liittyy esteitä, mutta esteiden voittaminen turvallisen ja tehokkaan jakelujärjestelmän muotoilun yhteydessä tarjoaa ainutlaatuisia edistysaskeleita inhaloitavan lääketieteen alalla.

**Tulos**

SiRNA:n aerosolijakelu keuhkoihin. Osa 1: Geeninjakelujärjestelmien perustelut †

**Esimerkki 1.3707**

Molekyylimimikri, joka määritellään samankaltaisiksi rakenteiksi, joita erilaisten geenien tai proteiinien molekyylit jakavat, on yleinen strategia, jota taudinaiheuttajat käyttävät isäntäsolujen infektoimiseen. Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttama uusi ihmisen hengitystieinfektiotauti. SARS-CoV:n piikkiproteiinilla (S-proteiini) on tärkeä rooli viruksen pääsyssä soluun. Tässä tutkimuksessa valittiin yksitoista S-proteiinin synteettistä peptidiä sen sekvenssihomologian perusteella ihmisen proteiinien kanssa. SARS-potilaiden seerumit tunnistivat kaksi peptidiä D07 (jäännökset 927-937) ja D08 (jäännökset 942-951). Hiiren hyperimmuuniseerumit näitä peptidejä vastaan sitoutuivat ihmisen keuhkoepiteelisolujen A549 proteiineihin. Toinen peptidi D10 (jäännökset 490-502) stimuloi A549:ää lisääntymään ja erittämään IL-8:aa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että valituilla S-proteiinialueilla, joilla on sekvenssihomologiaa ihmisen proteiinien kanssa, voi olla tärkeä rooli SARS-CoV-infektiossa.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen piikkiproteiinin ja ihmisen proteiinien välinen peptidi reagoi SARS-potilaan seerumin kanssa.

**Esimerkki 1.3708**

Taustaa. Nenänielun mikrobiston lajien väliset vuorovaikutukset ovat todennäköisesti osallisena akuutin välikorvatulehduksen (AOM) patogeneesissä. Mikrobien vuorovaikutusten laajuuden selvittäminen edellyttää mikrobiston yksityiskohtaista kuvausta terveyden ja AOM:n aikana. Menetelmät. Nenänielun mikrobistoa luonnehdittiin 163:lla imeväisellä, joilla oli (n 5 153) tai joilla ei ollut (n 5 10) AOM:ää, käyttämällä nenänielun pyyhkäisynäytteitä ja 16S rRNA:n multipleksoitua pyrosekvensointia. Nasofaryngeaaliset pyyhkäisynäytteet kerättiin neljän talvikauden aikana vuosina 2004-2010 lapsilta, joilla oli AOM, ja kontrolleilta vuoden 2010 aikana. Tulokset. Tunnistettiin 58 bakteeriperhettä, joista Moraxellaceae-, Streptococcaceae- ja Pasteurellaceae-heimot olivat yleisimpiä. Commensal-perheet olivat harvinaisempia AOM:ää sairastavilla imeväisillä kuin kontrolleilla. AOM:ää sairastavilla imeväisillä aiempi altistuminen mikrobilääkkeille ja heptavalentin konjugoidun pneumokokki-polysakkaridirokotteen (PCV7) antaminen liittyivät myös erillisten vierasperäisten mikrobilääkeperheiden (Streptococcaceae ja Corynebacteriaceae) pienempään esiintyvyyteen. Lisäksi mikrobilääkealtistus lisäsi Enterobacteriaceae-heimon esiintyvyyttä ja Pasteurellaceae-heimon runsautta. Muut tekijät, kuten ikä, sukupuoli, päivähoito ja toistuva AOM, eivät vaikuttaneet mikrobistoon. Päätelmät. Imeväisikäisten nenänielun mikrobisto muuttuu merkittävästi AOM:n aikana ja mikrobilääkkeille ja PCV7:lle altistumisen jälkeen, mikä johtuu pääasiassa kommensaalisten bakteeriperheiden vähentyneestä esiintyvyydestä.

**Tulos**

Nasofaryngeaalinen mikrobisto imeväisillä, joilla on akuutti välikorvatulehdus.

**Esimerkki 1.3709**

Hiiren hepatiittiviruskannan 3 (MHV-3) infektio johtaa täysin herkillä BALB/c-hiirillä kuolemaan johtavaan fulminanttiin maksanekroosiin, kun taas vastustuskykyisillä A/J-hiirillä tauti on minimaalinen. Makrofageilla on keskeinen rooli MHV-3:n aiheuttaman hepatiitin patogeneesissä. Tässä tutkimuksessa olemme osoittaneet, että makrofagien MHV-3-infektio saa nämä solut apoptoosiin. Apoptoosin havaitsemiseen käytettiin kolmea menetelmää: virtaussytometrinen analyysi ydin-DNA:n pitoisuudesta, TUNEL-määrityksellä leimattujen apoptoottisten solujen fluoresenssimikroskooppinen visualisointi ja geelielektroforeesi DNA:n tikapuiden havaitsemiseksi. Apoptoosi A/J- ja BALB/c-makrofageissa havaittiin ensimmäisen kerran 8 tuntia infektion jälkeen (p.i.) ja saavutti maksiminsa 12 tuntia p.i. MHV-3:n aiheuttaman apoptoosin aste oli paljon suurempi A/J-alkuisissa makrofageissa kuin BALB/c-alkuisissa soluissa. Apoptoosi korreloi käänteisesti MHV:lle tyypillisen sytopatologian kehittymisen eli synsytioiden muodostumisen kanssa. A/J-hiirten infektoituneet makrofagit eivät muodostaneet synktioita, toisin kuin BALB/c-alkuiset makrofagit, joissa havaittiin laajamittaista synktioiden muodostumista. MHV-3-infektoituneissa BALB/c-makrofagiviljelmissä apoptoottiset solut eivät liittyneet synktioihin. Apoptoosi korreloi myös käänteisesti MHV-3-indusoidun fgl2-protrombinaasin ilmentymisen kanssa makrofageissa. Nämä tulokset lisäävät hiirten koronaviruksen MHV-3 niiden RNA:ta sisältävien virusten luetteloon, jotka kykenevät indusoimaan apoptoosia.

**Tulos**

Koronavirus MHV-3:n aiheuttama apoptoosi makrofageissa

**Esimerkki 1.3710**

Viruskapsidien ja pintaproteiinien kokoonpanoa on säädeltävä, jotta varmistetaan, että syntyvä kompleksi on tarttuva virioni. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan viruskapsidien kokoamista keskittyen hepatiitti B -virukseen ja bakteriofagi MS2:een sekä glykoproteiinien muodostumista alfaviruksissa. Nämä järjestelmät ovat rakenteellisesti ja biokemiallisesti hyvin karakterisoituja, ja ne ovat yksinkertaisimpia esimerkkejä itsekokoonpanosta. Julkaistut tiedot viittaavat siihen, että kapsidin ja glykoproteiinien kokoaminen on allosterisen säätelyn alainen, eli säätely tapahtuu konformaatiomuutoksen tasolla. Hypoteesi siitä, että allosteria on yleinen teema viruksissa, viittaa siihen, että kapsidin ja glykoproteiinien kokoonpanon deregulaatio pienimolekyylisillä efektoreilla on houkutteleva viruslääketieteellinen strategia, kuten hepatiitti B -viruksen kohdalla on osoitettu.

**Tulos**

Virusten kokoaminen, allosteria ja viruslääkkeet

**Esimerkki 1.3711**

COVID-19-tapausten määrän kasvaessa räjähdysmäisesti paikalliset terveyspalvelut todennäköisesti ylikuormittuvat tehohoitoa tarvitsevista potilaista. Kehitämme ja toteutamme algoritmin, joka tarjoaa optimaaliset uudelleenreititysstrategiat tehohoitoyksikköä tarvitsevien potilaiden siirtämiseksi NHS-luottamushenkilöiden sairaaloiden välillä siirron toteutettavuuden mukaan. NHS-järjestelmä karkearakeistetaan NHS-luottamushenkilöiden tasolla, minkä jälkeen katetaan kaikki maantieteellisesti sijoittuneet luottamushenkilöt, jotta voidaan poimia 4-säännöllinen geometrinen graafi, joka osoittaa tietylle luottamushenkilölle sen neljä lähintä naapuria. Arvioita viikoittaisesta teho-osastojen kysynnästä voidaan ekstrapoloida ikärakenteisesta epidemiologisesta mallista ottamalla huomioon tartunnan ja teho-osaston väliset todennäköisyysestimaatit, ja satunnaishaun avulla optimoimalla tunnistetaan paras kuormituksen jakamisstrategia. Minimoitava kustannusfunktio perustuu kapasiteetin ylittävien teho-osastoyksiköiden kokonaismäärään, ja toteutamme ja testaamme kahta optimointistrategiaa. Menetelmämme on joustava ja mahdollistaa lisäkriteerien ja erilaisten kustannusfunktioiden käytön, ja menetelmä on niin yleinen, että sitä voidaan helposti laajentaa optimoimaan muitakin resursseja kuin teho-osastoyksiköitä tai hengityskoneita. Jos oletetaan, että teho-osaston kysyntä on yhdenmukainen kaikissa luottamuslaitoksissa, osoitamme, että menetelmämme avulla on mahdollista mahdollistaa teho-osastohoidon saanti jopa 1000 tapaukselle kansallisesti yhdellä algoritmin askeleella, mikä voi mahdollisesti pelastaa suuren osan niistä elämistä, jotka eivät muuten pääsisi teho-osastolle, jos kuormituksen jakamista ei toteutettaisi.

**Tulos**

Joustava kuormanjakojärjestelmä ja sen toteuttaminen teho-osaston kysyntään perustuvien siirtojen ennakoimiseksi ja järjestämiseksi COVID-19-pandemian yhteydessä.

**Esimerkki 1.3712**

Eräässä persialaiskissapopulaatiossa esiintyi kahden vuoden aikana epidemiaa kissojen tarttuvasta vatsakalvotulehduksesta (FIP). Tänä aikana syntyneissä pentueissa esiintyi 12 FIP-tapausta. Kaikki FIP:hen sairastuneet kissat olivat geneettisesti sukua isän kautta. Kissan koronaviruksen (FCoV) genomista RNA:ta havaittiin tässä tutkimuksessa jatkuvasti aikuisten kissojen, FIP:hen sairastuneiden kissanpentujen ja niiden sisarusten biologisissa näytteissä. Virusten 7a/7b avoimen lukukehyksen (ORF) analyysi analysoitiin, ja se paljasti kaksi erilaista populaatiossa kiertävää virusvarianttia, joista toisessa oli ehjä 7a ORF ja toisessa kaksi merkittävää deletointia 7a ORF:ssä. 7b-ORF:t olivat ehjiä ja samanlaisia kaikissa virusisolaateissa, vaikka aminohappomuutoksia aiheuttavia pistemutaatioita esiintyi. Isän todettiin saaneen tartunnan molemmilla muunnoksilla, ja se oli pysyvästi virustartunnan saanut. Oletamme, että deletoitunut variantti syntyi deletoitumattomasta variantista viruksen replikaation aikana tässä populaatiossa, mahdollisesti isässä. #

**Tulos**

Kissan koronaviruksen 7a ORF:n poistumat, jotka liittyvät kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen epidemiaan.

**Esimerkki 1.3713**

Translaation jälkeinen modifikaatio ubikitiini voidaan liittää lysiinijäämien e-aminoryhmään tai proteiinin N-terminaaliin mono-ubikitiiniryhmänä. Seitsemän oman lysiinijäämänsä ja N-terminaalinsa kautta se voi myös muodostaa ubikitiiniketjuja substraatteihin monilla mahdollisilla tavoilla. Ubikitiinisignaalien tutkimiseksi on kehitetty monia synteettisiä ja puolisynteettisiä reittejä ubikitiinista peräisin olevien välineiden ja konjugaattien tuottamiseksi. Näiden menetelmien vahvuutena on niiden kyky ottaa käyttöön kemoselektiivisiä ligointikahvoja sellaisiin kohtiin, joita ei tällä hetkellä voida muuttaa entsymaattisesti. Tässä tarkastelemme erilaisia synteettisiä ja puolisynteettisiä menetelmiä, joita on käytettävissä ubikitiinikonjugaattien synteesiin, ja niiden vaikutusta siihen, miten ne ovat auttaneet tutkimaan diubikitiinisignaalien konformaatiodiversiteettiä. Seuraavaksi käsittelemme, miten nämä menetelmät auttavat ymmärtämään ubikitiinikonjugaatio-dekonjugaatiojärjestelmää ubikitiiniligaasikoettimien ja diubikitiinipohjaisten DUB-koettimien viimeaikaisen kehityksen avulla. Lopuksi käsitellään, miten nämä menetelmät auttavat tutkimaan itse ubikitiinin translaation jälkeistä modifikaatiota. Osoitteet

**Tulos**

Synteettiset ja puolisynteettiset strategiat ubikitiinisignaalin tutkimiseksi

**Esimerkki 1.3714**

Lämpötilan nousun vaikutuksista, jotka ovat ilmastonmuutoksen oire, on tullut merkittävä huolenaihe. Tässä tutkimuksessa havaitaan, että yksi ylimääräinen päivä, jolloin lämpötila on 30-32 °C (86-89,6 °F), verrattuna päivään, jolloin lämpötila on 28-30 °C (82,4-86 °F), vähentää syntyvyyttä yhdeksän kuukautta myöhemmin 0,24 prosenttia eli 92 vauvaa kuukaudessa Etelä-Koreassa. Tulos on vankka eri määrittelyjen ja otosten suhteen. Tässä tutkimuksessa havaittiin myös, että lämpötilavälin vaikutus ei vaihdellut äidin ominaisuuksien, kuten koulutuksen ja iän, mukaan. Toisin sanoen korkealla lämpötilalla ei ole erilaista vaikutusta eri taustoista tuleviin äiteihin. Lopuksi havaitsimme, että lämpötilalla ei ole merkittävää vaikutusta syntymätuloksiin, mutta emme voi sulkea pois sitä, että 9 kuukautta kesähelteiden jälkeen syntyneet lapset ovat valikoitunut (terve) ryhmä.

**Tulos**

Ympäristön lämpötila, syntyvyys ja synnytystulokset: näyttöä Etelä-Koreasta.

**Esimerkki 1.3715**

Koska työpaikoilla esiintyvistä biologisista tekijöistä ei ole riittävästi tietoa, työpaikoilla tarvitaan kipeästi biologisten vaarojen analyysejä, jotta voidaan turvallisesti tunnistaa biologiseen perustaan perustuvat haittatekijät. Tässä katsauksessa keskitytään vuoden 2010 jälkeen julkaistuun kirjallisuuteen, jossa on pyritty havaitsemaan ihmisiin, erityisesti työntekijöihin, kohdistuvat biologiset vaaratekijät ja pyrkimykset suojella heitä näiltä tekijöiltä. On tärkeää parantaa nykyistä ymmärrystä biologisten tekijöiden aiheuttamista terveysvaaroista työpaikoilla. Lisäksi tässä katsauksessa kuvataan lyhyesti näitä tekijöitä ja annetaan joitakin esimerkkejä niiden haitallisista terveysvaikutuksista. Siinä tarkastellaan myös riskinarviointeja, suojautumista henkilökohtaisilla suojavarusteilla, ennaltaehkäisyä työntekijöiden koulutuksella, säännöksiä sekä rokotuksia.

**Tulos**

Biologisesti vaaralliset aineet työssä ja toimet työntekijöiden terveyden suojelemiseksi: Katsaus viimeaikaisiin raportteihin

**Esimerkki 1.3716**

Hiljattain määritettiin ihmisen hengitysteiden viruksen kiinnittymismalli (PVA) erittäin patogeenisen lintuinfluenssaviruksen H5N1-alatyypin osalta. Ihmisen influenssavirusten ja muiden lintuinfluenssavirusten PVA:ta ihmisillä tai koe-eläimillä ei kuitenkaan tunneta. Siksi vertasimme kahden ihmisen influenssaviruksen (H1N1 ja H3N2) ja kahden matalapatogeenisen lintuinfluenssaviruksen (H5N9 ja H6N1) PVA:ta H5N1-viruksen PVA:han ihmisten, hiirien, frettien, cynomolgus-makakoiden, kissojen ja sikojen hengitysteiden kudoksissa virusten histokemiallisella määrityksellä. Havaitsimme, että ihmisen influenssavirukset kiinnittyivät ihmisen henkitorveen ja keuhkoputkiin voimakkaammin kuin H5N1-virus ja kiinnittyivät eri solutyyppeihin kuin H5N1-virus. Nämä erot vastaavat ihmisen influenssavirusten primaaridiagnoosia trakeobronkiitti ja H5N1-viruksen diffuusi alveolivaurio. Matalapatogeenisten lintuinfluenssavirusten PVA ihmisen hengitysteissä muistutti H5N1-viruksen PVA:ta, mikä osoittaa, että muut ominaisuudet määräävät sen patogeenisuuden ihmisille. Ihmisen hengitysteiden PVA vastasi lähinnä frettien ja sikojen PVA:ta ihmisen influenssavirusten osalta ja frettien, sikojen ja kissojen PVA:ta lintuinfluenssavirusten osalta.

**Tulos**

Ihmisen ja lintuinfluenssavirukset kohdistuvat eri soluihin ihmisten ja muiden nisäkkäiden alemmissa hengitysteissä.

**Esimerkki 1.3717**

Tohtori Tomisaku Kawasaki ilmoitti Kawasakin taudista ensimmäisen kerran Japanissa vuonna 1967. Sittemmin se on tunnustettu maailmanlaajuisesti, ja Yhdysvalloissa ja Japanissa se on tärkein lasten hankittujen sydänsairauksien syy ohittaen muut tunnetummat sairaudet, kuten reumakuumeen, endokardiitin ja sydänlihastulehduksen. Se on ensisijaisesti alle 5-vuotiaiden lasten sairaus, mutta sitä on raportoitu myös vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Sairauden riskitekijöihin kuuluvat aasialainen syntyperä, miehen sukupuoli ja tietyt perinnölliset taipumukset. Havainnot, kuten samankaltaisuus tiettyjen eksantematoottisten tartuntatautien kanssa, tapausten ajallis-geografinen ryhmittyminen ja ilmaantuvuuden kausivaihtelu, puhuvat infektioperäisen etiologian puolesta. Taudin patologia ja patogeneesi viittaavat siihen, että kyseessä on keskisuurten valtimoiden vaskuliitti, joka on seurausta dramaattisesta immuunijärjestelmän aktivoitumisesta, joka useimmissa tapauksissa korjaantuu immuunijärjestelmää moduloivilla aineilla, kuten suonensisäisellä immunoglobuliinilla. Valitettavasti sairauden etiologia on edelleen hämärän peitossa, vaikka viimeaikaiset tutkimukset puoltavatkin mahdollista virusperäistä etiologiaa.

**Tulos**

Pediatric Infectious Diseases Revisited 273 Kawasakin taudin epidemiologia ja etiologia

**Esimerkki 1.3718**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) tartuntojen esiintyvyyttä pääasiassa dromedaarikamelitiloilla ja näiden tartuntojen yhteyttä ihmisillä esiintyviin tartuntoihin Abu Dhabin emiraatissa. Kerättiin nenänäytteet 1113 dromedaarikamelilta (39 tilalta) ja 34 lampaalta (1 tila) sekä ysköksenäytteet kahdelta MERS-CoV-tartunnan saaneelta kamelifarmin omistajalta ja yhdeltä MERS-CoV-tartunnan saaneelta lammastilan omistajalta. Kameleista ja ihmisistä otetuille näytteille tehtiin reaaliaikainen käänteistranskriptio-kvantitatiivinen PCR-seulonta MERS-CoV:n havaitsemiseksi. Lisäksi suoritettiin sekvensointi ja fylogeneettinen analyysi kameleista saaduista osittain karakterisoiduista MERS-CoV-genomifragmenteista. Kaikista 40 tilasta kuusi kamelitilaa oli positiivisia MERS-CoV:n suhteen; virusta ei havaittu yhdelläkään lammastilalla. Tartunnan saaneista kameleista peräisin olevan viruksen irtoamisen enimmäiskesto oli 2 viikkoa ensimmäisen positiivisen testituloksen jälkeen, mikä havaittiin nenänäytteistä ja tartunnan saaneista vasikoista saaduista peräsuolenäytteistä. Kolme tässä tutkimuksessa luonnehdittua kamelien osittaista sekvenssiä (avoimet lukukehykset 1a ja 1ab, Spike1, Spike2 ja ORF4b) sekä yhdeltä tilanomistajalta saadun, aiemmin raportoidun MERS-CoV-sekvenssin vastaavat alueet ryhmittyivät yhteen laajempaan MERS-CoV-sekvenssiklusteriin, joka sisältää Arabian niemimaalta raportoituja ihmis- ja kameli-isolaatteja. Tiedot antoivat lisätodisteita MERS-CoV-infektion zoonoottisesta potentiaalista ja viittasivat vahvasti siihen, että kameleilla voi olla merkitystä viruksen siirtymisessä ihmisiin.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen epidemiologinen tutkimus dromedaarikamelitiloilla, joilla on yhteys ihmisten tartuntoihin Abu Dhabin emiraatissa, Yhdistyneissä arabiemiirikunnissa.

**Esimerkki 1.3719**

Yskäetiketti ja hengityshygienia ovat lähdevalvonnan muotoja, joilla pyritään ehkäisemään hengitystieinfektioiden leviämistä. Kirurgisten naamarien käyttöä lähteen torjuntakeinona ei ole mitattu määrällisesti siten, että se vähentäisi muiden altistumista. Suunnittelimme in vitro -mallin, jossa käytettiin erilaisia kasvonsuojaimia, jotta voimme arvioida niiden osuutta altistumisen vähentämisessä, kun niitä käytetään tartuntalähteen (lähde) luona, verrattuna kasvonsuojaimiin, joita käytetään ensisijaiseen (vastaanottaja) suojautumiseen, sekä tekijöitä, jotka vaikuttavat kumpaankin. Erilaisia ilmavirtauksia sisältävässä kammiossa radioleimattuja aerosoleja uloshengitettiin ventiloidun pehmeän kasvonuken pään kautta käyttäen vuorokausihengitystä ja yskää (Source). Toinen nukke, jossa oli suodatin, kvantifioi vastaanottajan altistumisen (vastaanottaja). Testattiin luonnollisen istuvuuden omaava kirurginen naamari, sovitettu kirurginen naamari (SecureFit) ja N95-luokan suodattavaa hengityssuojainta (yleisesti tunnettu nimellä "N95-hengityssuojain") vaseliinihengityssuojaimella ja ilman sitä. Yskän kanssa lähdesuojaus (maski tai hengityssuojain Source) oli tilastollisesti parempi kuin maski tai tiivistämätön hengityssuojain Receiverillä (Receiver-suojaus) kaikissa ympäristöissä. Jotta lähdekontrolli olisi yhtä hyvä yskimisen aikana, N95-hengityssuojaimen on oltava Vaseline-suljettu. Vuorokausihengityksen aikana lähdekontrolli oli verrattavissa tai parempi kuin maskin tai hengityssuojaimen suojaus Vastaanottimella. Lähdekontrolli kirurgisten naamarien avulla voi olla tärkeä lisäsuojaus hengitystieinfektioiden leviämistä vastaan. Maskin tai hengityssuojaimen istuvuus yhdessä tietyn ympäristön ilmavirtausmallien kanssa vaikuttavat merkittävästi lähdesuojauksen tehokkuuteen. Tuleviin kliinisiin tutkimuksiin olisi sisällytettävä kirurgisen maskin lähdekontrollin käsivarsi, jotta voidaan arvioida lähdekontrollin osuutta ilmateitse tarttuvien infektioiden kokonaisvaltaisessa torjunnassa.

**Tulos**

Hengityslähteiden hallinta kirurgisen maskin avulla: In vitro -tutkimus

**Esimerkki 1.3720**

Hiukset ovat eukaryoottisoluista ulkonevia karvamaisia organelleja, joita käytetään joko liikkumiseen tai antureina. Säikeet esiintyvät yleensä laikkuina. Tämän huomioon ottamiseksi esitämme säikeet useina laikkuina tavanomaisen "tiheän maton" esityksen sijaan. Keskitymme näiden laikkujen yhteistoimintaan ja vuorovaikutukseen. Tutkitaan vaikutuksia, joita aiheutuu, kun yhden hiusläiskäjoukon lyöntitaajuutta, väliä ja vaiheviivettä muutetaan suhteessa viereisten laikkujen lyöntitaajuuteen. Mallinnamme hengitysteiden pintanesteen (ASL) kolmikerrosrakenteena. Havaitaan optimaalisen lyöntitaajuuden mahdollisuus ja havainnoidaan limakalvon virtauksen muutosta eri etäisyyksillä ja vaihe-eroilla.

**Tulos**

Hiusten kimppuuntumisen ja niiden keskinäisen vuorovaikutuksen vaikutus limakalvojen kuljetukseen

**Esimerkki 1.3721**

Keimattomat porsaat infektoitiin suun kautta virulentilla rotaviruksella, ja niistä kerättiin suolen limakalvon kaavinta 12 ja 18 tuntia infektion jälkeen (kaksi porsasta per ajankohta). IFNgamma-mRNA:n ilmentyminen stimuloitui kaikkien neljän tartunnan saaneen porsaan limakalvolla, mikä osoittaa, että kaikki porsaat reagoivat rotavirusinfektioon. Kahdesta infektoituneesta porsaasta valmistettuja RNA-pooleja käytettiin koko limakalvon geeniekspression vertaamiseen 12 ja 18 hpi:n kohdalla infektoitumattomien itiövapaiden porsaiden (n = 3) geeniekspressioon käyttäen sian suoliston cDNA-mikrosirua. Mikrosiruanalyysissä tunnistettiin 13 alas- ja 17 ylössäätynyttä geeniä. Valikoidun geeniryhmän Northern blot -analyysi vahvisti mikrosirun tiedot. Geenit ryhmittyivät toiminnallisesti interferonisäätelygeeneihin, proliferaatio-/differentioitumisgeeneihin, apoptoosigeeneihin, sytoskelettigeeneihin, signaalinsiirtogeeneihin ja enterosyyttien ruoansulatus-, imeytymis- ja kuljetusgeeneihin. Kuljetusgeeniklusterin aleneva säätely heijasteli osittain rotavirusinfektoituneiden enterosyyttien häviämistä kylkiluiden kärjistä. Tietojen louhinta viittasi siihen, että useita geenejä säädellään alemman tai keskimmäisen kyynärnavan epäkypsissä enterosyyteissä ja pikarisoluissa, luultavasti tukeakseen vaurioituneen epiteelisolukerroksen korjaamista kyynärnavan kärjissä. Lisäksi havaittiin IFN-c:n indusoiman guanylaattia sitovan proteiini 2:n, joka esti tehokkaasti VSV:n ja EMCV:n replikaation in vitro (Arch Virol 150:1213-1220.), ylössäätelyä. Tällä proteiinilla voi olla merkitystä ohutsuolen sisäisessä puolustuksessa suolistoviruksia, kuten rotavirusta, vastaan.

**Tulos**

Varhainen transkriptiovaste itiövapaiden porsaiden suolistossa virulentin rotaviruksen aiheuttaman oraalisen infektion jälkeen.

**Esimerkki 1.3722**

Kuvaamme pilottitutkimuksen, jossa pyrittiin tartuttamaan vapaaehtoisia ihmisiä Cyclospora cayetanensis -bakteerilla. Seitsemän tervettä vapaaehtoista nautti inokulaation Cyclospora-okystia (noin 200-49 000 ookystaa). Vapaaehtoisilla ei ollut gastroenteriitin oireita, eikä ookystia havaittu yhdessäkään ulostenäytteessä 16 viikon aikana, jolloin vapaaehtoisia seurattiin. C yclospora cayetanensis on alkueläinparasiitti, joka voi aiheuttaa ihmisillä gastroenteriittiä, johon liittyy pitkittynyt, ajoittainen ripuli. Elintarvikkeiden ja veden kulutukseen liittyvien riskitekijöiden luonnehdinta ja suuruusluokat ovat epäselviä, koska annos-vastesuhdetta ja muita isäntä-parasiittitekijöitä Cyclospora-infektiolle ei tunneta. Tarttuvuuden luonnehtimiseksi teimme tutkimuksen, jossa Cyclospora-okystien inokulaatioita annettiin vapaaehtoisille ihmisille. Suuria pitoisuuksia Cyclospora-okystia sisältäviä ulostenäytteitä ja seeruminäytteitä kerättiin henkilöiltä, joilla oli syklosporiaasi Haitissa ja Yhdysvalloissa. Näytteet toimittaneilta henkilöiltä saatiin tietoinen suostumus. CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention) institutionaalinen arviointilautakunta (IRB) tarkisti näytteiden keruun, tietoon perustuvan suostumuksen ja potilasneuvonnan menettelyt. Ulostenäytteet homogenisoitiin vedellä ja seulottiin juustoliinan läpi. Koska Cyclospora-okystien on muodostettava sporokystia ihmisisännän ulkopuolella, ennen kuin ne voivat olla tarttuvia, suodos suspendoitiin uudelleen kaliumdikromaattiin (2,5 %) ja sitä ravisteltiin noin 3 viikkoa huoneenlämmössä sporulaation käynnistämiseksi. Sporulaation jälkeen (67-94 prosenttia ookystoista sporuloitui) näytteet säilytettiin huoneenlämmössä jatkokäsittelyyn asti (2-3 kuukautta). DISPATCHES 726 Emerging Infectious Diseases - www.cdc.gov/eid - Vol. 10, No. 4, suspensiona,

**Tulos**

Cyclospora cayetanensis -bakteeria koskeva pilottitutkimus ihmisillä

**Esimerkki 1.3723**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen (CoV) piikkiproteiini (S-proteiini), joka on tyypin I transmembraaninen kuoriglykoproteiini, koostuu S1- ja S2-domeeneista, jotka vastaavat viruksen sitoutumisesta ja fuusiosta. S1 sisältää reseptoria sitovan domeenin (RBD), joka voi spesifisesti sitoutua kohdesolujen reseptoriin angiotensiinikonvertaasin 2 (ACE2). Tässä osoitamme, että 193 aminohappoa RBD:tä (jäännökset 318-510) ja ihmisen IgG1 Fc-fragmenttia sisältävä rekombinanttifuusioproteiini (nimitys RBD-Fc) voi saada aikaan erittäin voimakkaan vasta-ainevasteen immunisoiduissa kaneissa. Vasta-aineet tunnistivat S1-domeenin RBD:n ja estivät täysin SARS-CoV-infektion seerumin laimennoksella 1:10 240. Kanin vasta-aineet estivät tehokkaasti RBD:tä sisältävän S1:n sitoutumisen ACE2:een. Tämä viittaa siihen, että RBD voi indusoida erittäin voimakkaita neutraloivia vasta-aineita ja että sitä voidaan kehittää tehokkaaksi ja turvalliseksi alayksikkörokotteeksi SARSin ehkäisemiseksi.

**Tulos**

SARS-CoV-piikkiproteiinin reseptoria sitova alue indusoi erittäin voimakkaita neutraloivia vasta-aineita: merkitys alayksikkörokotteen kehittämiselle.

**Esimerkki 1.3724**

C-hepatiittivirus (HCV) aiheuttaa kroonista hepatiittia, joka johtaa usein maksakirroosin ja hepatosellulaarisen karsinooman kehittymiseen maailmanlaajuisesti. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että HCV:n ei-rakenteellinen proteiini NS3 lisää syklo-oksygenaasi-2 (COX-2) -geenin promoottoriaktiivisuutta, COX-2 mRNA:n ilmentymistä, COX-2-proteiinin tuotantoa ja prostaglandiini E2:n (PGE2) vapautumista HepG2-soluissa pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. Osoitimme myös, että transkriptiotekijä NF-κB:tä tarvitaan NS3:n säätelemän COX-2:n aktivointiin. Lisäksi useat signaalireitit osallistuvat yhteistyössä virusproteiinin aktivoiman COX-2:n ilmentymiseen kalsiumista riippumattomalla tavalla, mikä edellyttää signaalikomponentteja, kuten JNK:ta, ERK:ta ja PKD2:ta. HCV:n säätelemän COX-2:n aktivointiin liittyvän mekanismin perusteellinen tutkimus antaisi tietoa virustartunnan aiheuttamien maksan tulehdusvasteen ja hepatosellulaarisen karsinooman kehittymisen prosessien ymmärtämisestä ja myös HCV-infektiota vastaan tarkoitettujen uusien terapeuttisten aineiden kehittämisestä.

**Tulos**

C-hepatiittiviruksen NS3-proteiini säätelee syklo-oksigenaasi-2:n ilmentymistä useiden signaalireittien kautta.

**Esimerkki 1.3725**

Tyypin 1 interferoneilla (IFN-I) on virusinfektioiden aikana pleiotrooppisia biologisia vaikutuksia, jotka kaikki vaikuttavat viruksen hallinnan ja immuunipatologian tasapainottamiseen. Huolimatta laajoista viruksen replikaatiota hillitsevistä antiviraalisista toiminnoista viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että IFN-I:n signaloinnilla on patogeeninen ja virusta edistävä rooli akuutin ja pysyvän virusinfektion aikana. IFN-I-signalointi voi edistää sairastuvuutta ja kuolleisuutta indusoimalla poikkeavia tulehdusreaktioita akuutin virusinfektion aikana. Sitä vastoin IFN-I-signalointi pysyvän virusinfektion aikana tukee immuunisuppressiota, imukudoksen disorganisaatiota ja CD4-T-solujen toimintahäiriöitä. Niiden solupopulaatioiden ja IFN-I-signaloinnin yksityiskohtien systemaattisen luonnehdinnan, jotka edistävät patologiaa tai immuunisuppressiota akuutin ja pysyvän virusinfektion aikana, pitäisi auttaa kehittämään hoitoja ja menetelmiä, joilla voidaan hallita virukseen liittyviä patologioita.

**Tulos**

Tyypin I interferonit virusten hallinnassa ja immuunijärjestelmän säätelyssä

**Esimerkki 1.3726**

Strukturoidut RNA-elementit voivat ohjata virusten replikaatiota, transkriptiota ja translaatiota, ja niiden erityispiirteitä hyödynnetään uusissa viruksenvastaisissa strategioissa. Viruksen RNA-elementtejä löydetään edelleen kokeellisten ja laskennallisten analyysien yhdistelmillä. Sekvenssidatan runsaus, erityisesti virusten RNA:n syväsekvensoinnista, viroomeista ja metagenomeista saatujen tietojen runsaus edellyttää kuitenkin, että laskennallisia lähestymistapoja käytetään keskeisenä löytövälineenä. Tässä katsauksessa kuvaamme käytännön lähestymistapoja, joita käytetään toiminnallisten RNA-elementtien löytämiseksi virusgenomeista. Menestystarinoiden lisäksi nämä lähestymistavat ovat paljastaneet joitakin yllättäviä uusia piirteitä hyvin tutkituista viruksista, kuten ihmisen immuunikatoviruksesta, C-hepatiittiviruksesta, influenssaviruksesta ja dengueviruksesta. Joitakin merkittäviä löydöksiä ovat helpottaneet erilaisista virusten genomikohdistuksista tehdyt uudet vertailevat analyysit. Tärkeää on, että koodaaville ja ei-koodaaville alueille upotettujen RNA-elementtien löytämiseksi käytetyt vertailevat lähestymistavat eroavat toisistaan. Tietokonetehon räjähdysmäisen kasvun myötä olemme edistyneet yksittäisten sekvenssien kantasilmukoiden ennustamisesta huippuluokan 3D-ennustamiseen ja komentoriviltä käyttäjäystävällisiin www-käyttöliittymiin. Näistä edistysaskelista huolimatta virologian parissa on monia tehokkaita ja käyttäjäystävällisiä ennustustyökaluja ja -resursseja, joita ei ole vielä hyödynnetty riittävästi.

**Tulos**

Tunne vihollisesi: menestyksekkäitä bioinformatiikan lähestymistapoja viruksen RNA:n funktionaalisten rakenteiden ennustamiseen.

**Esimerkki 1.3727**

Kun viruskomponentit tunnistetaan hahmontunnistusreseptoreilla, kuten toll-tyyppisillä reseptoreilla (TLR) ja retinohappoindusoituvan geenin I (RIG-I) kaltaisilla helikaaseilla, solut aktivoituvat tuottamaan tyypin I interferonia (IFN) ja proinflammatorisia sytokiineja. Isäntä säätelee näitä reittejä tiukasti estääkseen sopimattoman soluvasteen, mutta virukset voivat muokata näitä reittejä lisääntyäkseen ja levitäkseen. Tässä tutkimuksessa paljastimme uudenlaisen mekanismin, jossa hepatiitti C -virus (HCV) kiertää immuunivalvontajärjestelmän lisääntyäkseen aktivoimalla mikroRNA-21:n (miR-21). Osoitimme, että HCV-infektio säätelee miR-21:tä, joka puolestaan tukahduttaa HCV:n käynnistämän tyypin I IFN:n tuotannon, mikä edistää HCV:n lisääntymistä. Lisäksi osoitimme, että miR-21 kohdistuu kahteen tärkeään tekijään TLR-signalointireitillä, myeloidiseen erilaistumistekijään 88 (MyD88) ja interleukiini-1-reseptoriin assosioituneeseen kinaasi 1:een (IRAK1), jotka osallistuvat HCV:n aiheuttamaan tyypin I IFN-tuotantoon. HCV-välitteinen miR-21-ekspression aktivointi edellyttää virusproteiineja ja useita signalointikomponentteja. Lisäksi tunnistimme transkriptiotekijän, aktivoivan proteiini-1:n (AP-1), joka on osittain vastuussa miR-21:n induktiosta vasteena HCV-infektioon PKCe/JNK/c-Jun- ja PKCa/ERK/c-Fos-kaskadien kautta. Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittavat, että miR-21 on HCV-infektion aikana ylössäätynyt ja säätelee negatiivisesti IFN-a-signalointia MyD88:n ja IRAK1:n kautta, ja se voi olla potentiaalinen terapeuttinen kohde viruslääkkeisiin puuttumiseksi.

**Tulos**

HCV:n indusoima miR-21 edistää isännän immuunijärjestelmän kiertämistä kohdistamalla MyD88 ja IRAK1:n

**Esimerkki 1.3728**

Antigeenisesti sukua olevat kissojen koronavirukset aiheuttavat kaksi erilaista taudin ilmenemismuotoa tartunnan saaneissa kissoissa. Nämä taudit ovat kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP), jossa virus leviää laajalle, ja kissan suolistokoronavirus (FECV), lievä tauti, jossa virus rajoittuu yleensä suonikalvoihin. Näiden kahden viruksen havaittiin eroavan toisistaan niiden kasvun suhteen soluviljelmissä. FIPV kasvaa korkeampaan titteriin, muodostaa suurempia plakkeja ja sammuttaa isäntäsolujen proteiinisynteesin tehokkaammin kuin FECV. Ristineutralisaatiotutkimukset osoittivat kantojen välisiä antigeenieroja. Näytti myös siltä, että näitä kahta erilaista tautioireyhtymää aiheuttavien virusten nukleoproteiinien molekyylipainossa oli eroja.

**Tulos**

Archives of Virology Kissan koronavirusten antigeeninen ja biologinen monimuotoisuus: kissan tarttuva vatsakalvotulehdus ja kissan suolistotulehdusvirus\*.

**Esimerkki 1.3729**

Tavoite: Tutkia virtsatieinfektioiden esiintyvyyttä sairaalahoidossa olevilla tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla ja tunnistaa vastaavat riskitekijät. Menetelmät: Teimme poikkileikkaustutkimuksen 7 347 potilaasta, joiden päädiagnoosina oli tyypin 2 diabetes mellitus, käyttäen sairaalahoidon kotiutusyhteenvetotietoja 1. tammikuuta - 31. joulukuuta 2015. Taudin vaiheet luokiteltiin vaiheisiin 1, 2 ja 3. Tulokset: 7 347 potilaasta 16,2 prosentilla oli virtsatieinfektioita. Virtsatieinfektioiden esiintyvyys oli 24,4 % 428 potilaalla vaiheessa 1 ja 4,8 % 2.840 potilaalla vaiheessa 2. Virtsatieinfektioiden esiintyvyys oli korkeampi lääkinnällisiä toimenpiteitä suorittaneilla potilailla kuin leikkauspotilailla (24,4 % vs. 4,8 %). In multivariate regression analysis, age (OR = 1.031; 95% CI = 1.02-1.04), length of hospitalization (OR = 1.018; 95% CI = 1.013-1.024), sex (woman) (OR = 2.248; 95% CI = 1.778-2.842), comorbidity of stage 3 cerebrovascular disease (OR = 1.737; 95 % CI = 1,111-2,714) ja vaiheen 1 kolorektaalisyövän liitännäissairaus (OR = 2,417; 95 % CI = 1,152-5,074) todettiin virtsatieinfektion riskitekijöiksi kymmenessä tarkastellussa sairaalassa. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että virtsatieinfektioiden esiintyvyys oli suurempi naisilla, joilla ei ollut näyttöä elinvauriosta ja jotka saivat lääkehoitoa. Riskitekijöiksi todettiin liitännäissairaudet (aivoverisuonisairaus ja paksusuolen syöpä).

**Tulos**

Mahdollisesti ehkäistävissä olevat virtsatieinfektiot tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla - Sairaalapohjainen tutkimus.

**Esimerkki 1.3730**

Johdanto Koska akuutit hengitystieinfektiot aiheuttavat paljon tautitaakkaa lapsille maailmanlaajuisesti, kehitettiin ja validoitiin multipleksinen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio yhdistettynä mikrokuoppahybridisaatiomääritykseen (m-RT-PCR-ELISA) 19 erilaisen hengitystiepatogeenin osoittamiseksi. Menetelmät Yhteensä 430 hengitystietutkimusnäytettä testattiin retrospektiivisesti rinnakkain sekä kehittyneellä 19-arvoisella m-RT-PCR-ELISA-testillä että viljelyllä tai yksittäisillä kliinisessä rutiinissa käytetyillä RT-PCR-määrityksillä. Retrospektiivisessä testissä m-RT-PCR-ELISA:n keskimääräinen (mediaani) herkkyys oli 93,3 % (95,1 %; vaihteluväli 83,3-100 %) ja keskimääräinen (mediaani) spesifisyys 99,8 % (vaihteluväli 98,6-100 %). Positiivisen ennustearvon keskiarvo oli 99,3 % (vaihteluväli 93,4-100 %) ja negatiivisen ennustearvon keskiarvo oli 95,3 % (vaihteluväli 98,4-100 %). 19-valenttisen menetelmän toteutettavuus ja kliininen arvo osoitettiin prospektiivisesti 16 231:llä saapuneella kliinisellä näytteellä, jotka saatiin 0-16-vuotiailta potilailta, joilla oli akuutti hengitystieinfektio ja jotka oli otettu lastensairaaloihin tai yksityisvastaanotoille lokakuun 2003 ja kesäkuun 2010 välisenä aikana kolmella alueella Saksassa (Kiel, Mainz, Freiburg; Freiburg vain kesäkuuhun 2007). Vähintään yksi mikro-organismi havaittiin 10 765:ssä 16 231:stä (66.3 %) kliinisistä näytteistä: 5 044 RV, 1 999 RSV, 1 286 AV, 944 EV, 737 kausiluonteista IVA:ta, 173 pandemista IVA H1N1 -2009, 899 MPV, 518 CV, 383 PIV3, 268 PIV1, 259 Mpn, 205 IVB, 164 PIV2, 144 PIV4, 103 Bp, 29 Cpn ja 29 Bpp, kun taas reovirusta ja Lpn:tä ei esiintynyt näissä lapsipotilaiden näytteissä. Useampi kuin yksi organismi voitiin havaita 13,4 prosentissa näytteistä. Johtopäätökset Tässä arvioitu m-RT-PCR-ELISA parantaa hengitystieinfektioiden diagnosoinnin spektriä ja on käyttökelpoinen väline yksittäisiin diagnostisiin ja epidemiologisiin tutkimuksiin. Avainsanat m-RT-PCR-ELISA Á Hengitystieinfektiot Á Validointi Á Herkkyys Á Diagnoosi Á Enterovirus (EV) Á Influenssavirus tyyppi A (IVA) Á Influenssavirus tyyppi B (IVB) Á Respiratory syncytial virus (RSV) Á Parainfluenssavirus tyyppi 1 (PIV1) Á Parainfluenssavirus tyyppi 2 (PIV2) Á Parainfluenssavirus tyyppi 3 (PIV3) Á Parainfluenssavirus tyyppi 4 (PIV4) Á Adenovirus (AV) Á Rhinovirus (RV) Á Ihmisen metapneumovirus (MPV) Á Coronavirus (CV) Á Reovirus (ReoV) Á Mycoplasma pneumoniae (Mpn) Á

**Tulos**

Käänteisen transkriptaasi-PCR-multipleksi-ELISA-testin validointi 19 hengitystiepatogeenin osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.3731**

Koronaviruksen nukleokapsidi (N) -proteiini pakkaa viruksen genomisen RNA:n ribonukleoproteiinikompleksiin. N-proteiinien ja RNA:n väliset vuorovaikutukset ovat näin ollen ratkaisevia tarttuvien viruspartikkelien kokoamisessa. Koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) 45 kDa:n rekombinantti nukleokapsidin N-proteiini on erittäin herkkä proteolyysille. Saimme stabiilin 14,7 kDa:n fragmentin, joka kattaa sen N-terminaaliset jäämät 29-160 (IBV-N29-160). Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymäviruksen (SARS-CoV) N-proteiinin N-terminaalisen RNA:ta sitovan domeenin (SARS-N45-181) tavoin IBV-N29-160-fragmentin kiderakenne 1,85 Å:n resoluutiolla paljastaa proteiinin ytimen, joka koostuu viisijuosteisesta antiparalleelisesta b-arkista, jossa on positiivisesti varautunut b-hiusnauhan jatke ja hydrofobinen alusta, jotka todennäköisesti osallistuvat RNA:n sitoutumiseen. Ristisilloitustutkimukset osoittavat IBV-N:n muodostavan dimeerejä, tetrameerejä ja korkeampia multimeerejä. Koronaviruksen kuoren muodostumiselle ehdotetaan mallia, jossa IBV-N:n C-terminaalisen domeenin dimerisaatio johtaa IBV-nukleokapsidiproteiinin oligomerisaatioon ja viruksen RNA:n tiivistymiseen.

**Tulos**

Koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen nukleokapsidiproteiini: N-terminaalisen domeenin kiderakenne ja multimerisaatio-ominaisuudet.

**Esimerkki 1.3732**

Viruksia voidaan pitää dynaamisina nukleoproteiinikokoonpanoina, jotka kykenevät lisääntymään solujen sisällä ja leviämään solujen ja organismien välillä. Isäntäsoluun kerääntyneet tarttuvat viruspartikkelit (virionit) ovat dynaamisia, yleensä metastabiileja partikkeleita: Ne ovat riittävän vahvoja suojatakseen viruksen genomin solun ulkopuolella, mutta ne ovat myös valmiita muuttamaan rakennettaan ja suorittamaan mekaanis-kemiallisia toimia, joita tarvitaan muiden solujen infektoimiseksi. Tämä luku tarjoaa johdannon virusten rakenteelliseen ja fysikaaliseen biologiaan sisältäen: i) alkeiskatsauksen virioneihin ja virusten toiminnan rakenteelliseen perustaan; ii) lyhyen yhteenvedon rakenteellisessa tai fysikaalisessa virologiassa käytetyistä perustekniikoista; iii) lyhyet rakenteeseen perustuvat yleiskuvaukset viruksen elinkaaren eri vaiheista, erityisesti niistä, joissa virionit ja/tai niiden komponentit ovat mukana. Nämä sisällöt voivat helpottaa kirjan muissa osissa käsiteltävien erikoistuneiden aiheiden parempaa ymmärtämistä. Tämä luku on myös tarkoitettu "tiekartaksi", joka auttaa yhdistämään ja yhdistämään yhteen kuvaan eri aiheet, joita kuvataan perusteellisesti tämän kirjan 21 monografisessa luvussa.

**Tulos**

Johdanto: Viruksen toiminnan rakenteellinen perusta

**Esimerkki 1.3733**

Enteropatogeeninen Escherichia coli (EPEC) on yleinen ripulin aiheuttaja kehitysmaiden lapsilla. Bakteerien intiimi tarttuminen suolistosoluihin tapahtuu adheesiinejä sisältävän intiminin sitoutumisen kautta solujen pinnoilla olevaan TIR-reseptoriin. Tässä tutkimuksessa ␤-intiminin fragmenttia ilmentävää Lactobacillus casei -bakteeria (L. casei-Int cv ) testattiin hiirillä limakalvo-rokotteena hiirten suoliston kolonisaatiota vastaan hiiripatogeenin Citrobacter rodentiumin kanssa. C57BL/6-hiirten oraalinen tai sublingvaalinen immunisointi L. casei-Int cv:llä indusoi anti-Int cv IgA:ta ulosteessa mutta ei IgG:tä seerumissa. Sitä vastoin hiirten seerumissa indusoitiin anti-Int cv IgG:tä puhdistetun Int cv:n sublingvaalisen immunisoinnin jälkeen. Kaikki rokotteet kykenivät vähentämään C. rodentiumin talteenottoa ulosteesta. Tämä väheneminen oli kuitenkin selvempää ja pysyvämpää hiirillä, jotka immunisoitiin L. casei-Int cv:llä sublingvaalisesti. Näillä hiirillä myös interleukiini 6:n (IL-6) ja gammainterferonin (IFN-␥) eritys pernan soluista lisääntyi 10 päivää tartunnan jälkeen. Lisäksi C3H/HePas-hiirten, jotka ovat erittäin alttiita C. rodentium -infektiolle, oraalinen tai sublingvaalinen immunisointi L. casei-Int cv:llä indusoi anti-Int cv -vasta-aineita ja lisäsi merkittävästi eloonjäämistä haasteen jälkeen. Paksusuolen leikkeiden immunohistologinen analyysi osoitti, että C. rodentiumia oli L. casei -rokotetuilla C3H/HePas-hiirillä immunisoitujen C3H/HePas-hiirten kudoksen syvissä fraktioissa, kun taas L. casei-Int cv -rokotetuilla hiirillä immunisoitujen hiirten paksusuolen leikkeissä havaittiin pinnallista värjäytymistä. Tulokset osoittavat, että intiminiä ilmentävästä L. caseista koostuvat rokotteet voivat olla lupaava lähestymistapa ja että C3H/HePas-infektiomallia C. rodentiumilla voidaan käyttää mahdollisten EPEC:tä vastaan tarkoitettujen rokotteiden arviointiin.

**Tulos**

Hiirten immunisointi beeta-intiini-fragmenttia ilmentävällä Lactobacillus casei -bakteerilla vähentää Citrobacter rodentium ᰔ † -bakteerin aiheuttamaa suoliston kolonisaatiota.

**Esimerkki 1.3734**

Tarkoitus - Matemaattisia ja simulaatiomalleja käytetään yhä useammin terveydenhuoltoalan katastrofivalmiuksien suunnittelussa ja arvioinnissa, mutta tällaisten mallien suunnittelua, toteuttamista ja raportointia koskevista parhaista käytännöistä ei ole selvää yhteisymmärrystä. Tutkimme laajan valikoiman julkaistuja terveydenhuoltoalan katastrofivalmiusmalleja luodaksemme tällaisten mallien parhaita käytäntöjä koskevat ohjeet. Menetelmät - Tarkastelimme erilaisia julkaistuja katastrofivalmiusmalleja, jotka koskevat kansanterveyttä tai terveydenhuoltoa, ja keskityimme erityisesti katastrofityyppiin ja harkittuihin reagointipäätöksiin, päätöksentekijöihin, arvioitujen tulosten valintaan, mallintamismenetelmiin ja raportointimuotoon. Laadimme alustavat suositukset parhaista käytännöistä tällaisten mallien luomiseksi ja raportoimiseksi ja tarkensimme näitä ohjeita pyydettyämme palautetta reagointimallien asiantuntijoilta ja Society for Medical Decision Making -järjestön jäseniltä. Tulokset - Ehdotamme kuutta suositusta mallien rakentamista ja raportointia varten, jotka ovat saaneet vaikutteita esimerkillisimmistä malleista: Terveydenhuoltoalan katastrofivalmiusmallien olisi käsiteltävä todellisia ongelmia, ne olisi suunniteltava siten, että ne ovat mahdollisimman helppokäyttöisiä pelastustoimen suunnittelijoille, niissä olisi löydettävä sopiva tasapaino yksinkertaisuuden ja monimutkaisuuden välille, niihin olisi sisällytettävä asianmukaisia tuloksia, jotka ylittävät perinteisissä kustannusvaikuttavuusanalyyseissä huomioon otettavat tulokset, ja ne olisi suunniteltava siten, että niissä voidaan arvioida katastrofivalmiuksiin liittyviä monia epävarmuustekijöitä. Hyvä malliraportointi on erityisen tärkeää katastrofivalmiusmalleissa. Johtopäätökset - Kvantitatiiviset mallit ovat kriittisiä välineitä, kun suunnitellaan tehokkaita terveydenhuoltoalan toimia katastrofeissa. Ehdottamillamme suosituksilla voidaan lisätä tulevien mallien sovellettavuutta ja tulkittavuutta ja siten parantaa valmiussuunnittelun ja reagoimisen strategisia, taktisia ja operatiivisia näkökohtia. Mallinnusmenetelmä Katastrofiarviointi † Päätöksentekijät huomioitu \* Maantieteellinen asetelma Mallinnetut päätökset § Tulokset ¶ (Viite) Mallin/tutkimuksen tarkoitus Mallinnusmenetelmä Katastrofiarviointi † Päätöksentekijät huomioitu \* Maantieteellinen asetelma Mallinnetut päätökset § Tulokset ¶ (Viite) Mallin/tutkimuksen tarkoitus Mallinnusmenetelmä Katastrofiarviointi † Päätöksentekijät huomioitu \* Maantieteellinen asetelma.

**Tulos**

Riskianalyysi

**Esimerkki 1.3735**

Taustaa: Sairaalaa pidetään luonnonkatastrofien ja ihmisen aiheuttamien katastrofien aikana keskeisenä kokoontumis- ja hoitopaikkana yleisölle, sekä niille, joilla on että ei ole kiireellisiä lääketieteellisiä tarpeita. Yleisön odotukset saattavat ylittää sairaalan suunnitelmat ja kyvyt antaa muuta kuin lääketieteellistä apua. Tavoite: Tavoitteenamme oli selvittää, mitä yleisö odottaa sairaalalta katastrofien aikana resurssien tarjoamisen osalta. Menetelmät: Kysely jaettiin aikuisille potilaille tai perheenjäsenille kolmessa päivystyspoliklinikassa. Vastaajia pyydettiin arvioimaan sairaalan vastuuta tarjota yhdeksän resurssia niille, joilla ei ole kiireellisiä lääketieteellisiä tarpeita, mukaan lukien rokotukset, lääkkeiden täydentäminen tai korvaaminen, ruoka ja vesi, suru-/stressineuvonta, liittovaltion hätätilanteiden hallintaviraston (FEMA) apu, lyhytaikainen/pitkäaikainen suoja, perheenyhdistäminen ja sairaala. Lisäksi vastaajat vastasivat kysymyksiin, jotka koskivat aiempaa katastrofikokemusta ja demografisia tietoja. Tulokset: Vastaajia oli 961 (66,9 % oli naisia, 47,5 % valkoihoisia ja 44,6 % mustaihoisia). Vastaajat olivat samaa mieltä tai täysin samaa mieltä siitä, että sairaalan olisi tarjottava seuraavia palveluja: tapahtumakohtaiset rokotukset (84 %), lääkkeiden täydennys/korvaus (76,5 %), ruokaa ja vettä (61 %), suru- tai stressineuvontaa (53 %), FEMA:n apua (52 %), lyhytaikaista suojaa (51 %), perheenyhdistämistä (50 %), pitkäaikaista suojaa (38 %) ja sairaalakuljetuksia (29 %). 36-45-vuotiaat odottivat harvemmin palveluja (p < 0,05), ja ei-valkoiset ja ne, joiden perheenjäsenellä on sähköä vaativa sairaus, odottivat todennäköisemmin palveluja (p < 0,001 ja p < 0,05). Eroja ei ollut ED:n käyttötiheyden, sukupuolen, tulojen tai aikaisemman katastrofikokemuksen perusteella. Johtopäätökset: Yleisö odottaa sairaaloiden tarjoavan merkittävää ei-lääketieteellistä katastrofiapua. Näiden odotusten ymmärtäminen on olennaisen tärkeää yhteisön katastrofisuunnittelun kannalta. Ó 2013 Elsevier Inc.

**Tulos**

Valitut aiheet: Katastrofilääketiede JULKINEN NÄKÖKULMA SAIRAALAN VASTAANOTTOA KOSKEVISTA VELVOLLISUUKSISTA SEN JÄLKEEN, JOILLA EI OLE LÄÄKINNÄLLISIÄ VAMMOJA TAI SAIRAUKSIA KATASTROFIN AIKANA.

**Esimerkki 1.3736**

Ravinnon kalaöljyillä, jotka sisältävät runsaasti (n-3) PUFA:ta, kuten eikosapentaeenihappoa ja dokosaheksaeenihappoa, on osoitettu olevan tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia. Vaikka kalaöljyn anti-inflammatorisista ominaisuuksista voi olla hyötyä kroonisen tulehdussairauden aikana, samat anti-inflammatoriset ominaisuudet voivat tukahduttaa akuutin virusinfektion torjunnassa tarvittavat tulehdusreaktiot. Ottaen huomioon, että (n-3)-rasvahappoja sisältävien kalaöljyjen käyttö on yleistymässä ja influenssapandemian uhka kasvaa, testasimme kalaöljyn syöttämisen vaikutusta 2 wk:n ajan immuunivasteeseen influenssavirusinfektiota vastaan. Urospuoliset C57BL/6-hiiret, joille syötettiin joko menhaden-kalaöljy-maissiöljy-ruokavaliota (4 g kalaöljyä:1 g maissiöljyä, paino:paino 5 g/100 g ruokavaliota) tai kontrollimaissiöljyruokavaliota, infektoitiin influenssa A/PuertoRico/8/34:llä, ja niistä analysoitiin keuhkojen patologiaa ja immuunijärjestelmän toimintaa. Vaikka kalaöljyllä ruokituilla hiirillä oli vähemmän keuhkotulehdusta kuin kontrolleilla, kalaöljyllä ruokituilla hiirillä oli myös 40 prosenttia korkeampi kuolleisuus, 70 prosenttia korkeampi keuhkojen viruskuormitus d 7:ssä infektion jälkeisessä vaiheessa ja pidempi toipumisaika infektion jälkeen. Vaikka pernan luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) aktiivisuus väheni kalaöljyä saaneilla hiirillä, keuhkojen NK-aktiivisuuteen se ei vaikuttanut. Lisäksi kalaöljyllä ruokittujen infektoituneiden hiirten keuhkoissa oli huomattavasti vähemmän CD8+ T-soluja ja makrofagien tulehdusproteiini-1-a:n, tuumorinekroositekijä-a:n ja interleukiini-6:n mRNA-ekspressio väheni. Nämä tulokset viittaavat siihen, että kalaöljysyötön anti-inflammatoriset ominaisuudet voivat muuttaa immuunivastetta influenssainfektioon, mikä lisää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. 4 Käytetyt lyhenteet: FITC, fluoreseiini-isotiosyanaatti; IFN, interferoni; IL, interleukiini; MIP-1a, makrofagien tulehdusproteiini-1-a; NK, luonnollinen tappaja; PE, fykoterytriini; p.i., infektion jälkeinen aika; TCID 50, kudosviljelyssä infektiokykyinen annos 50; TNFa, kasvainnekroositekijä-a. 0022-3166/08 $

**Tulos**

Kalaöljyllä ruokituilla hiirillä on heikentynyt vastustuskyky influenssainfektiota vastaan 1,2

**Esimerkki 1.3737**

Johdanto: Terveyteen vaikuttaviin sosiaalisiin tekijöihin keskittyvistä ennaltaehkäisevistä strategioista, joilla pyritään parantamaan terveellistä ruokavaliota ja liikuntaa, on tullut Brittiläisessä Kolumbiassa ja Ontariossa tärkeä strategia kroonisten sairauksien torjumiseksi. Toistaiseksi ei ole tutkittu, missä määrin näiden uusien poliittisten puitteiden mukaisesti toteutetut terveellistä elämää edistävät aloitteet vaikuttavat onnistuneesti terveyteen vaikuttaviin sosiaalisiin tekijöihin ja muuttavat niitä. Menetelmät: Tammikuun 1. päivän 2006 ja syyskuun 1. päivän 2011 välisenä aikana toimineita aloitteita etsittiin käyttämällä maakunnan poliittisia asiakirjoja, verkkohakuja, terveysjärjestöjen ja hallitusten verkkosivustoja sekä tietokantoja aloitteista, joilla pyrittiin vaikuttamaan ravitsemukseen ja fyysiseen aktiivisuuteen kroonisten sairauksien ehkäisemiseksi tai yleisen terveyden parantamiseksi. Aloitteet käytiin läpi, analysoitiin ja ryhmiteltiin käyttäen kuvailevia koodeja: elämäntapaan perustuva, ympäristöön perustuva tai rakenteeseen perustuva. Aloitteet luokiteltiin myös sen mukaan, millä mekanismilla niitä hallinnoitiin: suorat ohjelmat (esim. suoraan toimitetut ohjelmat), suunnitelmat (tai kehykset kehitettyjen ohjelmien räätälöimiseksi) ja rakennuspalikat (resurssit ohjelmien kehittämiseksi). Tulokset: Ontariossa tunnistettiin 60 aloitetta ja Brittiläisessä Kolumbiassa 61 aloitetta. Brittiläisessä Kolumbiassa 11,5 prosenttia aloitteista perustui rakenteisiin. Ontariossa 60:stä maakunnan aloitteesta 15 prosenttia oli rakenteisiin perustuvia. Ontariossa suorien toimenpiteiden osuus oli suurempi kuin Brittiläisessä Kolumbiassa kaikkien toimenpidetyyppien osalta. Kuitenkin molemmissa maakunnissa suoran tuen osuus väheni, kun interventio oli enemmän alkuvaiheessa ja pyrki kohdistumaan suoremmin terveyden sosiaalisiin taustatekijöihin. Päätelmät: Ongelmallista on, että Brittiläisessä Kolumbiassa ja Ontariossa on vain vähän aloitteita, jotka kohdistuvat terveelliseen ruokailuun ja aktiiviseen elämäntapaan terveyden sosiaalisiin taustatekijöihin kohdistuvien toimien avulla. Kanadan yhä uusliberalistisemman poliittisen ja talouspolitiikan yhteydessä kansanterveysala saattaa kohdata merkittäviä esteitä, jotka vaikeuttavat merkityksellisellä tavalla puuttumista edeltäviin terveyteen vaikuttaviin tekijöihin. Jos kansanterveys ei pysty suoraan vaikuttamaan laajempiin yhteiskunnallisiin olosuhteisiin, toimet olisi keskitettävä terveyden sosiaalisia taustatekijöitä koskevaan edunvalvontaan ja valistukseen. On välttämätöntä, että terveys nähdään sellaisena kuin se on: poliittisena asiana. Terveydenhuoltoalan on siksi omaksuttava poliittisempi lähestymistapa, kun se etsii ratkaisuja terveyseroihin.

**Tulos**

Terveyden sosiaaliset taustatekijät Kanadassa: Ovatko terveellistä elämää koskevat aloitteet jo siellä? Poliittinen analyysi

**Esimerkki 1.3738**

, kuten sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV), sikainfluenssavirus (SIV), Mycoplasma hyopneumoniae (Myh), Actinobacillus pleuropneumoniae (APP), Pasteurella multocida ja Porcine circovirus 2 (PCV2). Tässä tutkimuksessa tutkittiin 11 tilaa Kolumbian kolmelta tärkeimmältä tuotantoalueelta, jotta voitaisiin määritellä sikainfluenssaviruksen erityinen merkitys PRDC:n esiintymisessä Kolumbiassa. Eläimistä, joilla oli SIV:n kanssa yhteensopivia oireita, otettiin nenänäytteet, keuhkohuuhtelu- ja keuhkokudosnäytteet. SIV:n eristäminen suoritettiin 9 päivän ikäisistä kananmunista tai Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) -soluista. Positiiviset isolaatit, jotka tunnistettiin hemagglutinaation estotestillä, analysoitiin edelleen PCR:n avulla. Kaiken kaikkiaan 11 tilasta 7 oli positiivisia SIV:n suhteen. Erityisesti hemagglutiniiniproteiinia (HA) koodaavan geenin sekvensointi johti kantojen ryhmittelyyn ihmisillä vuonna 2009 puhjenneen pandemiaksi H1N1-2009 luokitellun taudinpurkauksen aikana tunnistettuihin kiertäviin viruksiin. Seeruminäytteitä otettiin 198:lta vuosina 2008-2009 poikasilta ja monisikiöisiltä emakoista APP:n, Myh:n, PCV2:n ja PRRSV:n vasta-aineiden määrittämiseksi sekä SIV-H1N1p-negatiivisilla että -positiivisilla tiloilla, mutta SIV-H1N1p-positiivisilla tiloilla todettiin korkeampia pitoisuuksia. Odds-suhde (OR) ja P-arvot osoittivat tilastollisesti merkitseviä eroja (p<0,05) PRDC:n esiintymisessä SIV-H1N1p-positiivisten tilojen nuorten ja monisikiöisten emakoiden emakoilla. Tuloksemme osoittavat, että positiivisilla tiloilla on lisääntynyt riski PRDC:n esiintymiseen, erityisesti PCV2:n, APP:n ja Myh:n osalta.

**Tulos**

Sikainfluenssaviruksen H1N1-pandemiaviruksen (SIV-H1N1p) ja sikojen hengitystiesairauden yhdistäminen Kolumbiassa sijaitsevien kaupallisten sikatilojen emakoilla esiintyvään sikainfluenssakompleksiin

**Esimerkki 1.3739**

Osoitimme aiemmin, että erytropoietiini (EPO) lieventää selkäydiniskemian/reperfuusiovamman (I/R) morfologisia oireita sialla [1] parantamatta kuitenkaan neurologista toimintaa. EPO:n kliinistä käyttöä on viime aikoina varoitettu vakavien turvallisuusongelmien vuoksi, jotka johtuvat lisääntyneestä kuolleisuudesta akuuteilla aivohalvauspotilailla, joita hoidetaan EPO:lla ja jotka saavat samanaikaisesti systeemistä trombolyysiä [2]. Karbamyloitu EPO (cEPO) on EPO-johdannainen, jolla ei ole erytropoieettista aktiivisuutta ja jolla ei ole EPO:n sivuvaikutuksia, mutta jolla on ilmeisesti hyvin säilyneitä sytoprotektiivisiä ominaisuuksia [3]. Tämän vuoksi testasimme hypoteesia, voiko cEPO olla yhtä tehokas kuin EPO vähentämään morfologista ja toiminnallista aortan tukoksen aiheuttamaa selkäytimen I/R-vammaa. Menetelmät Satunnaistetussa ja sokkoutetussa kokeessa siat saivat joko lääkettä (kontrolli, n = 9), EPO:ta tai cEPO:ta (n = 9 kumpikin; 5 000 IU/kg 30 minuutin ajan ennen reperfuusiota ja sen ensimmäisten 4 tunnin aikana). Eläimille tehtiin 30 minuuttia kestävä rinta-aortan pallokluusio, jossa katetrit asetettiin välittömästi A. subclavia -taudin alapuolelle ja aortan trifurkaation yläpuolelle. Selkäytimen toimintaa arvioitiin motorisesti herätetyillä potentiaaleilla (MEP prosentteina amplitudista ennen aortan tukkeutumista) ja alaraajojen refl eksillä (arvioitiin subjektiivisena vasteen voimakkuutena) 10 tunnin ajan reperfuusion jälkeen. Kudosvaurioita arvioitiin Nissl-värjäyksellä. Tulokset Sekä EPO:lla että cEPO:lla käsitellyillä eläimillä selkäydinvaurio oli lieventynyt Nissl-värjäyksessä (vaurioituneiden hermosolujen prosenttiosuuden mediaani (kvartiili) rintakehän segmenteissä: kontrolli 27 (25,44), cEPO 8 (4,10) ja EPO 5 (5,7), P <0.001 vs. kontrolliryhmä; lannerangan segmenteissä: kontrolli 26 (19,32), cEPO 7 (5,13), EPO 8 (5,10), P <0,001 vs. kontrolliryhmä). Kuitenkin, vaikka vain cEPO-hoitoon liittyi MEP-amplitudin palautuminen kontrolliryhmään verrattuna (P <0,05), alaraajojen refl ex-vaste palautui verrattain voimakkaammin molemmissa hoitoryhmissä (P <0,05 vs. kontrolli). Johtopäätökset Kliinisesti merkityksellisessä sikamallissa, joka jäljitteli aortan poikkileikkausta rinta-aortan aneurysman verisuonikirurgisen korjauksen aikana, cEPO suojasi selkäytimen toimintaa ja eheyttä yhtä tehokkaasti kuin EPO, kun sitä käytettiin ekvipotentteina annoksina. Kiitokset Deutsche Forschungs gemeinschaft (SCHE 899/2-2) tuki. Kuva 1 (tiivistelmä P2). Fenyylibutyraatti vähensi taittumattomien proteiinien vastetta. Johdanto Hereillä olevilla, spontaanisti hengittävillä hiirillä rikkivedyn (H 2 S) hengittäminen aiheutti horrostilan kaltaisen aineenvaihduntatilan, jolle oli ominaista vähentynyt energiankulutus ja hypotermia [1], mikä suojasi muutoin tappavalta hypoksialta [2] ja verenvuodolta [3], jotka johtuivat heikentyneestä solujen energia-aineenvaihdunnasta [4]. Siksi tutkimme hengitetyn H 2 S:n metabolisia vaikutuksia elvytetyn hiiren septisen sokin mallissamme. Menetelmät Kuusitoista tuntia sen jälkeen, kun sepsis oli indusoitu CLP:llä (cecal ligation and puncture) tai näennäisoperaatiolla, nukutetut ja mekaanisesti ventiloidut hiiret saivat 100 ppm H 2 S:ää tai yhdistettä viiden tunnin ajan kehon lämpötilassa 38 °C ja 27 °C vastaavasti. Tarkkailujakson aikana hyperdynaamista hemodynamiikkaa ylläpidettiin kolloidisella elvytyksellä ja noradrenaliini-infuusiolla [5]. Endogeeninen glukoosintuotanto laskettiin veren 13 C6-glukoosin isotooppirikastumisesta, joka saatiin vakaan, ei-radioaktiivisen leimatun 1,2,3,4,5,6-13 C6-glukoosin esiintymisnopeudesta jatkuvan isotooppi-infuusion aikana [6]. Koko kehon glukoosin hapettumisnopeus johdettiin CO 2 -tuotannon kokonaisnopeudesta, sekoitetusta ekspiratorisesta 13 CO 2 / 12 CO 2 -isotooppisuhteesta ja 13 C6-glukoosi-infuusionopeudesta sen jälkeen, kun vakaa tila oli saavutettu. Tulokset Vaikka hypotermia ei vaikuttanut endogeeniseen glukoosin tuotantoon, se oli huomattavasti suurempi septisissä eläimissä verrattuna vastaaviin näennäisesti operoituihin ryhmiin, mikä johtui todennäköisesti jatkuvasta noradrenaliini-infuusiosta. Sitä vastoin katekoliamiini-infuusiosta ja suuremmasta glukoosin vapautumisesta huolimatta koko kehon glukoosin hapettuminen väheni merkittävästi normotermisissä septisissä eläimissä. Hypotermian aikana H 2 S siirsi substraattia kohti glukoosin ensisijaista käyttöä, mutta tämä vaikutus hävisi septisissä hiirissä. Johtopäätökset Pelkkä H 2 S:n inhalaatio ei vaikuta glukoosiaineenvaihduntaan, kun lämpötila pidetään normaalilämpötilassa nukutetuilla ja mekaanisesti hengitetyillä hiirillä. H 2 S:ään liittyvä energia-aineenvaihdunnan siirtyminen kohti hiilihydraattien hapettumista hypotermian aikana tyrehtyy sepsiksen aikana, mahdollisesti jatkuvan katekolamiinihoidon seurauksena.

**Tulos**

P1 Karbamyloidun ja rekombinantti-erytropoietiinin vertailu selkäytimen iskemian/reperfuusiovamman aikana P2 Natrium-4-fenyylibutylaatti suojaa sydänlihaksen iskemian/reperfuusiovammalta vähentämällä taittumattoman proteiinivasteen välittämää apoptoosia hiirillä P3 Laskimonsisäisen H 2 S:n ajasta riippuvainen vaikutus pitkäaikaisen, elvytetyn sian verenvuotosokin aikana.

**Esimerkki 1.3740**

Vaikka Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on levinnyt viisi vuotta 27 maassa ympäri maailmaa, ei ole olemassa kansainvälistä tutkimusta, jossa arvioitaisiin, vaihteleeko kuolleisuus alueittain. Ei ole myöskään tehty kattavaa tutkimusta siitä, miten MERS-CoV:n taudin ominaispiirteet vaikuttavat oireilevien potilaiden kuolleisuuteen. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan, miten alue-, potilas- ja tautiominaisuudet vaikuttavat MERS-potilaiden 14 ja 45 päivän kuolleisuuteen. Tekijä hyödynsi julkisesti saatavilla olevia tietoja MERS-CoV:stä. Tutkimukseen osallistui 883 MERS-potilasta, jotka ilmoitettiin 5. tammikuuta 2015 ja 10. maaliskuuta 2017 välisenä aikana. Potilas- ja sairausominaisuuksia koskevat tiedot kerättiin. Keski-ikä MERS-CoV-diagnoosin yhteydessä oli 54,3 vuotta: 69,1 % oli miehiä, ja 86,7 % tapauksista oli raportoitu Saudi-Arabiasta. Noin 40 prosenttia tutkituista MERS-potilaista oli yli 60-vuotiaita. Tutkimuksessa arvioitiin 14 ja 45 päivän elossaololuvut oireiden alkamisesta: 83,67 % ja 65,9 %. Saudi-Arabian MERS-potilailla oli 4,1- ja 5,0-kertainen 14 päivän (mukautettu vaarariski (aHR) = 4,1; 95 prosentin luottamusväli (CI) 1,012-16,921) ja 45 päivän (aHR = 5,0; 95 prosentin CI 1,856-13,581) kuolleisuusriski verrattuna Korean tasavallassa tai muissa maissa asuviin MERS-potilaisiin. Vastaavasti Lähi-idän MERS-potilailla oli 5,3 ja 4,1 kertaa suurempi 14 päivän (aHR = 5,3; 95 % CI 1,070-25,902) ja 45 päivän (aHR = 4,1; 95 % CI 1,288-113,076) kuolleisuusriski verrattuna Korean tasavallassa tai muissa maissa asuviin MERS-potilaisiin. Tulokset osoittivat, että kuolleisuuden ja maantieteellisten, tautiin ja potilaaseen liittyvien tekijöiden, kuten alueiden, oireiden, tartuntalähteen, perussairauksien, tartuntatapojen, muiden kuin terveydenhuollon työntekijöiden ja vanhemman iän välillä oli yhteys. Koulutusohjelmia, terveydenhuollon saatavuutta ja varhaista diagnosointia voitaisiin käyttää muutettavissa olevina tekijöinä MERS-potilaiden korkeamman kuolleisuuden vähentämiseksi.

**Tulos**

Epidemiologia ja infektiot MERS-CoV-potilaiden eloonjäämisasteen arvioiminen 14 ja 45 päivän kuluttua oireiden ilmaantumisesta ja eloonjäämisasteen erojen määrittäminen väestötietojen, taudin ominaisuuksien ja alueiden mukaan: maailmanlaajuinen tutkimus.

**Esimerkki 1.3741**

Formaldehydiä käsittelevä liittovaltion lautakunta totesi, että on olemassa lopullisia kokeita, jotka osoittavat formaldehydin mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden laboratorio-olosuhteissa. Formaldehydi aiheuttaa sekä geenimutaatioita että kromosomipoikkeavuuksia eri koejärjestelmissä. Formaldehydin hengittäminen aiheuttaa rotilla nenäsyöpää. Hengitysilman formaldehydipitoisuudet, jotka aiheuttivat nenäsyöpää Fisher 344 -rotilla, ovat samaa suuruusluokkaa kuin ne pitoisuudet, joille ihmiset voivat altistua. Tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida suoraan arvioida formaldehydin karsinogeenisuutta ihmiselle. Epidemiologiset tutkimukset altistuneista ihmispopulaatioista ovat meneillään, ja ne voivat selventää tilannetta entisestään. Muut kokeelliset ja ihmisillä tehdyt tutkimukset myrkyllisistä vaikutuksista, kuten teratogeenisuudesta ja lisääntymishäiriöistä, ovat vielä riittämättömiä terveysriskien arvioimiseksi. Eläinkarsinogeenisuutta koskevaa 24 kuukauden CIIT-tutkimusta ei ole vielä täysin arvioitu. Odotettavissa on lisätietoja pienemmille formaldehydiannoksille pitkäaikaisen altistumisen vaikutuksista ja formaldehydin mahdollisesta karsinogeenisuudesta hiirellä. Paneeli suosittelee, että kattavaa terveysriskien arviointia varten tehtäisiin lisäkokeita muiden altistumistapojen vaikutuksista (nieleminen ja ihoon tunkeutuminen), vaikutuksista ihmisiin, formaldehydin farmakokinetiikasta ihmisissä ja eläimissä sekä formaldehydin mahdollisesta merkityksestä lisääntymis- ja kroonisissa hengitystiesairauksissa. Lautakunnan päätelmänä on, että formaldehydin olisi oletettava aiheuttavan syöpäriskin ihmisille.

**Tulos**

Formaldehydiä käsittelevän liittovaltion paneelin raportti\*.

**Esimerkki 1.3742**

Sukupuolitauti on monivaiheinen sukupuolitauti, jonka aiheuttaa Treponema pallidum -bakteeri (Tp). Tässä kuvataan 57 potilaan kohortti (ikä 18-68 vuotta), joilla oli sekundaarinen kuppa (SS) ja jotka tunnistettiin julkisen sektorin perusterveydenhuollon palveluntarjoajien verkoston kautta Calissa, Kolumbiassa. Osallistuakseen tutkimukseen tutkittavilta vaadittiin SS:ään viittaavia ihomuutoksia, reaktiivinen plasman pikareagiinikoe (RPR-titteri 1:4 dollaria) ja varmistava treponemikoe (fluoresoiva treponemivasta-aineen absorptiokoe - FTA-ABS). Suurin osa tutkimukseen osallistuneista oli naisia (64,9 %), pääasiassa afro-kolumbialaisia (38,6 %) tai mestiisejä (56,1 %), ja kaikkien sosioekonominen asema oli alhainen. Kolmella tutkittavalla (5,3 %) oli vasta diagnosoitu HIV-infektio tutkimukseen tullessa. Oireiden kesto oli useimmilla potilailla (53,6 %) alle 30 päivää, mutta jotkut potilaat ilmoittivat oireilleen useita kuukausia (vaihteluväli 5-240 päivää). SS:lle tyypillinen kämmen- ja jalkapohjan eksanteemi oli yleisin ihomuutos (63 %), jota seurasivat diffuusit hypo- tai hyperpigmentoituneet makulatuurat ja papulat vartalossa, vatsassa ja raajoissa. Kolmella potilaalla oli laikuttaista hiustenlähtöä. SS-potilaiden osajoukon kokoverinäytteistä ja rei'itetyistä biopsiamateriaaleista määritettiin Tp-DNA-polymeraasi I -geenin (polA) kohde Tp:n esiintyminen reaaliaikaisilla kvalitatiivisilla ja kvantitatiivisilla PCR-menetelmillä. Tutkituista 26 WB-näytteestä 12:ssa (46 %) oli kvantitatiivisesti määritettävissä olevaa Tp-DNA:ta (välillä 194,9-1954,2 Tp polA-kopiota/ml verta), ja seitsemän (64 %) oli positiivisia, kun WB-DNA uutettiin 24 tunnin kuluessa näytteenotosta. Tp-DNA:ta oli myös 8/12 (66 %) ihobiopsiassa, jotka olivat käytettävissä testausta varten. Kannan tyypitysanalyysiä yritettiin tehdä kaikista iho- ja WB-näytteistä, joissa oli havaittavissa Tp-DNA:ta. Arp-toistokokoanalyysin ja tpr RFLP-mallien avulla tunnistettiin neljä eri kantatyyppiä (14d, 16d, 13d ja 22a). Yhdessäkään WB-näytteessä ei ollut riittävästi DNA:ta tyypitystä varten. Tässä esitetyt kliiniset ja mikrobiologiset havainnot yhdessä Cali-syfiliksen viimeaikaisten seroprevalenssitietojen kanssa antavat lisätodisteita siitä, että sukupuolitauti on erittäin endeeminen tällä Kolumbian alueella, mikä korostaa tarvetta, että alueen terveydenhuollon tarjoajien on oltava tarkasti tietoisia SS:n kliinisistä oireista. Tässä tutkimuksessa saadaan myös ensimmäistä kertaa kvantitatiivista näyttöä siitä, että merkittävässä osassa hoitamattomista SS-potilaista on huomattavia määriä kiertäviä spirokeettoja. Sitä, miten Tp pystyy säilymään SS-potilaiden veressä ja ihossa huolimatta siitä, että tiedetään, että verenkierrossa on treponemien opsonisoivia vasta-aineita ja että taudin tälle vaiheelle tyypillisiä voimakkaita pro-inflammatorisia soluvälitteisiä immuunivasteita esiintyy, ei täysin ymmärretä, ja se vaatii lisätutkimuksia.

**Tulos**

Toissijainen kuppa Kolumbian Calissa: Sfiilis: Uudet käsitykset taudin patogeneesistä

**Esimerkki 1.3743**

On osoitettu, että genomisen RNA:n lisäksi sgmRNA pystyy toimimaan mallina negatiivisen säikeen [(-)-säikeen] komplementin synteesissä. Positiivisen säikeen [(+)-säikeen] sgmRNA:n cis-vaikutteisia elementtejä, joita tarvitaan (-)-säikeen sgmRNA:n synteesiin, ei ole kuitenkaan vielä järjestelmällisesti tunnistettu. Tässä tutkimuksessa käytimme reaaliaikaista kvantitatiivista käänteistä transkriptiopolymeraasiketjureaktiota analysoidaksemme naudan koronaviruksen (BCoV) sgmRNA 7:n cis-vaikutteiset elementit, joita tarvitaan sen (-)-juosteisen vastineen synteesiin deletio-mutageneesin avulla. Tärkeimmät tulokset ovat seuraavat. (1) sgmRNA 7:n 5'-terminaalisen johtajasekvenssin poistaminen vähensi (-)-juosteisen sgmRNA:n komplementin synteesiä. (2) 3' untranslated region (UTR) bulged stem-loopin deletioilla ei ollut vaikutusta (-)-juosteisen sgmRNA:n synteesiin; 3' UTR:n pseudoknootin deletio vähensi kuitenkin (-)-juosteisen sgmRNA:n tuottoa. (3) Nukleotidit, jotka sijaitsevat -15:n ja -34:n välillä sgmRNA 7:n 3'-terminaalisella alueella, ovat välttämättömiä tehokkaalle (-)-juosteisen sgmRNA:n synteesille. (4) Nukleotidilajit sgmRNA 7:n 3'-loppuisimmassa kohdassa (-1) korreloivat (-)-juosteisen sgmRNA:n synteesin tehokkuuden kanssa. Nämä tulokset yhdessä viittaavat periaatteessa siihen, että sgmRNA 7:n 5'- ja 3'-terminaaliset sekvenssit, joissa on cis-vaikutteisia elementtejä, ovat kriittisiä tehokkaan (-)-juosteisen sgmRNA-synteesin kannalta BCoV:ssä.

**Tulos**

Positiivisen säikeen subgenomisen mRNA:n cis-toimivien elementtien tunnistaminen, jotka ovat välttämättömiä negatiivisen säikeen vastineen synteesille naudan coronaviruksessa.

**Esimerkki 1.3744**

Johdanto: H1N1-rokote valmistettiin vastauksena vuoden 2009 pandemiaan. Tässä tutkimuksessa selvitetään, kuinka halukkaita perusterveydenhuollon klinikoilla työskentelevät terveydenhuollon työntekijät, joilla on ja joilla ei ole kroonisia sairauksia, olivat ottamaan H1N1-rokotuksen, mitkä olivat heidän syynsä kieltäytyä rokotuksesta ja hakivatko he lisätietoja tehdäkseen tietoon perustuvan päätöksen rokotuksesta. Aineisto ja menetelmät: Marraskuussa 2009 toteutettiin nimettömänä kyselytutkimus, johon osallistuivat kaikki lääkärit, sairaanhoitajat, terveydenhoitoalan työntekijät ja toimihenkilöt yhdeksässä Singaporen perusterveydenhuollon klinikassa. Osallistujilta kysyttiin, oliko heillä kroonisia sairauksia, jotka liittyvät influenssaan liittyviin komplikaatioihin (esim. astma, aivohalvaus, sydänsairaus, syöpä, diabetes mellitus, munuaissairaus), ja mitä mieltä he olivat H1N1-rokotuksesta ja kausi-influenssarokotuksesta edeltävien kahden vuoden aikana. Tulokset: Alkuperäinen vastausprosentti oli 80 prosenttia, ja täytetyistä kyselyistä analysoitiin 711 (54,7 prosenttia). Näistä 711 vastaajasta 16,6 prosentilla oli vähintään yksi krooninen sairaus. Astma (10,8 %), verenpainetauti (10,4 %) ja dyslipidemia (9,8 %) olivat tärkeimmät krooniset sairaudet. Vain 39,4 prosenttia vastaajista oli halukkaita ottamaan rokotuksen H1N1-tautia vastaan. Miehet ottivat H1N1-rokotuksen 2,07 (95 % CI 1,19-3,62) kertaa todennäköisemmin kuin naiset. 45-54- ja yli 55-vuotiaiden rokotusten todennäköisyys oli 2,12 (95 % CI 1,06-4,24) ja 2,44 (95 % CI 1,13-5).27) kertaa halukkaampia kuin alle 25-vuotiaat; ja ne, jotka harkitsivat kausi-influenssarokotteen ottamista, olivat 7,0 kertaa todennäköisemmin halukkaita kuin ne, jotka eivät harkinneet sitä (95 % CI 4,48-10,92).Kaksi tärkeintä estettä olivat "sivuvaikutusten pelko" ja "epävarmuus rokotteen tehosta". Vaikka 78 prosenttia osallistui joihinkin H1N1-aiheisiin keskusteluihin, vain 7 prosenttia kaikista terveydenhuollon työntekijöistä koki saaneensa riittävästi tietoa. Useimmat halusivat lisää tietoa rokotteen turvallisuusprofiilista ja vasta-aiheista. Päätelmät: Alle 40 prosenttia HCW:stä ilmaisi halukkuutensa H1N1-rokotuksen ottamiseen, mikä on vähemmän kuin aiemmat influenssarokotteiden käyttöasteet. Perusterveydenhuollon klinikoilla työskentelevät, kroonisesti sairaat terveydenhuollon työntekijät eivät kokeneet olevansa suuremmassa vaarassa saada H1N1-virukseen liittyviä komplikaatioita, eivätkä he olleet muita terveydenhuollon työntekijöitä halukkaampia ottamaan H1N1-rokotusta. Rokotteen sivuvaikutukset ja tehokkuus olivat suurimmat huolenaiheet. H1N1-rokotteen käyttöä voi parantaa kohdennettu terveystieto, joka kattaa rokotteen turvallisuusprofiilin.

**Tulos**

Terveydenhuollon työntekijät ja H1N1-rokotus: Onko kroonisella sairaudella merkitystä?

**Esimerkki 1.3745**

Monien virusten on todettu hyödyntävän tai muokkaavan Ubikitiiniproteasomijärjestelmää (UPS) viruksen lisääntymisen tehostamiseksi ja/tai pysyvän infektion ylläpitämiseksi. Hyttysten levittämä Venezuelan hevosen enkefaliittivirus (VEEV) kuuluu Togaviridae-heimoon, ja se on tärkeä biopatogeeni ja valikoiva taudinaiheuttaja. VEEV-infektioita vastaan ei ole tällä hetkellä hyväksyttyjä rokotteita tai hoitomuotoja, joten on ehdottoman tärkeää löytää uusia kohteita terapeuttista kehitystä varten. Oletimme, että VEEV:n tehokas lisääntyminen edellyttää toimivaa UPS:ää. Olemme osoittaneet, että proteasomin FDA:n hyväksymä proteasomin estäjä bortetsomibi osoittautui myrkyttömissä pitoisuuksissa tehokkaaksi VEEV:n lisääntymisen estäjäksi ihmisen astrosytoomasolulinjassa U87MG. Bortetsomibi esti virulentin Trinidadin aasin (TrD) kannan ja heikennetyn TC-83-kannan VEEV:n. Lisätutkimukset itäisen hevosenkefaliittiviruksen (EEEV) ja läntisen hevosenkefaliittiviruksen (WEEV) virulenttisilla kannoilla osoittivat, että bortetsomibi on uuden maailman alfavirusten laajakirjoinen estäjä. Lisäysaikamääritykset osoittivat, että bortetsomibi oli tehokas viruksen lisääntymisen estäjä myös silloin, kun lääke annettiin useita tunteja virukselle altistumisen jälkeen. Massaspektrometria-analyysit osoittivat, että VEEV:n kapsidiproteiini on ubikvitinoitunut infektoituneissa soluissa, mikä vahvistettiin konfokaalimikroskopialla ja immunoprecipitaatiomäärityksillä. Myöhemmät tutkimukset osoittivat, että kapsidia ubikitinoidaan K48:lla infektion varhaisvaiheessa, johon bortetsomibihoito vaikutti. Tämä tutkimus auttaa tulevia tutkimuksia isäntäproteiinien tunnistamisessa potentiaalisiksi laajakirjoisiksi terapeuttisiksi kohteiksi alfavirusinfektioiden hoidossa.

**Tulos**

Ubikitiiniproteasomijärjestelmällä on merkitystä Venezuelan hevoseläinten enkefaliittiviruksen aiheuttamassa infektiossa.

**Esimerkki 1.3746**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) kuoriproteiini (E) on virulenssiin osallistuva viroporiini. E-proteiinin ionikanavan (IC) aktiivisuus korreloi erityisesti keuhkovaurioiden, turvotuksen kasautumisen ja kuoleman lisääntymiseen. IL-1β:n aiheuttama proinflammaatio liittyy näihin patologisiin oireisiin, mutta sen yhteyttä IC-aktiivisuuteen ei tunneta. Tässä raportissa osoitamme, että SARS-CoV:n E-proteiini muodostaa ERGIC/Golgi-kalvoissa proteiini-lipidikanavia, jotka ovat läpäiseviä kalsiumioneille, mikä on erittäin merkityksellinen ominaisuus, jota ei ole koskaan aiemmin raportoitu. Kalsiumionit yhdessä pH:n kanssa moduloivat E-proteiinin huokosten varausta ja selektiivisyyttä. Mielenkiintoista on, että E-proteiinin IC-aktiivisuus lisäsi NLRP3-inflammasomin aktivoitumista, mikä johti IL-1β:n ylituotantoon. Kalsiumin kulkeutuminen E-proteiinin IC:n kautta oli tämän prosessin tärkein laukaiseva tekijä. Nämä havainnot yhdistävät silmiinpistävästi SARS-CoV:n E-proteiini IC:n aiheuttamat ionihäiriöt solutasolla immunopatologisiin seurauksiin ja taudin pahenemiseen tartunnan saaneessa organismissa.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen E-proteiini kuljettaa kalsiumioneja ja aktivoi NLRP3-inflammasomia.

**Esimerkki 1.3747**

IFN-indusoidulla proteiinilla, jossa on tetratrikopeptiditoistoja 2 (IFIT2), on tärkeä rooli isännän puolustautumisessa virusinfektioita vastaan, kuten ihmisillä ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa on käynyt ilmi. Sian IFIT2:sta (pIFIT2) tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimuksessa suoritettiin pIFIT2:n molekyylikloonaus, ilmentymisprofiili ja transkription säätelyn analyysi. Kromosomissa 14 sijaitseva pIFIT2-geeni koostuu kahdesta eksonista, ja sen täydellinen koodaava sekvenssi on 1407 bp. Koodattavassa polypeptidissä, jonka pituus on 468 aa, on kolme tetratrikopeptidien toistomotiivia. pIFIT2-geeni oli epätasaisesti jakautunut kaikissa yhdessätoista tutkitussa kudoksessa, ja sitä oli eniten pernassa. Poly(I:C)-käsittely sääteli voimakkaasti pIFIT2-geenin mRNA-tasoa ja promoottoriaktiivisuutta. Aloituskodonista 1759 bp:n pituinen ylävirran sekvenssi, joka tässä yhteydessä määritettiin +1:ksi, on promoottoriaktiivinen, ja deltaEF1 toimii transkription repressorina sitoutumalla sekvensseihin, jotka sijaitsevat asemissa - 1774 - - 1764. Minimaalinen promoottorialue sijaitsee nukleotidien - 162 ja - 126 välissä. Kaksi vierekkäistä interferoni-stimuloitua vaste-elementtiä (ISRE) ja kaksi ydintekijä (NF)-κB:n sitoutumiskohtaa tunnistettiin paikoissa - 310 ja - 126. ISRE-elementit toimivat yksin ja yhteisvaikutuksessa, ja lähempänä starttikodonia oleva elementti on voimakkaampi, samoin kuin NF-κB:n sitoutumiskohdat. ISRE- ja NF-κB-sitoutumiskohtien välillä havaittiin myös synergistinen vaikutus. Lisäksi tunnistettiin kolmas ISRE-elementti, joka sijaitsi paikassa - 1661 - - 1579. Nämä havainnot auttavat selvittämään pIFIT2:n antiviraalista vaikutusta ja sen taustalla olevia mekanismeja.

**Tulos**

Sian IFIT2-geenin molekulaarinen tunnistaminen ja transkriptionaalinen säätely

**Esimerkki 1.3748**

Hiiren hepatiittivirusta (MH) kasvatettiin hiiren SR-CDF1-DBT-solulinjassa ja puhdistettiin ammoniumsulfaattisaostuksella ja tiheysgradienttisentrifugoinnilla. RNA:n uuttaminen puhdistetuista virioneista 1 %:n SDS:llä ja RNA:n sedimentaatioanalyysi paljastivat tärkeimmän 50S-komponentin ja kaksi pienempää komponenttia. Virionien käsittely fenoli/kloroformilla tuotti myös 50S-komponentin, vaikka sen saanto oli pienempi. MH-virionien RNA voi sitoutua poly(U)-lasikuitusuodattimeen, mikä osoittaa, että MH-virionien RNA sisältää poly(A):ta. Poly(A>:n kaltainen fragmentti eristettiin digestoimalla ribonukleaasi A:lla [EC 3.1.4.22] ja Tl:llä [EC 3.1.4.8] sekä DEAE-Sephadex-kolonnakromatografialla. Fragmentin emäskoostumuksen analyysi osoitti, että se oli adeniinirikasta materiaalia. Sen ketjun pituus oli noin 90 nukleotidia, kuten ioninvaihtokromatografialla ja geelielektroforeesilla määritettiin.

**Tulos**

Polyadenylaatti hiiren hepatiittiviruksen virion RNA:ssa

**Esimerkki 1.3749**

Puuvilla-rotat ovat tärkeä eläinmalli tartuntatautien tutkimisessa. Ne ovat osoittaneet olevansa muita jyrsijöitä alttiimpia useammille ihmisessä esiintyville taudinaiheuttajille, ja ne ovat myös ensisijainen eläinmalli joidenkin rokotekandidaattien esikliinisissä arvioinneissa. Puuvillarottien genomi on kuitenkin vielä täysin sekvensoimatta, ja kloonattuja ja karakterisoituja geenejä on paljon vähemmän kuin muilla jyrsijälajeilla. Tässä raportoidaan CD40-ligandin kloonauksesta ja karakterisoinnista. CD40-ligandin ihmisen ja hiiren vastineiden tiedetään ilmentyvän useissa solutyypeissä, kuten aktivoituneissa T- ja B-soluissa, dendriittisoluissa, granulosyyteissä, makrofageissa ja verihiutaleissa, ja se saa aikaan monenlaisia immuunivasteet. Eristämämme rotan CD40L-puuvillan cDNA koostuu 1104 nukleotidista, ja sen avoin lukukehys (ORF) on 783 bp, joka koodaa 260 aminohappoa sisältävää proteiinia. Rekombinantti puuvillarotan CD40L-proteiini tunnistettiin hiiren CD40L:ää vastaan tarkoitetulla vasta-aineella. Lisäksi se osoitti toiminnallista aktiivisuutta epäkypsissä luuytimen dendriittisoluissa, sillä se sääteli pintakypsymisen merkkiaineita (CD40, CD54, CD80 ja CD86) ja lisäsi IL-6-geenin ja -proteiinin ilmentymistä. CD40L-geenin identiteetin saatavuus voisi suuresti helpottaa patogeenin aiheuttaman immunopatogeneesin ja rokotteen aiheuttamien immuunivasteiden mekanistista tutkimusta.

**Tulos**

Sigmodon hispidus -lajin CD40-ligandin tunnistaminen ja karakterisointi.

**Esimerkki 1.3750**

Virusten diagnosointi ja tunnistaminen on tärkeä osa diagnostisen virologian laboratoriota. Vaikka käytettävissä on nykyään erilaisia diagnostisia menetelmiä, valtaosa taudeista ympäri maailmaa on edelleen diagnosoimatta. Tämä johtuu suurelta osin siitä, että RNA- ja DNA-virustautien lukemattomat oireet ovat päällekkäisiä ja eriytymättömiä. Virusdiagnostiikassa on siis otettava huomioon useita tekijöitä, kuten kerätyn näytteen tyyppi ja laatu, näytteen keräysaika, kuljetustapa, tarkkuus, spesifisyys, herkkyys ja käytetyn diagnostisen menetelmän tyyppi. Tässä luvussa korostetaan laajasti erilaisia virologian diagnostiikkamenetelmiä klassisista diagnoosimenetelmistä viimeisimpiin viime aikoina kehitettyihin molekulaarisiin virusten osoittamismenetelmiin.

**Tulos**

Kehittyneet immunotekniset menetelmät virusinfektioiden havaitsemiseksi ja diagnosoimiseksi: Nykyiset sovellukset ja tulevaisuuden haasteet

**Esimerkki 1.3751**

Kehitteillä oleva uusi ihmisen betakoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) eristettiin äskettäin potilaista, joilla oli vakava keuhkokuume ja munuaisten vajaatoiminta, ja siihen liittyi selittämättömän korkea, 56 %:n raakakuolleisuusaste. Teimme solulinjojen herkkyystutkimuksen 28 solulinjalla. HCoV-EMC:n todettiin infektoivan ihmisen hengitysteitä (polarisoitunut hengitysteiden epiteelisolulinja Calu-3, alkion fibroblastisolulinja HFL ja keuhkojen adenokarsinoomasolulinja A549), munuaisia (alkion munuaissolulinja HEK) ja suolistoa (paksusuolen adenokarsinoomasolulinja Caco-2), maksasolut (hepatosellulaarisen karsinooman solulinja Huh-7) ja histiosyytit (pahanlaatuisen histiosytooman solulinja His-1), mikä ilmenee korkean tai kasvavan viruskuorman havaitsemisella viljelysnesteissä, viruksen nukleoproteiinien ilmentymisen havaitsemisella immunovärjäyksellä ja/tai sytopatiaa aiheuttavien vaikutusten havaitsemisella. Vaikka infektoituneen ihmisen hermosolulinjan (NT2) ja infektoituneiden monosyytti- ja T-lymfosyyttisolulinjojen (THP-1, U937 ja H9) viruskuormat kasvoivat, niiden suhteellisen alhainen virustuotanto vahvistui, kun nukleoproteiiniekspressiota ja sytopaattisia vaikutuksia ei esiintynyt. Tämä ihmisen kudostrooppisuuden alue on laajempi kuin kaikkien muiden HCoV:iden, kuten SARS-koronaviruksen, HCoV-OC43:n, HCoV-HKU1:n, HCoV-229E:n ja HCoV-NL63:n, trooppisuuden alue, mikä saattaa selittää tähän tautiin liittyvän korkean kuolleisuuden. Äskettäinen solulinjojen herkkyystutkimus osoitti, että HCoV-EMC voi infektoida kädellisten, sikojen ja lepakoiden soluja ja voi siten ylittää lajien väliset rajat. Havaitsimme, että HCoV-EMC voi infektoida myös sivilettien keuhkojen fibroblasti- ja kanin munuaissolulinjoja. Näillä löydöksillä on merkittäviä vaikutuksia HCoV-EMC:n diagnoosiin, patogeneesiin ja tarttumiseen.

**Tulos**

Erilainen herkkyys solulinjoille uutta ihmisen betakoronavirusta 2c EMC/2012 kohtaan: Vaikutukset taudin patogeneesiin ja kliiniseen ilmenemiseen.

**Esimerkki 1.3752**

Ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) infektioon liittyy useita tärkeitä vuorovaikutussuhteita isäntäkalvojen lipidikomponenttien kanssa, jotka säätelevät sitoutumista, fuusioitumista, sisäistymistä ja viruksen kokoonpanoa. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että HIV muuttaa aktiivisesti solukalvojen sfingolipidipitoisuutta luodakseen infektiolle suotuisia polttoympäristöjä. Tässä katsauksessa tehdään yhteenveto kalvojen lipidien rooleista HIV-infektiossa ja käsitellään sellaisten terapeuttisten aineiden nykytilaa, joilla pyritään muuttamaan biologisia kalvoja HIV:n estämiseksi.

**Tulos**

Biologisten kalvojen rooli ihmisen immuunikatoviruksen replikaation säätelyssä ja edistyminen lipidimetaboliaan kohdistuvien HIV-lääkkeiden kehittämisessä.

**Esimerkki 1.3753**

Yhteensä 1320 henkitorvenäytettä 66:sta teurastamoihin lähetetystä broileriparvesta ja 42 henkitorvenäytettä 42:sta paikallisesta kanaparvesta kerättiin kentällä tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) geenin osoittamiseksi käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla käyttäen nukleokapsidispesifisiä alukkeita ja piikkispesifisiä alukkeita. Esiintyvyys broileriparvissa oli 39,4 % (26/66) ja paikallisissa kanaparvissa 11,9 % (5/42). Taiwanissa havaittiin useita Japanin kaltaisia IBV:tä. Yhdensuuntainen neutralointi osoitti, että vertailuvasta-aineet eivät antaneet suojaa Japanista peräisin olevien IBV:iden kaltaisia IBV:itä vastaan.

**Tulos**

Japanin kaltaisten tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskantojen havaitseminen Taiwanissa

**Esimerkki 1.3754**

Nyt on mahdollista telakoida 10 miljoonan molekyylin kirjastoja kohteisiin useiden päivien tai viikkojen aikana. Kun seulotut molekyylit ovat kaupallisesti saatavilla, niitä voidaan testata nopeasti uusien johtolankojen löytämiseksi. Vaikka telakointiin liittyykin huomattavia ongelmia (sillä ei voida laskea affiniteetteja tarkasti eikä edes luotettavasti asettaa korkeat pistemäärät saaneita molekyylejä paremmuusjärjestykseen), sillä voidaan usein erottaa todennäköiset ja epätodennäköiset ligandit toisistaan, ja osumamäärät ovat usein yli 10 prosenttia. Tässä esitetään yhteenveto kirjastojen, kohteiden laadun ja menetelmien parannuksista, jotka ovat tukeneet näitä edistysaskeleita, sekä avoimesti saatavilla olevista resursseista, jotka mahdollistavat telakoinnin käytön. Uusien ligandien viimeaikaisia telakointiseulontoja hahmotellaan, samoin kuin niitä tukevia sitoutumis-, kiteytys- ja in vivo -testejä. Kuten kaikissa tekniikoissa, kontrollit ovat ratkaisevan tärkeitä, ja tärkeimmät kokeelliset kontrollit käydään läpi. Tällaisten kontrollien avulla telakointikampanjoilla voidaan löytää ligandeja, joilla on uusia kemotyyppejä, ja usein paljastuu uutta biologiaa, joka saattaa olla telakoinnin suurin vaikutus lähivuosina. \* Vastaavat kirjoittajat: J.J.I.: puhelin, 415-

**Tulos**

Docking Screens for Novel Ligands Conferring New Biology HHS Public Access STRUCTURE-BASED LIGAND DISCOVERY (Rakennepohjainen ligandien löytäminen)

**Esimerkki 1.3755**

Escherichia coli -bakteerista peräisin olevan aminopeptidaasi N:n rekombinanttimuoto (molekyylipaino 99 kDa) kiteytettiin riippuvan pisaran höyrydiffuusiomenetelmällä käyttäen saostusaineena ammoniumsulfaattia. Kiteet kuuluvat heksagonaaliseen avaruusryhmään P3 1 21, jonka yksikkösoluparametrit ovat a = b = 120,5, c = 171,0 Å . Kiteet sisältävät todennäköisesti yhden molekyylin epäsymmetrisessä yksikössä, jonka V M -arvo on 3,62 Å 3 Da À1 . Diffraktiotiedot kerättiin 2,0 Å:n resoluutioon käyttäen Cu K-säteilyä pyörivän anodin röntgengeneraattorista.

**Tulos**

Structural Biology and Crystallization Communications Escherichia coli -bakteerin aminopeptidaasi N:n kiteyttäminen ja alustava röntgenkuvaus.

**Esimerkki 1.3756**

On kehitetty nopea ja herkkä käänteisen transkriptaasipolymeraasiketjureaktion (RT-PCR) määritys, jossa käytetään TaqMan™-koettimia ja jolla voidaan erottaa kuusi vakiintunutta raivotautiviruksen ja raivotautiin liittyvien virusten genotyyppiä. TaqMan™-koettimet suunniteltiin ja validoitiin 106 raivotauti- ja raivotautiin liittyvän viruksen isolaattia, yhtä australialaisen lepakon Lyssa6viruksen isolaattia (genotyyppi 7) ja 18 muuta eläinlääketieteellisesti tärkeää ei-raivotautivirusta vastaan. Koettimien kohteena käytettiin N-geeniä, koska se on hyvin konservoitunut ja sitä on käytetty intensiivisesti raivotauti-isolaattien genotyypitykseen. Lisäksi sen todettiin sisältävän kullekin genotyypille ominaisia alueita, jotka soveltuvat koettimien suunnitteluun. Kuvattu RT-PCR-määritys monistaa osan kaikkien 107 raivotautiviruksen ja raivotautiin liittyvien virusten nukleoproteiinigeenistä, mutta ei minkään muun testatun viruksen. TaqMan™-genotyyppispesifisten koettimien sisällyttäminen RT-PCR-määritykseen mahdollistaa läsnä olevan viruksen nopean tunnistamisen. Yhdistämällä RT-PCR ja TaqMan™-genotyyppikoettimet voidaan epäillyt raivovirus-isolaatit tunnistaa yhdessä ainoassa suljetussa putkijärjestelmässä, joka estää PCR-tuotteen mahdollisen siirtokontaminaation.

**Tulos**

Nopea RT-PCR-menetelmä raivotaudin ja raivotaudin lähivirusten kuuden vakiintuneen genotyypin erottamiseksi toisistaan TaqMan™-tekniikkaa käyttäen.

**Esimerkki 1.3757**

A b s t r a c t Tausta: Terveydenhuollon turvallisuuden, laadun ja tehokkuuden parantaminen edellyttää, että potilastiedot ja päätöksenteon tuki ovat välittömästi ja kaikkialla saatavilla kansallisen terveystietoinfrastruktuurin (NHII) kautta. Menetelmät: Yhdysvaltain terveysministeriö järjesti heinäkuussa 2003 kansallisen konsensuskonferenssin, jonka tarkoituksena oli auttaa määrittelemään NHII:n toteuttamiseksi tarvittavat toimet. Tulokset: Osallistujat kannattivat julkisen ja yksityisen sektorin koordinointiryhmää, jonka tehtävänä olisi ohjata NHII-toimia, tarjota koulutusta, jakaa resursseja ja seurata edistymistä mittaamalla asiaankuuluvia mittareita. He pitivät taloudellisia kannustimia, terveystietostandardeja ja muutamien merkittävien oikeudellisten esteiden voittamista keskeisinä NHII:n mahdollistajina. Yhteisöllisiä ja alueellisia täytäntöönpanohankkeita, joihin kuuluu myös kuluttajien pääsy henkilökohtaiseen terveyskertomukseen, pidettiin välttämättöminä, jotta voidaan osoittaa kattavia ja toimivia järjestelmiä, jotka voivat toimia malleina koko kansakunnalle. Lopuksi osallistujat totesivat, että on tarpeen lisätä rahoitusta tutkimukseen, joka koskee terveystietotekniikan vaikutusta potilasturvallisuuteen ja hoidon laatuun. Yksityishenkilöt, organisaatiot ja liittovaltion virastot käyttävät näitä konsensussuosituksia ohjaamaan NHII-toimia.

**Tulos**

Yhteisymmärrykseen perustuva toimintaohjelma kansallisen terveystietoinfrastruktuurin toteuttamiseksi.

**Esimerkki 1.3758**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen (SARS-CoV) rekombinantti nukleokapsidiproteiini (rNP) ilmentyi bakulovirusjärjestelmässä. Puhdistettua SARS-CoV:n rNP:tä käytettiin antigeeninä SARS-CoV-vasta-aineiden osoittamiseen IgG-entsyymi-immunosorbenttimäärityksessä (ELISA). ELISA-menetelmää arvioitiin verrattuna neutraloivaan vasta-ainemääritykseen ja aitoon SARS-CoV-antigeeniin perustuvaan IgG-ELISA-menetelmään. Arviointiin käytettiin kaksisataa seitsemänkymmentäkuusi seeruminäytettä, jotka kerättiin terveydenhuollon työntekijöiltä sairaalassa, jossa SARS-epidemia puhkesi sairaalasairaalassa. SARS-CoV rNP:hen perustuvan IgG-ELISA-testin herkkyys ja spesifisyys on 92 prosenttia verrattuna neutraloivaan vasta-ainemääritykseen ja 94 prosenttia verrattuna aitoon SARS-CoV-antigeeniin perustuvaan IgG-ELISA-testiin. Tulokset viittaavat siihen, että äskettäin kehitetty SARS-CoV rNP:hen perustuva IgG-ELISA on arvokas väline SARSin diagnosoinnissa ja seroepidemiologisessa tutkimuksessa. SARS-CoV rNP:hen perustuvalla IgG-ELISA-testillä on perinteiseen IgG-ELISA-testiin verrattuna se etu, että laboratoriotyöntekijät voivat valmistaa antigeenin ilman tartuntariskiä.

**Tulos**

Yhdistettyyn nukleokapsidiproteiiniin perustuva IgG:hen perustuva entsyymiin sidottu immunosorbenttimääritys SARSin serologista diagnosointia varten.

**Esimerkki 1.3759**

Tuoreiden tilastojen mukaan vuonna 2010 maailmassa arvioitiin olevan 96 miljoonaa ilmeistä denguetartuntaa. Tämä luku on huomattavasti suurempi kuin WHO:n ennuste, mikä osoittaa, että tauti leviää nopeasti ja muodostaa kasvavan uhan taloudelle ja suuren haasteen lääkäreille ja terveydenhuoltopalveluille kaikkialla maailmassa erityisesti tautialueilla. Tämän artikkelin tarkoituksena on tuoda esiin denguekuumeen nykyinen epidemiologinen ja kliininen tilanne. Geneettisten mutaatioiden, yhden nukleotidin polymorfismin (SNP) ja taudin etenemisen patofysiologian välinen suhde asetetaan perspektiiviin. Lisäksi tuodaan esiin viimeaikaiset edistysaskeleet denguekuume-rokotteen kehittämisessä. Tähän mennessä on edistytty merkittävästi riskitekijöiden selvittämisessä ja tautiin liittyvän molekyylipatogeneesin ymmärtämisessä. Taudin molekyylipiirteitä koskevat lisätiedot ja eläinmallien kehittäminen auttavat kuitenkin merkittävästi parantamaan terapeuttisia toimenpiteitä ja mahdollisesti löytämään uusia ehkäiseviä toimenpiteitä riskiväestölle.

**Tulos**

Denguekuumeen torjunta: Denguesin tautitauti: Nykytila ja haasteet

**Esimerkki 1.3760**

Tutkiessamme tuntemattomasta etiologiasta johtuvia hengitystieinfektioita havaitsimme Saffold-viruksen nielunäytteestä, joka kerättiin kaksivuotiaalta naiselta, joka kärsi ripulista ja hengitystiesairaudesta. Syväsekvensoinnilla saatu täydellinen viruksen genomi oli 98-prosenttisesti identtinen aiemmin kuvatun, Japanissa eristetyn Saffold-kannan kanssa. Fylogeneettinen analyysi vahvisti, että perulainen Saffold-kanta kuuluu genotyyppiin 3 ja on läheisimmin sukua Aasiassa levinneille kannoille. Tämä on ensimmäinen dokumentoitu Saffold-virustapaus Perussa ja ainoa täydellinen genominen karakterisointi Saffold-3-isolaatista Amerikasta.

**Tulos**

Perussa eristetyn saffoldi-viruksen täydellinen genominen karakterisointi

**Esimerkki 1.3761**

Tässä prospektiivisessa pitkittäistutkimuksessa tutkittiin infektioihin liittyvien suolistosairauksien epidemiologiaa enintään 70 päivän ikäisillä vasikoilla. Yhteensä 850 ulostenäytettä kerättiin 67 vasikasta. Salmonella spp:n 17 isolaattia saatiin 11 vasikan (16,4 %) ulosteesta, ja tilastollinen analyysi ei osoittanut yhteyttä Salmonella spp:n esiintymisen ja ripulin kliinisten oireiden tai iän välillä. Escherichia coli -bakteerin virulenssitekijät tunnistettiin 103 kannasta: eae (7), K99/STa (7), Stx1 (7), Stx1/eae (36), Stx1/Stx2/eae (2), Stx2 (43) ja Stx2/eae (1). Tilastollinen yhteys oli havaittavissa niiden ripuloivien eläinten välillä, joiden ulosteessa oli E. coli Stx1/eae + 2 ja 4 viikon iässä (P= 0,003) ja E. coli Stx2 + 5 viikon iässä (P=0,03). Rotavirus havaittiin 49 (5,76 %) ulostenäytteessä, jotka oli kerätty 33 vasikasta (49,2 %). Rotaviruksen esiintyminen korreloi pikemminkin ripuliperäisten ulosteiden kanssa (P<0,0001) kuin rakenteeltaan normaalien ulosteiden kanssa. Ikäryhmän ja ripulin välillä oli merkittävä yhteys (P = 0,001). Naudan coronavirus (BCoV) havaittiin 93 ulostenäytteessä, jotka oli kerätty 46 vasikasta (68,6 %). BCoV:n suhteen positiivisen ripulilöydöksen saaneiden eläinten ja ikäryhmien välillä oli yhteys (P<0,0001). Tulokset osoittavat tutkittujen taudinaiheuttajien merkityksen vasikoiden ripulin etiologiassa.

**Tulos**

Pitkittäistutkimus brasilialaisessa lypsykarjassa terveistä ja ripulitaudista kärsivistä vasikoista eristetyistä Salmonella spp:stä, ripulia aiheuttavista Escherichia coli -bakteereista, rotaviruksesta ja koronaviruksesta

**Esimerkki 1.3762**

Taustaa: Norsunluurannikon influenssaseuranta osoitti, että 70 prosenttia akuuteista hengitystieinfektioista (ARI) oli etiologialtaan tuntemattomia. Tämän työn tarkoituksena on kuvata alle viisivuotiaiden lasten influenssaviruksen suhteen negatiiviseksi todettujen ARI-tautien epidemiologista, kliinistä ja virologista mallia. Aineisto ja menetelmät: Tuhatviisikymmentäyhdeksän näytettä potilaista, joilla oli influenssan kaltainen sairaus (ILI) tai vakava akuutti hengitystieinfektio (SARI), testattiin muiden hengitystievirusten varalta käyttäen multiplex RT-PCR-määrityksiä, jotka kohdistuvat 10 hengitystievirukseen. Tulokset: Seuraavat taudinaiheuttajat havaittiin seuraavasti: hRV 31,92 % (98/307), hRSV 24,4 % (75/329), PIV 20,5 % (63/307), HCoV 229E 12,05 % (37/307), hMPV 6,2 % (19/307), HCoVOC43 1,0 % (3/307) ja EnV 1,0 % (3/307). Analysoiduista 1059 näytteestä 917 (86,6 %) oli ILI-näytteitä ja 142 (23,4 %) SARI-näytteitä. Vähintään yhden viruksen saaneiden lasten osuus oli 29,8 % (273/917) ILI-tapauksissa ja 23,9 % (34/142) SARI-tapauksissa. Yleisimmät ILI-tapauksista vastuussa olevat virukset olivat hRV 35,89 prosentissa (98/273) ja hRSV 41,2 prosentissa (14/34) SARI-tapauksista. 1059 potilaasta vain 22:lla (2,1 %) lapsella oli influenssavirusinfektion vakavuuteen liittyviä riskitekijöitä. Päätelmät: Tämä tutkimus osoitti, että hengitystieviruksilla on tärkeä rooli lasten ARI:n etiologiassa. Jotta ARI:n epidemiologiaa voitaisiin ymmärtää paremmin ja tapausten hoitoa parantaa, olisi tässä yhteydessä mielenkiintoista laajentaa influenssan seurantaa muihin hengitystieviruksiin.

**Tulos**

MUIDEN KUIN INFLUENSSAVIRUSTEN HAVAITSEMINEN ALLE VIISIVUOTIAIDEN LASTEN AKUUTEISSA HENGITYSTIEINFEKTIOISSA NORSUNLUURANNIKOLLA (TAMMI-JOULUKUU 2013)

**Esimerkki 1.3763**

Taustaa: Virusinfektioiden nopea ja tarkka laboratoriodiagnoosi on ratkaisevan tärkeää virusinfektiopotilaiden hoidon kannalta. Perinteiset virusten osoittamismenetelmät ovat työläitä ja aikaa vieviä, ja yhdellä määrityksellä voidaan analysoida vain yksi virus. Tavoitteet: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää uusi reaaliaikainen PCR-menetelmä useiden virusten havaitsemiseksi sulamiskäyräanalyysin avulla käyttäen Taqman-koettimia yhdessä reaktiossa. Tutkimuksen suunnittelu: Mallina käytettiin kuutta hengitystievirusta, jotka havaittiin yhdessä putkessa kolmen fluorofoorin avulla. Spesifisyyttä arvioitiin ristireaktiotesteillä muiden yleisten hengitystiepatogeenien kanssa. Analyyttinen herkkyys arvioitiin testaamalla määrityksen havaitsemisraja käyttämällä positiivisena templaattina keinotekoisia plasmideja. Vakiintuneen määrityksen kliininen arviointi arvioitiin hengitystievirusten osoittamiseksi kliinisistä näytteistä, ja tuloksia verrattiin suoriin fluoresoiviin vasta-ainetesteihin (DFA). Tulokset: Kuusi hengitystievirusta voitiin selvästi erottaa toisistaan niiden sulamislämpötila-arvojen perusteella vastaavissa fluoresenssidetektorikanavissa. Ristireaktiotesteissä ei havaittu ristireaktioita. Tämän määrityksen havaitsemisrajat olivat 2-2 × 10 3 kopiota reaktiota kohti kunkin viruksen osalta. Tämän määrityksen kliininen arviointi osoitettiin analysoimalla 352 kliinistä näytettä, ja 67 (19,0 %) näytettä oli positiivisia vähintään yhden viruksen suhteen. Vakiintuneen PCR- ja DFA-testin välinen vastaavuusaste oli korkea ja vaihteli 94,57 prosentista 100 prosenttiin. Päätelmät: Taqman-koettimeen perustuva sulamiskäyräanalyysi soveltuu hyvin useiden virusten osoittamiseen kliinisissä ja tutkimuslaboratorioissa, koska sen läpimenoteho on suuri, se on luotettava ja se säästää kustannuksia.

**Tulos**

Uusi multipleksi-PCR virusten havaitsemiseksi sulamiskäyräanalyysillä

**Esimerkki 1.3764**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on kotieläiminä pidettävien ja muiden kuin kotieläiminä pidettävien kissaeläinten kuolemaan johtava sairaus, jonka aiheuttaa kissojen koronavirus (FCoV). Tällä hetkellä ei ole saatavilla tehokasta rokotetta tämän taudin ehkäisemiseksi. Etsittäessä aineita, jotka voisivat osoittautua kliinisesti tehokkaiksi FCoV-infektiota vastaan, 16 yhdisteen antiviraalista aktiivisuutta tutkittiin paikallista FCoV-kantaa vastaan Felis catus whole fetus-4 -soluissa. Tulokset osoittivat, että Galanthus nivalis -agglutiniini (GNA) ja nelfinaviiri estivät tehokkaasti FCoV:n lisääntymistä. Kun testisoluihin esi-inokuloidun viruksen määrää lisättiin jäljittelemään FIP-kissojen kohdesoluissa esiintyvää korkeaa viruskuormaa, GNA ja nelfinaviiri menettivät yksinään estävän vaikutuksensa. Kun näitä kahta ainetta kuitenkin lisättiin yhdessä FCoV-infektoituneisiin soluihin, havaittiin synergistinen antiviraalinen vaikutus, joka määrittyi viruksen replikaation täydellisenä estymisenä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että GNA:n ja nelfinaviirin yhdistelmäkäytöllä on terapeuttista potentiaalia sellaisten kissojen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, joilla on varhain diagnosoitu FIP.

**Tulos**

Galanthus nivalis -agglutiniinin ja nelfinaviirin synergistinen antiviraalinen vaikutus kissan koronavirusta vastaan.

**Esimerkki 1.3765**

Esittelemme pitkälle integroidun mikrofluidisen sirun, jossa on DNA:n monistustoiminto. Integroidussa sirussa yhdistyvät jättiläismäinen sähköreologinen nesteen avulla toimiva mikrosekoitin ja mikropumppu sekä mikrolämmitinjoukko, jotka kaikki on muodostettu pehmeällä litografialla. Sisäiset toiminnalliset komponentit perustuvat polydimetyylisiloksaaniin ͑PDMS͒ ja hopea/hiilimusta-PDMS-komposiitteihin. Järjestelmän etuina ovat pieni koko ja korkea integrointiaste, korkea polymeraasiketjureaktiotehokkuus, digitaalinen ohjaus ja yksinkertainen valmistus alhaisin kustannuksin. Tämä integraatiomenetelmä on lupaava monenlaisille sovelluksille kemiallisessa synteesissä ja biologisessa sensuroinnissa/analysoinnissa, koska eri komponentteja voidaan yhdistää haluttujen toiminnallisuuksien kohdentamiseksi, ja erilaisten mikrosirujen joustavat mallit ovat helposti toteutettavissa pehmeän litografian avulla.

**Tulos**

Kaikki yhdessä -biomikrofluidisen sirun suunnittelu ja integrointi

**Esimerkki 1.3766**

Kognitiivinen toimintahäiriöoireyhtymä (Cognitive dysfunction syndrome, CDS) on poissuljettu diagnoosi, koska ei ole olemassa erityistä diagnostista testiä tai työkalua ja koska lääketieteelliset häiriöt voivat aiheuttaa samoja oireita. Eläinlääkärin on ensin todettava, että oireita esiintyy, kerättävä kattava anamneesi ja suoritettava sen jälkeen täydellinen lääkärintarkastus ja asiaankuuluvat diagnostiset testit, jotta voidaan sulkea pois oireiden lääketieteelliset syyt, mukaan lukien veri- ja virtsa-analyysit, röntgenkuvat ja diagnostiset kuvantamistutkimukset, kuten magneettikuvaus (MRI), jos se on aiheellista. On tärkeää muistaa, että iän lisääntyessä degeneratiiviset muutokset lisääntyvät ja johtavat uusiin käytösoireisiin, jotka on erotettava CDS:stä (Landsberg ja Denenberg 2009). Vasta kun nämä lääketieteelliset muutokset on havaittu, hoidettu ja valvottu, eläinlääkäri voi määrittää, mitkä oireet voivat johtua CDS:stä. Toisaalta iäkkäillä lemmikeillä lääketieteelliset ongelmat ja CDS voivat esiintyä samanaikaisesti. Tässä luvussa annamme eläinlääkärille luettelon CDS:n mahdollisista erotusdiagnooseista, mukaan lukien käyttäytymiseen liittyvät, lääketieteelliset ja neurologiset poikkeavuudet. Lisäksi pyrimme antamaan lukijalle selityksen siitä, miten ne voivat sekoittaa tai vaikeuttaa diagnoosia.

**Tulos**

2 Koirien ja kissojen kognitiivisen heikkenemisen ja dementian käyttäytymiseen liittyvät ja lääketieteelliset erotusdiagnoosit 2.1 CDS:n erotusdiagnostiikka 2.1.1 CDS:n käyttäytymiseen liittyvät erotusdiagnoosit koirissa ja kissoissa

**Esimerkki 1.3767**

Virukset ovat riippuvaisia isännistään elinkaarensa jokaisessa vaiheessa, ja siksi niiden on kommunikoitava niiden kanssa proteiini-proteiini-interaktioiden (PPI) kautta. Eri virusten kommunikaatiomekanismien tutkimiseksi asetamme raportoidut pareittaiset ihmisen ja viruksen väliset PPI:t päällekkäin ihmisen signaalireittien kanssa. NCI- ja Reactome-tietokannoista saaduista 671 reitistä 355:een kohdistuu mahdollisesti vähintään yksi virus. Suurin osa poluista on yhteydessä useampaan kuin yhteen virukseen. Löysimme todisteita, jotka tukevat hypoteesia, jonka mukaan virukset ovat usein vuorovaikutuksessa eri proteiinien kanssa riippuen kohteena olevasta reitistä. Polkuanalyysi osoittaa, että jotkin virusten kohteena olevat polut ovat yliedustettuina. Tilastollisesti merkitsevimpien polkujen yhdistetty verkko osoittaa useita keskeisesti sijaitsevia proteiineja, jotka ovat myös solmuproteiineja. Yleensä virukset kohdistuvat useammin keskushermostoproteiineihin. Lukuisat proteiinit virusten kohteena olevissa poluissa ovat tunnettuja lääkekohteita, mikä viittaa siihen, että niitä voitaisiin hyödyntää mahdollisina uusina lähestymistapoina useiden virusten vastaisissa hoidoissa.

**Tulos**

Virusten vuorovaikutus ihmisen signaalinsiirtoratojen kanssa NIH Public Access (julkinen pääsy)

**Esimerkki 1.3768**

Translaation aloituskohdan valinta useimmissa eukaryoottisissa mRNA:issa näyttää tapahtuvan skannausmekanismin avulla, jonka mukaan 5 0-pään läheisyydellä on hallitseva rooli aloituskodonin tunnistamisessa. Tämä "sijaintivaikutus" näkyy tapauksissa, joissa mutaatio luo AUG-kodonin normaalista aloituskohdasta ylävirtaan ja translaatio siirtyy ylävirtaan olevaan kohtaan. Sijaintivaikutus on ilmeinen myös tapauksissa, joissa hiljainen sisäinen AUG-kodoni aktivoituu, kun se siirretään lähemmäs 5 0-päätä. Kaksi mekanismia ensimmäisen AUG:n säännön välttämiseksi - initiaatio ja kontekstista riippuvainen vuotava skannaus - mahdollistavat joissakin mRNA:issa AUG-kodonien pääsyn alavirtaan. Vaikka nämä mekanismit eivät ole uusia, niiden käytöstä on saatu monia uusia esimerkkejä. Näiden pakoreittien kautta skannausmekanismi toimii jopa ääritapauksissa, kuten kasviviruksen mRNA:ssa, jossa translaatio käynnistyy kolmesta aloituskohdasta 900 nt:n matkalla. Tämä riippuu kuitenkin huolellisista rakenteellisista järjestelyistä, joita solujen mRNA:ssa on harvoin. Translaation käynnistymissääntöjen ymmärtäminen auttaa ymmärtämään ihmissairauksia, joissa kriittisen geenin ilmentymistä vähentävät mutaatiot, jotka lisäävät ylävirtaan AUG-kodoneja tai muuttavat AUG START-kodonin ympärillä olevaa kontekstia. Perinnöllisen trombosytemian tapauksessa ongelma on päinvastainen: translaation tehokkuutta lisäävät mutaatiot, jotka poistavat tai järjestävät uudelleen pienen ylävirran avoimen lukukehyksen trombopoietiini-mRNA:ssa, ja tästä johtuva sytokiinin ylituotanto aiheuttaa taudin. Tämä ja muut esimerkit tukevat ajatusta siitä, että 5 0 johtavat sekvenssit ovat joskus tarkoituksellisesti rakenteeltaan sellaisia, että ne rajoittavat skannausta, jotta estetään voimakkaiden säätelyproteiinien haitallinen ylituotanto. Kertynyt todistusaineisto paljastaa, miten skannausmekanismi sanelee eukaryoottisten solu- ja virusgeenien transkriptiomallin - joka pakottaa tuottamaan monokistronisia mRNA:ita - ja translaatiomallin. q Q

**Tulos**

Käännöksen käynnistämisen skannausmekanismin rajojen ylittäminen

**Esimerkki 1.3769**

Raportoimme hiljattain, että lihaksen nikotiini-asetyylikoliinireseptorin a-alayksikköä koodaavan CHRNA1:n introninen spleikkauskohdan mutaatio IVS3-8G>A häiritsee spleikkauksen repressorin, hnRNP H:n, sitoutumista. Tämä puolestaan johtaa siihen, että alempana oleva eksoni P3A sisältyy yksinomaan. P3A(1)-transkripti koodaa ei-toiminnallista a-alayksikköä, joka käsittää 50 prosenttia ihmisen normaalin luurankolihaksen transkripteistä, mutta sen toiminnallinen merkitys on edelleen määrittelemättä. Mahdollisen hoidon löytämiseksi seuloimme 960 bioaktiivisen kemiallisen yhdisteen off-label-vaikutuksia ja havaitsimme, että tanniinihappo parantaa IVS3-8G>A:n aiheuttamaa poikkeavaa splikointia, mutta ei muuta hnRNP H:n ilmentymistä. Havaitsimme, että polypyrimidiinikatkoja sitova proteiini (PTB) sitoutuu lähelle CHRNA1:n intronin 3 0 päätä, että PTB indusoi eksoni P3A:n skippauksen ja että parkkihappo lisää PTB:n ilmentymistä annoksesta riippuvaisesti. PTB:n promoottorialueen poistotutkimukset osoittivat, että tanniinihappoon reagoiva elementti on translaation aloituskohdan paikkojen 2232 ja 274 välissä. Nämä havainnot avaavat oven PTB:n yliekspressioon perustuvien uusien hoitomuotojen löytämiselle ja yliekspression mahdollisten haitallisten vaikutusten havaitsemiselle.

**Tulos**

Tanniinihappo helpottaa polypyrimidiinikatkoja sitovan proteiinin ilmentymistä ja lievittää CHRNA1:n eksoni P3A:n haitallista sisällyttämistä, joka johtuu hnRNP H:ta häiritsevästä mutaatiosta synnynnäisessä myasteenisessa oireyhtymässä.

**Esimerkki 1.3770**

ja Etelä-Korea (2015). Erityistä rokotetta MERS-tautia vastaan ei ole vielä raportoitu. Tarkoitus: Vastataksemme MERS-rokotteen kiireelliseen tarpeeseen olemme tässä tutkimuksessa suunnitelleet kaksi moniepitooppista rokotetta (MEV) MERS:ää vastaan käyttäen useita in silico -menetelmiä ja -työkaluja. Menetelmät: Molemmat moniepitooppiset rokotteet (MEV) koostuvat sytotoksisten T-lymfosyyttien (CTL) ja auttaja-T-lymfosyyttien (HTL) epitoopeista, jotka on seulottu MERS-CoV:n kolmestatoista eri proteiinista. Molemmat MEV:t sisältävät myös mahdollisia B-solujen lineaarisia epitooppialueita, B-solujen epäjatkuvia epitooppeja sekä interferoni-γ:tä indusoivia epitooppeja. Ihmisen β-defensiini-2:ta ja β-defensiini-3:a käytettiin adjuvantteina MEV:n immuunivasteen tehostamiseksi. MEV:ien suunnittelussa käytettiin lyhyitä peptidimolekyylilinkkereitä, joilla yhdistettiin seulotut potentiaalisimmat CTL-epitoopit, HTL-epitoopit ja adjuvantit. Molemmille MEV:ille luotiin tertiäärimallit, joita tarkennettiin ja tutkittiin edelleen niiden molekyylivuorovaikutuksen osalta tollin kaltaisen reseptorin 3 kanssa. Molempien MEV:ien cDNA:t luotiin ja analysoitiin in silico niiden ilmentymisen osalta nisäkässolulinjassa (ihminen). Tulokset: Seulotuilla CTL- ja HTL-epitoopeilla todettiin olevan suuri taipumus vakaaseen molekulaariseen vuorovaikutukseen HLA-alleelimolekyylien kanssa. CTL-epitoopeilla havaittiin myös olevan suotuisia molekyylivuorovaikutuksia antigeenin prosessointiin liittyvän siirtimen ontelossa. Valitut CTL- ja HTL-epitoopit kattavat yhdessä jopa 94,0 prosenttia maailman ihmispopulaatiosta. Sekä CTL:n että HTL:n MEV-molekyylimalleilla on osoitettu olevan vakaa sitoutumis- ja kompleksinmuodostustaipumus tollin kaltaisen reseptorin 3 kanssa. Molempien MEV:ien cDNA-analyysi on osoittanut korkean ekspressiotaipumuksen nisäkässolulinjassa (ihminen). Päätelmät: Monivaiheisen in silico -analyysin jälkeen molempien MEV:ien ennustetaan aiheuttavan humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen. Suunniteltujen MEV:ien epitooppien ennustetaan kattavan suuren ihmispopulaation maailmanlaajuisesti. Näin ollen molempia suunniteltuja MEV-molekyylejä voitaisiin kokeilla in vivo mahdollisina rokotekandidaatteina MERS:ää vastaan. lähetä käsikirjoituksesi | www.dovepress.com Dovepress Dovepress 2378 srivastava et al.

**Tulos**

Infektio ja lääkeresistenssi Dovepress Rakenteellinen perusta moniepitooppisen rokotteen kehittämiselle Lähi-idän hengitystieoireyhtymää vastaan in silico -lähestymistapaa käyttäen.

**Esimerkki 1.3771**

Virustaudit ovat yksi suurimmista haasteista merilohen (Salmo salar) kasvatuksessa. Norjan lohen vesiviljelyssä yleisimpiä virustauteja ovat Piscine orthoreovirus (PRV) -viruksen aiheuttama sydän- ja luustolihastulehdus (HSMI) ja Salmonid alphavirus (SAV) -viruksen aiheuttama haimatauti (PD). Sekä PRV että SAV kohdistuvat sydämeen ja luurankolihaksiin, mutta SAV kohdistuu lisäksi eksokriiniseen haimaan. PRV:tä ja SAV:tä esiintyy usein samoissa paikoissa ja samanaikaisia infektioita esiintyy, mutta tämän ristikkäisvaikutuksen vaikutusta taudin kehittymiseen ei ole tutkittu. Tässä kokeessa tutkittiin primaarisen PRV-infektion vaikutusta myöhempään SAV-infektioon. Atlantinlohet tartutettiin PRV:llä yhteiselossa, minkä jälkeen niihin lisättiin SAV:n irtoajakaloja 4 tai 10 viikkoa ensimmäisen PRV-tartunnan jälkeen. Taudin kehittymistä arvioitiin histopatologisen arvioinnin, viruksen RNA-tasojen seurannan ja isännän geeniekspressioanalyysin avulla. SAV:n RNA-tasojen ja PD-spesifisten histopatologisten muutosten havaittiin vähenevän merkittävästi yhteistartunnan saaneissa ryhmissä verrattuna kaloihin, jotka olivat saaneet pelkän SAV:n tartunnan. Histopatologisen kehityksen ja tautiin liittyvien geenien ilmentymisen välillä sydämessä havaittiin vahva korrelaatio. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että PRV-tartunnan saaneet lohet ovat vähemmän alttiita toissijaiselle SAV-tartunnalle ja PD:n kehittymiselle.

**Tulos**

Kokeellinen Piscine orthoreovirus -infektio välittää suojaa haimatautia vastaan merilohessa (Salmo salar).

**Esimerkki 1.3772**

Taustaa: Se koostuu sian viruksista, bakteriofageista, ohimenevästi kulkeutuneista kasviviruksista ja muista pienemmistä viruslajeista. Sen yleiseen koostumukseen vaikuttavista tekijöistä tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa analysoitiin probioottisen Enterococcus faecium (E. faecium) NCIMB 10415 -bakteerin vaikutusta sikojen ulosteen viromikoostumukseen sikojen ruokintakokeessa emakoilla ja niiden porsailla, jotka saivat joko probioottista bakteeria tai eivät. Tulokset: Ruokintakokeesta saaduista kahdeksasta yhdistetystä ulostenäytteestä valmistettiin DNA- ja RNA-viruspartikkeleita, joille tehtiin prosessin ohjaama seuraavan sukupolven sekvensointi, jonka tuloksena saatiin 390 650 sekvenssilukua. Keskimäärin 14 prosentissa lukemista havaittiin merkittäviä sekvenssi-identiteettejä tunnettujen virusten kanssa. Nisäkäsvirussekvenssien osuus oli suurin (55-77 %) nuorimpien porsaiden näytteissä ja pienin (8-10 %) emakoiden näytteissä. Sitä vastoin bakteriofagisekvenssien osuus kasvoi 22-44 prosentista nuorimmissa porsaissa noin 90 prosenttiin emakoissa. Vallitsevat nisäkäsvirukset poikkesivat huomattavasti toisistaan 12 päivän ikäisten porsaiden (kobuvirus), 54 päivän ikäisten porsaiden (boca-, dependo- ja sian ulosteeseen liittyvä pieni pyöreä DNA-virus [PigSCV]) ja emakoiden (PigSCV, sirkovirus ja sirkoviruksen kaltaiset virukset CB-A ja RW-A) välillä. Lisäksi Shannonin indeksi, joka kuvastaa näytteessä esiintyvien sekvenssien monimuotoisuutta, oli yleensä korkeampi emakoilla kuin porsailla. Probioottibakteerilla käsitellyn ryhmän ja kontrolliryhmän viromien välillä ei voitu havaita johdonmukaisia eroja viromikoostumuksessa. Päätelmät: Analyysi osoittaa, että sikojen ulosteen viromi on hyvin vaihteleva ja että sen yleinen koostumus riippuu pääasiassa sikojen iästä. Proboottisen E. faecium -bakteerin ruokinnan aiheuttamia muutoksia ei voitu osoittaa käytetyllä metagenomiikan menetelmällä.

**Tulos**

Sikojen ulosteen viromin yleinen koostumus riippuu iästä, mutta ei ruokinnasta probioottisella bakteerilla.

**Esimerkki 1.3773**

Vesikulovirukset pääsevät soluihin kalvofuusion kautta, jota ohjaa suuri, alhaisen ph:n aiheuttama konformaatiomuutos fuusioglykoproteiinissa (G), johon liittyy siirtyminen trimeerisestä esifuusiosta trimeeriseen postfuusiotilaan. G on luokan III fuusioglykoproteiinien malli, johon kuuluvat myös herpesvirusten (gB) ja bakulovirusten (gp64) fuusioglykoproteiinit. Luokan III fuusioproteiineissa yhdistyvät aiemmin luonnehdittujen luokan I ja II fuusioproteiinien ominaisuudet. Tässä katsauksessa esitellään ja käsitellään ensin tietoja, jotka osoittavat, että Vesiculovirus G:n rakenteellinen siirtymä tapahtuu monomeeristen välituotteiden kautta. Sitten keskitymme äskettäin määritettyyn Chandipura-viruksen G-ekodomeenin kiderakenteeseen, joka sisälsi kaksi glykoproteiinin monomeerista välikonformaatiota, mikä paljastaa proteiinin rakennemuutosten kronologisen järjestyksen ja tarjoaa yksityiskohtaisen reitin konformaatiomuutokselle, joka on yhdenmukainen elektronimikroskopiatietojen kanssa. Kiteessä välitilat liittyivät fuusioalueensa kautta antiparalleelisesti muodostaen molekyylien välisen β-levyn. Mutageneesi osoitti, että tämä rajapinta on toiminnallisesti merkityksellinen. Kaikki nämä rakenteelliset tiedot kyseenalaistavat nykyisen viruskalvofuusiolle ehdotetun mallin. Siksi pohdimme, onko tämä toimintatapa spesifinen Vesiculovirus G:lle, ja keskustelemme tiedoista, jotka osoittavat, että luokan II fuusioglykoproteiinit ovat monomeerisiä, kun ne ovat vuorovaikutuksessa kohdekalvon kanssa, mutta myös kiderakenteista, jotka viittaavat ei-trimeeristen välituotteiden olemassaoloon influenssan hemagglutiniinille, joka on luokan I fuusioproteiinien prototyyppi.

**Tulos**

Vesiculoviruksen glykoproteiinin muodostamat monomeeriset välituotteet sen alhaisen pH:n aiheuttaman rakennemuutoksen aikana.

**Esimerkki 1.3774**

Rokotuksilla on saavutettu huomattavaa menestystä lapsuusiän virustautien torjunnassa. Uusien infektioiden hallitsemiseksi rokotteita on kuitenkin annettava vanhemmille henkilöille, jotka, toisin kuin pikkulapset, ovat todennäköisesti saaneet aiemmin tartunnan tai rokotuksen samankaltaisia viruksia vastaan ja joilla on näin ollen ristireaktiivisia vasta-aineita rokotteita vastaan. On epäselvää, vaikuttavatko nämä ristiinreagoivat vasta-aineet elävien heikennettyjen rokotteiden tehoon ja miten ne vaikuttavat. Osoitamme avoimen satunnaistetun koeasetelman avulla, että henkilöt, joilla oli tietty risti reagoivien vasta-aineiden pitoisuus aiemmasta inaktivoidusta japanin enkefaliittirokotuksesta, lisäsivät keltakuumeen (YF) immunogeenisuutta YF-rokotuksen yhteydessä. Ristiinreaktiivisten vasta-aineiden titterien lisääntyminen pidensi YF-rokotteen viraemiaa, aiheutti voimakkaampia pro-inflammatorisia vasteita ja indusoi adheesiomolekyylejä, jotka kuuluvat aktivoivaan Fc-reseptorin signaalireittiin, nimittäin immunosemaforiineja, mikä helpottaa immuunisolujen vuorovaikutusta ja liikkumista. Tuloksemme osoittavat kliinisesti, että vasta-aineet voimistavat infektiota, ja viittaavat siihen, että rokotteen tehoa voitaisiin parantaa hyödyntämällä ristireaktiivisia vasta-aineita. Kliinisen tutkimuksen ominaisuudet. Tutkiaksemme, miten ristiinreagoivat vasta-aineet vaikuttavat elävään heikennettyyn rokotukseen, tutkimme avoimen

**Tulos**

Ristireagoivat vasta-aineet tehostavat elävän heikennetyn viruksen infektiota immunogeenisuuden lisäämiseksi.

**Esimerkki 1.3775**

Taustaa: Kansanterveystyötä haittaa kuitenkin se, että haavoittuvassa väestössä on vain vähän tietoa siihen liittyvistä tekijöistä. Tutkimuksemme tarkoituksena oli arvioida hammaskarieksen esiintyvyyttä ja tunnistaa keskeiset siihen liittyvät tekijät neljällä tärkeimmällä riskialueella, mukaan lukien sosioekonomiset tekijät, lasten suun terveyskäyttäytyminen ja -käytännöt, lasten ruokintakäytännöt ja ruokailutottumukset Saudi-Arabiassa asuvilla peruskoululaisilla. Tutkimukseen valittiin poikkileikkaustutkimusmenetelmällä 578 saudiarabialaista 6-8-vuotiasta ala-asteikäistä miespuolista lasta 12 ala-asteen koulusta viideltä eri alueelta Riadissa. Lapset seulottiin kliinisesti kariesvaurioiden havaitsemiseksi maitohampaissa Maailman terveysjärjestön kriteerien mukaisesti. Vanhemmilta kerättiin sosiaalisia ja yksilöllisiä tekijöitä koskevia tietoja strukturoidulla kyselylomakkeella. Hammaskarieksen syntyyn liittyvien tekijöiden kertoimet ja 95 prosentin luottamusvälit laskettiin logistisilla regressiomalleilla; avaintekijät tunnistettiin systemaattisella valintaprosessilla, jossa otettiin huomioon monikollineaarisuus ja harhan korjaus. Tulokset: Hammaskarieksen esiintyvyys oli yleistä lasten keskuudessa (83 %, 95 prosentin luottamusväli 79,7-86,0 %). Yksilölliset tekijät, kuten epäsäännöllinen harjaus, myöhäinen harjaustavan omaksuminen, hammaslääkärin puoleen kääntyminen oireenmukaista hoitoa varten, rintaruokinnan puute, nukkuminen pullo suussa, tapa napostella aterioiden välissä, hedelmien vähäinen kulutus sekä virvoitusjuomien ja maustetun maidon runsas käyttö, liittyivät pääasiassa lasten hammaskarieksen syntyyn sosioekonomisten tekijöiden sijaan (p < 0,05, korjattu R-neliö 80 %). Päätelmät: Hammaskaries oli yleinen koululaisilla, ja yksilölliset tekijät olivat pääasiassa yhteydessä tautiin.

**Tulos**

Hammaskarieksen esiintyvyys ja siihen liittyvät tekijät alakouluikäisten lasten keskuudessa: väestöpohjainen poikkileikkaustutkimus Riadissa, Saudi-Arabiassa.

**Esimerkki 1.3776**

Naudan coronavirus (BCoV) on tunnetusti vakavan vastasyntyneiden vasikoiden ripulin aiheuttaja, jolla on kielteinen vaikutus eläinten hyvinvointiin ja joka aiheuttaa taloudellisia tappioita karjankasvatusalalle. Nautakarjantuotanto on yksi Uruguayn tärkeimmistä talouden aloista. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää BCoV-infektioiden esiintymistiheys ja niiden geneettinen monimuotoisuus uruguaylaisissa vasikoissa sekä kuvata viruksen kehityshistoriaa Etelä-Amerikassa. BCoV:n kokonaismäärät Uruguayssa olivat 7,8 prosenttia (64/824): 7,7 % (60/782) lypsykarjassa ja 9,5 % (4/42) lihakarjassa. BCoV:n havaitsemisaste kuolleista vasikoista otetuissa näytteissä oli 10,0 % (6/60) ja elävistä vasikoista otetuissa näytteissä 7,6 % (58/763). Mielenkiintoista oli, että BCoV:n havaitseminen oli harvinaisempaa vasikoilla, jotka olivat syntyneet rokotetuille emoille (3,3 %, 8/240), kuin vasikoilla, jotka olivat syntyneet rokottamattomille emoille (12,2 %, 32/263) (OR: 4,02, 95 %:n keskiarvo: 1,81-8,90; p = 0,00026). BCoV:n havaitsemistiheys oli suurempi kylmempinä kuukausina (11,8 %, 44/373) kuin lämpiminä kuukausina (1,5 %, 3/206) (OR: 9,05, 95 %CI: 2,77-29,53, p = 0,000013). Uruguayn kannat ryhmittyivät kahteen eri sukulinjaan: toinen argentiinalaisten kantojen ja toinen brasilialaisten kantojen kanssa. Molempien BCoV-linjojen arvioitiin tulleen Uruguayhin vuonna 2013: toinen niistä Brasiliasta (95 %HPD-väli: 2011 ja toinen Argentiinasta (95 %HPD-väli: 2010-2014). Linjat erosivat toisistaan neljällä aminohappomuutoksella, ja molemmat poikkesivat Mebus-viitekannasta. Seurantaa olisi jatkettava mahdollisten uusien kantojen havaitsemiseksi, jotka voivat poiketa antigeenitasolla selvästi rokotekannoista.

**Tulos**

Nautaeläinten koronavirus Uruguayssa: geneettinen monimuotoisuus, riskitekijät ja rajat ylittävä kulkeutuminen naapurimaista.

**Esimerkki 1.3777**

Tyypin I interferoneilla (IFN-α/β) on keskeinen rooli viruksen vastaisessa puolustuksessa, ja sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) tiedetään alentavan IFN-vasteen säätelyä viruksen saastuttamissa soluissa ja sioissa. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että PRRSV:n nsp11:n yliekspressio aiheutti IFN-tuotannon voimakkaan tukahduttamisen. Nsp11 tukahdutti sekä IRF3- että NF-κB-aktiviteetteja, kun niitä stimuloitiin dsRNA-analogilla ja TNF-α:lla. Tämä tukahduttaminen oli RLR-riippuvainen, sillä kahden RLR-välitteisen reitin kriittisen tekijän, MAVS:n ja RIG-I:n, transkriptien ja proteiinien havaittiin molemmat vähenevän yliekspressoidun nsp11:n läsnä ollessa. Koska nsp11 on endoribonukleaasi (EndoU), rakenteen ja funktion välistä suhdetta tutkittiin käyttämällä sarjaa nsp11 EndoU-mutanttiplasmideja. EndoU:n aktiivisuutta heikentävät mutantit eivät tukahduttaneet IFN:ää ja johtivat MAVS:n normaaliin ilmentymiseen. Tämän jälkeen PRRSV:n infektiivisiin cDNA-klooneihin lisättiin seitsemän yksittäistä aminohapposubstituutiota (4 osa-alueella A ja 3 osa-alueella B) sekä yksi insertio (frame-shift nsp11:ssä) nsp11-mutantti-virusten tuottamiseksi. Valitettavasti kaikki EndoU knock-out nsp11-mutantti-virukset osoittautuivat replikaatioviruksiksi, eikä jälkeläisiä saatu aikaan. Kolme mutaatiota EndoU:n A-alialueella ilmentivät N- ja nsp2/3-proteiineja, mutta niiden infektiivisyys väheni kahden passage-käytön jälkeen. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että PRRSV:n nsp11-endoribonukleaasiaktiivisuus on kriittinen sekä viruksen replikaatiolle että IFN-antagonismille. Vielä tärkeämpää on, että nsp11:n endoribonukleaasiaktiivisuus osoittaa substraattispesifisyyttä MAVS:ää ja RIG-I:tä (transkriptejä ja proteiineja) kohtaan p65:n ja IRF3:n sijaan geenitransfektion ja yliekspression yhteydessä. Tämä on todennäköisesti mekanismi, jolla nsp11 tukahduttaa tyypin I IFN-tuotantoa.

**Tulos**

Yksi tyypin I interferonin tuotantoa estävistä mekanismeista.

**Esimerkki 1.3778**

Tutkimme monoklonaalisten B-solujen kykyä palauttaa primaariset ja sekundaariset T-soluista riippuvaiset vasta-ainevasteet adoptiivisissa immuunipuutteisissa isännissä. Priming aiheutti B-solujen aktivoitumisen ja laajenemisen, AID-ekspression, vasta-ainetuotannon ja IgM + IgG- ja IgM -IgG + antigeenin kokeneiden B-solujen osajoukkojen muodostumisen, jotka säilyivät lymfopeenisessä ympäristössä solujen jakautumisen kautta. Sekundaarisiirron ja -palautuksen yhteydessä IgM -IgG + -solut vastasivat tuottamalla antigeenispesifistä IgG:tä, kun taas IgM + -muistisolut erittivät pääasiassa IgM:ää ja vain vähän IgG:tä, mutta synnyttivät uusia B-soluja, jotka ilmentävät itukeskuksen merkkiaineita. Muistivasteet olivat tehokkaampia, jos antigeenivahvistus viivästyi, mikä viittaa siihen, että tarvitaan sopeutumisjakso, ennen kuin siirretyt solut pystyvät vastaamaan. Kaiken kaikkiaan nämä havainnot osoittavat, että toimivan ja täydellisen muistipoolin palauttaminen edellyttää kaikkien eri antigeenikokemusta omaavien B-solujen alaryhmien siirtoa. Havaitsimme myös, että muistin B-solupoolin koko ei riippunut vastanneiden naivien B-solujen määrästä, mikä viittaa naivien ja muistin B-solujen itsenäiseen homeostaattiseen kontrolliin. Luomalla vakaan muistin B-solupoolin immuunipuutteisissa isännissä käyttämällä monoklonaalista korkean affiniteetin B-solupopulaatiota osoitamme adoptiivisen B-soluimmunoterapian potentiaalisen arvon.

**Tulos**

Adoptiivisesta T-soluista riippuvaisen muistin B-solupoolin säätely ja ylläpito

**Esimerkki 1.3779**

Taustaa: Listeria monocytogenes -infektiota vastaan. Menetelmä/päälöydökset: Autofagian (atg5 2/2 ) puute primaariviljellyissä luuytimestä peräisin olevissa makrofageissa (BMDM), joissa on puute autofagiasta (atg5 2/2 ), ei kuitenkaan ole mitattavissa olevaa roolia vacuolar escape ja solunsisäisessä kasvussa. Esitämme kuitenkin todisteita siitä, että kolesterolista riippuvaisen sytolysiinin listeriolysiini O:n (LLO) huokostenmuodostusaktiivisuus voi indusoida autofagiaa L. monocytogenes -bakteerin aiheuttaman infektion jälkeen. BMDM:n infektio L. monocytogenes -bakteerilla indusoi mikrotubulukseen assosioituneen proteiinin kevytketju 3:n (LC3) lipidoitumista, mikä on yhdenmukaista autofagian aktivoitumisen kanssa, kun taas mutantti, josta puuttuu LLO, ei. LC3-GFP:tä ilmentävien BMDM:ien infektio osoitti, että villityyppinen L. monocytogenes kapseloitui LC3-GFP:n avulla, mikä on yhdenmukaista autofagian aktivoitumisen kanssa, kun taas mutantti, josta puuttuu LLO, ei. Bacillus subtilis, joka ilmentää joko LLO:ta tai siihen liittyvää sytolysiiniä, perfringolysiini O:ta (PFO), indusoi LC3-kolokalisaatiota ja LC3-lipidointia. Lisäksi LLO:ta sisältävät liposomit rekrytoivat myös LC3-GFP:tä, mikä osoittaa, että LLO riitti indusoimaan kohdennettua autofagiaa ilman infektiota. Autofagian rooli vaikutti vaihtelevasti riippuen tutkittavasta solutyypistä. Hiiren alkion atg5 2/2 -fibroblasteissa L. monocytogenes -bakteerilla oli primaarinen tyhjiöpako. Bakteerit kuitenkin pakenivat ja kasvoivat normaalisti atg5 2/2 BMDM:ssä. Päätelmät/merkitys: Ehdotamme, että kalvovaurio, kuten LLO:n aiheuttama, laukaisee bakteereille suunnatun autofagian, vaikka autofagia ei vaikuta villityyppisten solunsisäisten L. monocytogenes -bakteerien kohtaloon primaarisissa BMDM:issä.

**Tulos**

Listeriolysiini O on välttämätön ja riittävä autofagian indusoimiseksi Listeria monocytogenes -infektion aikana.

**Esimerkki 1.3780**

Kun tilastollisia analyysejä raportoidaan, varmista, että seuraavat kohdat ovat asiaankuuluvassa paikassa (esim. kuvien selityksessä, taulukoiden selityksessä, päätekstissä tai Menetelmät-osiossa). Tarkka otoskoko (n) kullekin koeryhmälle/olosuhteelle erillisenä lukuna ja mittayksikkönä Ilmoitus siitä, otettiinko mittaukset erillisistä näytteistä vai mitattiinko sama näyte toistuvasti Käytetyt tilastolliset testit JA tieto siitä, ovatko ne yksi- vai kaksipuolisia Ainoastaan yleiset testit tulisi kuvata vain nimeltä; monimutkaisemmat tekniikat on kuvattava Menetelmät-osiossa. Kuvaus kaikista testatuista kovariaateista Kuvaus kaikista oletuksista tai korjauksista, kuten normaalisuustesteistä ja moninkertaisten vertailujen mukauttamisesta Täydellinen kuvaus tilastoista, mukaan lukien keskitendenssi (esim. keskiarvot) tai muut perusestimaatit (esim. regressiokerroin) JA vaihtelu (esim. keskiarvot).esim. keskihajonta) tai siihen liittyvät epävarmuuden estimaatit (esim. luottamusvälit) Nollahypoteesin testauksen osalta testitilasto (esim. F, t, r) ja luottamusvälit, vaikutusten koot, vapausasteet ja P-arvo merkitään P-arvot täsmällisinä arvoina aina kun se on tarkoituksenmukaista. Bayesian analyysin osalta tiedot prioreiden valinnasta ja Markovin ketjun Monte Carlo -asetuksista Hierarkkisten ja monimutkaisten mallien osalta sopivan tason määrittäminen testejä varten ja tulosten täydellinen raportointi Arvioidut vaikutusten koot (esim. Cohenin d, Pearsonin r) ja niiden laskentatapa Selkeästi määritellyt virhepalkit Ilmoitetaan selvästi, mitä virhepalkit edustavat (esim. SD, SE, CI).

**Tulos**

Vastaava(t) kirjoittaja(t): Tilastolliset parametrit

**Esimerkki 1.3781**

DC:n roolia synnynnäisten CD11b + Ly-6C hi -monosyyttien toimintojen säätelyssä neuroinflammaation aikana ei ole vielä tutkittu. Käyttämällä CD11c hi PDCA-1 int/lo DC:iden selektiivistä ablaatiota ilman, että CD11c int PDCA-1 hi plasmasytoidisten DC:iden määrä muuttuu, havaitsimme, että CD11c hi DC:t ovat välttämättömiä neurotrooppisen japanilaisen enkefaliittiviruksen aiheuttaman neuroinflammaation hallitsemisessa CD11b + Ly-6C hi -monosyyttien varhaisen ja lisääntyneen infiltraation ja CC-kemokiinien korkeamman ilmentymisen kautta. Mielenkiintoisempaa on, että selektiivinen CD11c hi DC-ablaatio aiheutti infiltroituneiden CD11b + Ly-6C hi -monosyyttien muuttuneen erilaistumisen ja toiminnan CNS:ssä Flt3-L:n ja GM-CSF:n kautta, mikä liittyi läheisesti vakavasti lisääntyneeseen neuroinflammatioon. Lisäksi CD11b + Ly-6C hi -monosyyteillä, jotka syntyivät CD11c hi DC-abloituneessa ympäristössä, oli pikemminkin haitallinen kuin suojaava rooli neuroinflammaation aikana, ja ne rekrytoitiin nopeammin tulehtuneeseen CNS:ään CCR2:sta riippuen, mikä pahensi neuroinflammaatiota lisääntyneen viruksen tarjonnan kautta periferiasta. Näin ollen tietomme osoittavat, että CD11c hi DC:t tarjoavat kriittisen ja odottamattoman roolin immuuniprivilegoituneen CNS:n säilyttämisessä tappavassa neuroinflammaatiossa säätelemällä CD11b + Ly-6C hi -monosyyttien erilaistumista, toimintaa ja liikkumista.

**Tulos**

CD11c hi-dendriittisolut säätelevät Ly-6C hi-monosyyttien erilaistumista ja säilyttävät immuuniprivilegioidun keskushermoston tappavassa neuroinflammaatiossa OPEN

**Esimerkki 1.3782**

Kattotuulettimen kierrosluvun nostaminen alhaisimmasta 61 kierrosta minuutissa, jolloin ilmavirta oli 0,77 m 3 /s, korkeimpaan 176 kierrokseen minuutissa, jolloin ilmavirta oli 2,5 m 3 /s, tai tuulettimen puhaltaminen joko ylös- tai alaspäin ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi ylähuoneen ultraviolettibakteerisäteilytyksen (UVGI) tehoon. Tämä tulos viittaa siihen, että kattotuulettimen aiheuttama ilmankierto oli riittävä ja että sen lisääminen ei parantaisi tehoa. Ylemmän huoneen UVGI-säteilyä koskevia kokeellisia tutkimuksia, joissa tuulettimia käytettiin ilman sekoittamiseen, on julkaistu lukuisia. Yhdessäkään tutkimuksessa ei kuitenkaan ole määritetty puhaltimien tuottamaa ilmavirtausta tai kuvattu testejä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta tuloksia olisi voitu verrata laskennallisen nestedynamiikan (CFD) avulla tehtyihin ennusteisiin. Tässä työssä annetaan tarvittavat tiedot. CFD:ssä tarvittavien tavanomaisten reunaehtojen lisäksi teimme kokeellisia mittauksia UV-alttiudesta mikro-organismeille, joita käytettiin UVGI-testeissä ylemmässä huoneessa. Mycobacterium parafortuitum- ja Bacillus atrophaeus -itiöiden UV-herkkyydet olivat 0,074 ja 0,018 m 2 /J. Aiemmassa julkaisussa raportoimme fluenssinopeuden alueellisesta jakautumisesta, jota tarvitaan myös tehon ennustamiseen CFD:n avulla. Osana II kutsutussa liitännäisjulkaisussa ennustettiin ylähuoneen UVGI-tehokkuus sekä Eulerin että Lagrange CFD:llä ja verrattiin sitä tämän tutkimuksen kokeellisiin tuloksiin.

**Tulos**

Kattotuulettimen nopeuden ja suunnan vaikutus ylähuoneen ultraviolettibakteerisäteilyn tehokkuuteen: Kokeellinen

**Esimerkki 1.3783**

sanamäärä: 359 20 Tekstin sanamäärä: 4423 21 22 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty. ABSTRACT 23 Koronaviruksen (CoV) ei-rakenteellisen proteiinin 14 (nsp14-ExoN) 24 3¢-5¢ eksoribonukleaasi välittää RNA:n oikolukua genomin replikaation aikana. ExoN:n katalyyttiset jäännökset on järjestetty kolmeen 25 motiiviin: I (DE), II (E), III (D). Motiivin I jäännösten (AA-E-D, neljä 26 nukleotidisubstituutiota) alaniinisubstituutio hiiren hepatiittiviruksessa (MHV) ja SARS-CoV:ssä tuottaa elinkelpoisia mutaatioita, joilla on heikentynyt replikaatio- ja kuntotaso, lisääntynyt mutaatiomäärä ja heikentynyt virulenssi in vivo. 28 Näistä haitoista huolimatta MHV- ja SARS-CoV:n ExoN-motiivin I AA-mutantit (ExoN-AA) eivät ole 29 palautuneet motiivin I kohdalla erilaisissa in vitro- ja in vivo -ympäristöissä, mikä viittaa siihen, että syvälliset 30 fitness-esteet estävät motiivin I palautumisen. Tämän hypoteesin testaamiseksi muokkasimme MHV-ExoN-AA:ta 31 1, 2 tai 3 nukleotidimutaatiolla pitkin geneettisiä reittejä AA:sta-DE:ksi kääntymiselle. Osoitamme 32 että muunnetut välivaiheen revertantit olivat elinkelpoisia, mutta niiden replikaatio- tai 33 kilpailukyky ei lisääntynyt MHV-ExoN-AA:han verrattuna. Sitä vastoin MHV-ExoN-34 AA:n matalassa läpiviennissä (P10) replikaatio ja kilpailukykyinen kunto kasvoivat ilman ExoN-AA:n reversiota. 35 Lopuksi ExoN-AA:n suunniteltu kääntäminen ExoN-DE:ksi ExoN-AA:n läpikulun-36 adaptiivisten mutaatioiden läsnä ollessa johti merkittävään kuntotappioon. Nämä tulokset osoittavat, että vaikka 37 palautuminen on mahdollista, ainakin yksi vaihtoehtoinen sopeutumisreitti on nopeammin edullinen kuin 38 välivaiheen palautumat ja voi muuttaa geneettistä taustaa siten, että palautuminen on haitallinen 39 kunnon kannalta. Tuloksemme tarjoavat evolutiivisen perustelun ExoN-AA:n palautumisen puuttumiselle, valaisevat 40 mahdollisia moniproteiinisia replikaasien vuorovaikutuksia ja yhteisevoluutiota ja tukevat tulevia tutkimuksia, joiden tavoitteena on 41 vakauttaa heikentyneitä CoV:n ExoN-AA-mutaatioita. 42 43 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty. Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. . https://doi.org/10.1101/618249 doi: bioRxiv preprint Koronavirukset koodaavat eksoribonukleaasia (ExoN), joka on tärkeä viruksen replikaatiolle, kunnolle, 45 ja virulenssille, mutta koronavirukset, joissa on viallinen ExoN (ExoN-AA), eivät ole palautuneet 46 erilaisissa koeolosuhteissa. Tässä tutkimuksessa tunnistimme useita esteitä MHV-ExoN-47 AA:n palautumiselle. Osoitamme, että ExoN-AA-reversio on mahdollinen mutta evolutiivisesti epäedullinen. 48 Sen sijaan kompensoivia mutaatioita ExoN-AA-motiivin I ulkopuolella on helpommin saavutettavissa ja hyödyllisempiä 49 kuin osittainen palautuminen. Osoitamme myös, että replikaasiproteiinien yhteisevoluutio pitkäaikaisen 50 kulkeutumisen aikana kompensoi osittain ExoN-AA-motiivi I:n, mutta tekee viruksen epäsuotuisaksi 51 palautuneelle ExoN:lle. Tuloksemme paljastavat ExoN-52 inaktivoivien mutaatioiden geneettisen vakauden evolutiivisen perustan, valaisevat monimutkaisia toiminnallisia ja evolutiivisia suhteita 53 koronaviruksen replikaasiproteiinien välillä ja tunnistavat mahdollisia mekanismeja ExoN-AA 54 koronaviruksen mutaatioiden vakauttamiseksi. 55 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Kuntoesteet rajoittavat oikolukupuutteisen koronaviruksen palautumista 1 2

**Esimerkki 1.3784**

Sonogashiran ristikytkentäreaktiolla syntetisoitiin sarja uusia C-5-alkinyylipyrimidiininukleosidianalogeja (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14), joissa sokeriosa oli korvattu konformaatioltaan rajoittuneella Z- ja E-2-butenyyli-välirakenteella ftalimido- ja pyrimidiinirenkaan välillä. Uusien yhdisteiden sytostaattisen aktiivisuuden arviointi osoitti, että E-isomeereillä oli yleisesti ottaen parempi sytostaattinen aktiivisuus kuin vastaavilla Z-isomeereillä. E-isomeerillä 14 oli paras sytostaattinen vaikutus kaikkiin arvioituihin pahanlaatuisiin solulinjoihin, erityisesti hepatosellulaariseen karsinoomaan (Hep G2, IC 50 = 4,3 lM). Tämä yhdiste oli kuitenkin sytotoksinen myös ihmisen normaaleille fibroblasteille (WI 38). Sen Z-isomeeri 7 osoitti erittäin spesifistä antiproliferatiivista aktiivisuutta Hep G2:ta vastaan (IC 50 = 18 lM), mutta ei sytotoksisuutta WI 38:lle. Lisäksi yhdisteet 3, 4 ja 14 osoittivat jonkin verran marginaalista inhiboivaa aktiivisuutta HIV-1:tä ja HIV-2:ta vastaan.

**Tulos**

Uusien tyydyttymättömien asyklisten C-5-pyrimidiininukleosidianalogien synteesi, sytostaattinen ja HIV:n vastainen arviointi

**Esimerkki 1.3785**

Tarve suojella kansanterveyttä nykyisen COVID-19-pandemian aikana on edellyttänyt konferenssien peruuttamista ennennäkemättömän laajassa mittakaavassa. Kun tiedeyhteisö sopeutuu uusiin työolosuhteisiin, on tärkeää tunnustaa, että jotkin toimemme voivat vaikuttaa suhteettomasti uransa alkuvaiheessa oleviin tutkijoihin ja tutkijoihin, jotka tulevat maista, joissa tutkimusrahoitus on rajallista. Kehotamme kaikkia konferenssien järjestäjiä, rahoittajia ja laitoksia, jotka pystyvät siihen, pohtimaan, miten ne voivat lieventää konferenssien ja matkojen peruuntumisten tahattomia seurauksia, ja annamme seitsemän suositusta siitä, miten tämä voitaisiin toteuttaa. Ehdotetut ratkaisut voivat myös tarjota pitkän aikavälin etuja niille, jotka eivät tavallisesti voi osallistua konferensseihin, ja siten johtaa tasa-arvoisempaan tulevaisuuteen tutkijasukupolville.

**Tulos**

Konferenssien ja matkojen peruuntumisten vaikutusten lieventäminen tutkijoiden tulevaisuuteen.

**Esimerkki 1.3786**

Infektioiden ehkäisy on edelleen suuri haaste ensihoidossa. Akuutisti sairaat ja loukkaantuneet potilaat, jotka hakeutuvat päivystyspoliklinikalle arvioitaviksi ja hoidettaviksi, voivat levittää tartuntatauteja terveydenhuoltohenkilökuntaan ja muihin potilaisiin, ja lisäksi he ovat alttiita saamaan uusia infektioita, jotka liittyvät heidän saamaansa hoitoon. Tässä artikkelissa arvioidaan näitä riskejä ja tarkastellaan olemassa olevaa kirjallisuutta infektioiden ehkäisykäytännöistä päivystyspoliklinikalla, jotka vaihtelevat käsihygieniasta, tavanomaisista ja siirtoon perustuvista varotoimista, terveydenhuoltohenkilöstön rokotuksista ja ympäristön valvonnasta strategioihin, joilla ehkäistään hoitoon liittyviä infektioita. Lopuksi tarkastellaan, mitä voidaan tehdä infektioiden ehkäisyn optimoimiseksi päivystyspoliklinikalla, ja yksilöidään tietämyksen puutteet, joiden osalta tarvitaan lisätutkimuksia. Näyttöön perustuvien käytäntöjen menestyksekäs täytäntöönpano yhdistettynä uusien lähestymistapojen ja tekniikoiden innovointiin, jotka on räätälöity erityisesti päivystyspoliklinikan monimutkaiseen ja dynaamiseen ympäristöön, ovat avainasemassa infektioiden ehkäisyn ja potilasturvallisuuden standardien nostamisessa ensihoidossa.

**Tulos**

Infektioiden ehkäisy hätätilanteen osastolla

**Esimerkki 1.3787**

Taustaa: RSV-infektio on toiseksi tärkein kuolinsyy ensimmäisen elinvuoden aikana, ja varhaiset RSV-infektiot ovat yhteydessä astman kehittymiseen. Imetyksen ja seerumin IgG:n on osoitettu suojaavan RSV-infektiolta. Monet imeväisikäiset ovat kuitenkin riippuvaisia naudanmaitopohjaisesta ravinnosta, josta puuttuu tällä hetkellä ehjiä immunoglobuliineja. Tavoite: Tutkia, voiko naudanmaidosta puhdistettu IgG (bIgG) moduloida immuunivastetta ihmisen RSV:tä vastaan. Menetelmät: Levyille päällystettiin bIgG:tä tai hRSV:tä, jotta voitiin arvioida bIgG:n annosriippuvaista sitoutumista ihmisen Fcc-reseptoreihin (FccR) tai bIgG:n välittämää myeloidisolujen sitoutumista hRSV:hen. S. Epidermidis- ja RSV-viruksia käytettiin testaamaan bIgG:n välittämää patogeenien sitoutumista ja sisäistämistä myeloidisoluissa. Lopuksi arvioitiin bIgG:n kykyä neutraloida hRSV:n aiheuttama HEp2-solujen infektio. Tulokset: bIgG tunnisti ihmisen RSV:n, influenssahemagglutiniinin ja Haemophilus influenza -bakteerin. bIgG sitoutui neutrofiilien, monosyyttien ja makrofagien FccRII:ään mutta ei FccRI:hen ja FccRIII:een, ja se pystyi sitoutumaan samanaikaisesti hRSV:hen ja ihmisen FccRII:ään neutrofiileissä. Lisäksi ihmisen neutrofiilit ja dendriittiset solut sisäistivät bIgG:llä opsonoituja patogeenejä. Lopuksi bIgG pystyi estämään hRSV:n aiheuttaman HEp2-solujen infektion. Tässä esitetyt tiedot osoittavat, että bIgG sitoutuu hRSV:hen ja muihin ihmisen hengitystiepatogeeneihin ja saa aikaan efektoritoimintoja sitoutumalla ihmisen FccRII:ään fagosyyteissä. Näin ollen naudan IgG voi edistää immuunisuojaa RSV:tä vastaan.

**Tulos**

Naudanmaidosta peräisin olevan ihmisen RSV-spesifisen IgG:n spesifisyys ja efektoritoiminnot.

**Esimerkki 1.3788**

Porcine deltacoronavirus (PDCoV) on sian kehittyvä koronavirus, joka aiheuttaa ripulia porsaille. Sen jälkeen, kun PDCoV:n ensimmäinen taudinpurkaus ilmeni Yhdysvalloissa vuonna 2014, tätä uutta sikojen koronavirusta on havaittu Etelä-Koreassa, Kanadassa, Meksikossa, Thaimaassa ja Kiinassa. Tässä tutkimuksessa kiinalainen PDCoV-kanta, jonka nimi on CHN-HN-2014, eristettiin Henanin maakunnassa Kiinassa sijaitsevan sikatilan porsaista, joilla oli vakava ripuli, ja sitä tutkittiin spesifisellä immunofluoresenssimäärityksellä ja elektronimikroskopialla. Genomianalyysi osoitti, että CHN-HN-2014:llä on 91,6-99,4 prosentin nukleotidi-identiteetti muiden tunnettujen PDCoV-kantojen kanssa. CHN-HN-2014:n patogeenisuutta tutkittiin edelleen 5 päivän ja 21 päivän ikäisillä porsailla. Molemmille porsaille kehittyi selviä kliinisiä oireita, kuten oksentelua, ruokahaluttomuutta, velttoutta ja vakavaa ripulia, 2 päivää inokulaation jälkeen (DPI), ja ripuli jatkui noin 5-6 päivää. Viruksen irtoamista havaittiin peräsuolen pyyhkäisynäytteissä 14 DPI:een asti 5 päivän ikäisillä sioilla ja 18 DPI:een asti 21 päivän ikäisillä sioilla. Ruumiinavauksessa 4 DPI:n kohdalla havaittiin makroskooppisia ja mikroskooppisia vaurioita, ja virusantigeeni havaittiin ohutsuolessa immunohistokemiallisella värjäyksellä. Nämä tiedot osoittavat, että kiinalaisella PDCoV-kannalla CHN-HN-2014 on suuri nukleotidi-identiteetti aiemmin raportoitujen PDCoV-kantojen kanssa ja että se on patogeeninen 5 päivän ja 21 päivän ikäisillä porsailla.

**Tulos**

Kiinalaisen sian deltacoronavirus-kannan CHN-HN-2014 eristäminen, genominen karakterisointi ja patogeenisuus.

**Esimerkki 1.3789**

Proteiini-proteiini-interaktioiden (PPI) rakenteeseen perustuva stabilointi on lupaava strategia lääkkeiden löytämiseksi. Tässä lähestymistavassa on kuitenkin keskitytty pääasiassa natiivien PPI-interaktioiden vakauttamiseen, ja muita kuin natiivisia PPI-interaktioita on käsitelty vain vähän. Tässä tutkimuksessa tunnistimme ei-natiivisen vuorovaikutusrajapinnan MERS-CoV:n nukleokapsidiproteiinin N-terminaalisen domeenin (MERS-CoV N-NTD) kolmiulotteisesta dimeerirakenteesta. Rajapinta muodosti konservoidun hydrofobisen onkalon, joka soveltuu kohdennettuun lääkeseulontaan. Ottaen huomioon hydrofobisen komplementaarisuuden virtuaalisessa seulontavaiheessa tunnistimme 5benzyloxygramiinin uudeksi N-proteiinin PPI-ortosteriseksi stabilisaattoriksi, jolla on sekä viruslääkkeitä että N-NTD-proteiinia stabiloivia vaikutuksia. Röntgenkristallografia ja pienen kulman röntgensäteiden sironta osoittivat, että 5-benzyloxygramiini stabiloi N-NTD-dimeerejä samanaikaisten hydrofobisten vuorovaikutusten kautta molempien kumppaneiden kanssa, mikä johtaa epänormaaliin N-proteiinin oligomerisaatioon, joka vahvistettiin edelleen solussa. Tätä ainutlaatuista lähestymistapaa, joka perustuu N-proteiinin ei-natiivisten PPI:iden tunnistamiseen ja vakauttamiseen, voitaisiin soveltaa CoV-tauteja vastaan suunnattuun lääkekehitykseen.

**Tulos**

Koronaviruksen nukleokapsiidiproteiinien ei-natiivien proteiini-proteiini-interaktioiden rakenteeseen perustuva stabilointi viruslääkkeiden suunnittelussa.

**Esimerkki 1.3790**

Taustaa: Hengitystieinfektiot ovat ihmisten yleisimpiä infektioita. Hengitystievirusten esiintyvyys aikuisilla on suurelta osin aliarvioitu, ja asiaankuuluvat tiedot koskevat lähinnä imeväisiä ja lapsia. Tavoitteet: Arvioida hengitystievirusten esiintyvyyttä Italiassa sairaalahoitoon joutuneilla aikuisilla. Tutkimusasetelma: Huhtikuun 2004 ja toukokuun 2005 välisenä aikana kerättiin ennakoivasti 510 peräkkäistä alempien hengitysteiden näytettä. Näytteet arvioitiin molekyylipaneelilla, jolla havaittiin 12 hengitystievirusta. Tulokset: Kaksisataa viisitoista näytettä oli positiivinen vähintään yhden viruksen patogeenin suhteen, ja näytteiden kokonaisprevalenssi oli 42,2 %. Ihmisen rinovirukset (HRV) olivat yleisimmin havaitut virukset (32,9 %), ja seuraavaksi yleisin virus oli influenssavirus (FLU)-A (9,0 %); muiden virusten osuus oli 2 % tai vähemmän. Useita taudinaiheuttajia havaittiin 29 potilaan 30 näytteessä, joten samanaikaisen tartunnan osuus oli 6,7 %. Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että sairaalahoitoon joutuneiden aikuisten alempien hengitysteiden näytteissä esiintyy runsaasti viruksia, pääasiassa HRV:tä ja FLU-A:ta. Alhaisella taajuudella havaittujen virusten roolia ei ole mahdollista määrittää, mutta havaintojemme perusteella niitä on pidettävä alempien hengitysteiden infektioiden mahdollisina aiheuttajina tai esiasteina.

**Tulos**

Hengitystievirusten havaitsemistiheys sairaalahoitoon joutuneiden aikuisten alemmissa hengitysteissä

**Esimerkki 1.3791**

RNA-virusgenomien pienen koon (2-32 kb) on katsottu johtuvan suurista mutaatiomääristä replikaation aikana, jonka uskotaan olevan ilman tarkistuslukua. Tätä paradigmaa ollaan parhaillaan tarkistamassa, koska nidoviruksista on löydetty 39-59 eksoribonukleaasi (ExoN). Nidovirukset ovat monofyleettinen ryhmä positiivisjuosteisia RNA-viruksia, joilla on konservoitunut genomin rakenne. ExoN, joka on kanonisten DNA:n tarkistuslukuentsyymien homologi, koodataan yksinomaan nidoviruksissa, joiden genomi on yli 20 kb. Kaikilla muilla tunnetuilla segmentoimattomilla RNA-viruksilla on pienemmät genomit. Tässä tutkimuksessa osoitamme evoluutioanalyysien avulla, että nidovirusten genomin kaksi- tai kolminkertaiseen laajenemiseen liittyi suuri määrä konservoitujen proteiinien korvautumisia elämänpuun mittakaavaan verrattavassa mittakaavassa. Selvittääksemme yhteisiä evoluutiomalleja näissä geneettisesti erilaisissa viruksissa selvitimme nidovirusten genomialueiden välisen suhteen sekvenssikohdistuksista vapaalla tavalla. Hyödynsimme genomin arkkitehtuurin säilymistä ja jaoimme jokaisen genomin viiteen päällekkäiseen alueeseen: UTR, avoin lukukehys (ORF) 1a, ORF1b, 39ORF (käsittää 39 proksimaalista ORF:ää) ja 39 UTR. Kunkin alueen osuutta genomin koon muutokseen analysoitiin eri malleissa. Epälineaarinen malli oli tilastollisesti parempi kuin lineaarinen malli, ja se kattoi 0,92 prosenttia tietojen vaihtelusta. Näin ollen nidovirusten genomien todettiin saavuttaneen eri kohtia laajentumisuralla, jota hallitsevat ORF1b:n, ORF1a:n ja 39ORF:n peräkkäiset kasvut. Tuloksemme osoittavat yksisuuntaista hierarkkista suhdetta näiden genomialueiden välillä, jotka eroavat toisistaan niiden ilmentymismekanismin perusteella. Sitä vastoin nämä alueet tekevät kaksisuuntaista yhteistyötä toiminnallisella tasolla viruksen elinkaaressa, jossa ne hallitsevat pääasiassa genomin replikaatiota, genomin ilmentymistä ja viruksen leviämistä. Yhdessä havaintomme viittaavat siihen, että genomin arkkitehtuuri ja siihen liittyvä aluekohtainen työnjako jättävät jälkensä genomin laajenemiseen ja saattavat rajoittaa RNA-genomin kokoa.

**Tulos**

Genomin arkkitehtuurin jalanjälki RNA-virusten suurimmassa genomilaajennuksessa

**Esimerkki 1.3792**

Arvioidakseen toipumisplasmahoidon tehokkuutta vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavien potilaiden hoidossa 80 SARS-potilaalle annettiin toipumisplasmaa Prince of Walesin sairaalassa Hongkongissa 20. maaliskuuta ja 26. toukokuuta 2003 välisenä aikana. Hyväksi hoitotulokseksi määriteltiin kotiutuminen viimeistään 22. päivänä SARS-oireiden puhkeamisesta. Huonoksi tulokseksi määriteltiin kuolema tai sairaalahoito yli 22 päivän kuluttua. Niiden potilaiden, jotka saivat toipilasveriplasmaa ennen 14. sairauspäivää (58,3 % vs. 15,6 %; P<0,001), ja niiden potilaiden, jotka olivat PCR-positiivisia ja seronegatiivisia koronaviruksen suhteen veriplasman infuusion aikaan, kotiutumisprosentti oli korkeampi kuin 22. päivän potilaiden, jotka saivat toipilasveriplasmaa ennen 14. sairauspäivää (58,3 % vs. 15,6 %; P=0,001).

**Tulos**

Toipumisplasmahoidon käyttö SARS-potilailla Hongkongissa

**Esimerkki 1.3793**

Rajoitustekijät ovat sisäisen immuniteetin viruksenvastaisia komponentteja, jotka muodostavat ensimmäisen puolustuslinjan estämällä ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) replikaatiosyklin eri vaiheita. Immuunisoluissa HIV-infektio havaitaan myös useilla hahmontunnistusreseptoreilla (PRR), mikä johtaa tyypin I interferonin (IFN-I) ja tulehdussytokiinien tuotantoon, jotka säätelevät viruksen vastaisia interferonistimuloituja geenejä (ISG). Useat tutkimukset viittaavat näiden kahden immuniteettityypin väliseen yhteyteen. Rajoitustekijät, jotka ovat yleensä interferoni-indusoituvia, pystyvätkin muokkaamaan immuunivasteita. Tässä katsauksessa tuodaan esiin viimeaikaista tietoa restriktiotekijöiden ja viruksenvastaista puolustusta indusoivan immuniteetin välisestä vuorovaikutuksesta. Lisäksi käsitellään HIV-virusproteiinien aiheuttamaa vastatoimintaa tälle sisäiselle ja synnynnäiselle immuniteetille. PRR:ien aiheuttamat PAMP:t indusoivat signaalikaskadeja ja johtavat pro-inflammatoristen sytokiinien ja tyypin I interferonien (IFN-I) transkriptioon, jotka ovat tehokkaimpia antiviraalisia vaikuttajia. Kun solut, joissa PRR:t ovat aktivoituneet, tuottavat IFN-I:tä, se erittyy ja sitoutuu autokriinisesti tai parakriinisesti kalvoreseptoriin IFNAR (IFN-α/β-reseptoriketju) indusoidakseen signaalinsiirron, joka ohjaa interferonistimuloitujen geenien transkriptiota (ISG). On olemassa satoja ISG:itä, jotka koodaavat antiviraalisia proteiineja, kuten proteiinikinaasi R:ää (PKR) tai 2 -5 -oligoadenylaattisyntetaasi 1:tä (OAS1) [13, 14] . Näin ollen ISG:t ovat ratkaisevan tärkeitä solujen siirtymisessä antiviraaliseen tilaan. Mielenkiintoista on, että vaikka HIV:n rajoitustekijät on kuvattu sisäisiksi immuunivaikuttajiksi, useimmat niistä ovat IFN-indusoituvia ja ne voidaan määritellä ISG:iksi, jotka yhdistävät sisäisen ja synnynnäisen immuniteetin. Lisäksi joidenkin restriktiotekijöiden on kuvattu muokkaavan synnynnäisiä ja adaptiivisia immuunivasteita joko antiviraalisia toimintojaan tai muita reittejä käyttäen, mikä korostaa restriktiotekijöiden ja immuniteetin välistä läheistä suhdetta [15, 16]. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisesta tiedosta restriktiotekijöiden ja immuniteetin välisestä vuorovaikutuksesta keskittyen ainoastaan ISG-perheeseen kuuluviin restriktiotekijöihin. Rajoitustekijöiden antiviraalisten mekanismien ja niiden IFN:n indusoiman kuvauksen jälkeen keskustelemme siitä, miten ne voivat muokata immuniteettia, erityisesti synnynnäisiä immuunivasteita. Koska HIV-1-proteiinit kykenevät torjumaan monia restriktiotekijöitä, mainitsemme myös viruksen mekanismit, joita se käyttää välttääkseen sisäisen ja synnynnäisen immuniteetin. Kaiken kaikkiaan tämä katsaus mahdollistaa paremman ymmärryksen restriktiotekijöiden välittämän sisäisen immuniteetin ja synnynnäisen immuniteetin välisestä monimutkaisesta vuorovaikutuksesta.

**Tulos**

solujen sisäisen ja synnynnäisen immuniteetin välinen vuorovaikutus HIV-infektion aikana.

**Esimerkki 1.3794**

Taustaa: (CHLA) ja punikalagiini (PUG), jotka estivät herpes simplex -viruksen tyypin 1 (HSV-1) pääsyn ja leviämisen. Nämä yhdisteet estivät viruksen glykoproteiinien vuorovaikutusta solupinnan glykosaminoglykaanien (GAG) kanssa. Tämän ominaisuuden perusteella arvioimme niiden antiviraalista tehoa useita eri viruksia vastaan, joiden tiedetään käyttävän GAG:eja isäntäsoluun pääsyssä. Tulokset: Tanniinien vaikutusmekanismia analysoitiin laajasti useiden virusten kohdalla tartunnan kiinnittymis- ja pääsyvaiheessa. Lisäksi tehtiin virusspesifisiä sitoutumiskokeita ja analysoitiin viruksen leviämistä näiden yhdisteiden käsittelyn aikana. CHLA ja PUG estivät tehokkaasti ihmisen sytomegaloviruksen (HCMV), C-hepatiittiviruksen (HCV), dengueviruksen (DENV), tuhkarokkoviruksen (MV) ja hengitystie-synktioviruksen (RSV) infektion μM:n pitoisuuksina ja annosriippuvaisesti ilman merkittävää sytotoksisuutta. Lisäksi luonnolliset yhdisteet estivät viruksen kiinnittymistä, tunkeutumista ja leviämistä eriasteisesti kunkin viruksen osalta. Erityisesti tanniinit estivät HCMV:n, HCV:n ja MV:n kaikki nämä infektiovaiheet, mutta niillä oli vain vähäinen vaikutus DENV:n ja RSV:n fuusion jälkeiseen leviämiseen, mikä saattaa viitata kiehtoviin eroihin GAG-vuorovaikutusten rooleissa näiden virusten osalta. Päätelmät: CHLA:lla ja PUG:lla voi olla arvoa laajakirjoisina viruslääkkeinä, joilla rajoitetaan uusia/toistuvia viruksia, joiden tiedetään käyttävän isäntäsolun GAG:ita soluun pääsemiseksi. Lisätutkimukset, joissa testataan näiden tanniinien tehoa in vivo tiettyjä viruksia vastaan, ovat perusteltuja.

**Tulos**

Kebulagiinihapon ja punikalagiinin laaja-alainen viruslääkkeiden aktiivisuus glykosaminoglykaaneja käyttäviä viruksia vastaan.

**Esimerkki 1.3795**

| Lysosomit ovat kalvoon sidottuja organelleja, jotka osallistuvat solujätteen hajottamiseen ja kierrättämiseen, solujen signalointiin ja energia-aineenvaihduntaan. Lysosomaalisia proteiineja koodaavien geenien viat aiheuttavat lysosomaalisia varastointisairauksia, joissa entsyymikorvaushoito on osoittautunut onnistuneeksi. Lisääntyvä näyttö viittaa myös siihen, että lysosomien toimintahäiriöillä on merkitystä tavallisemmissa sairauksissa, kuten tulehdus- ja autoimmuunisairauksissa, hermoston rappeutumissairauksissa, syövässä ja aineenvaihduntahäiriöissä. Tässä katsauksessa keskitytään lysosomien toimintahäiriöihin autoimmuunisairauksissa ja neurodegeneratiivisissa sairauksissa, kuten lupuksessa, nivelreumassa, multippeliskleroosissa, Alzheimerin taudissa ja Parkinsonin taudissa. Katsauksessa analysoidaan kriittisesti edistystä ja mahdollisuuksia, joita on saavutettu lysosomaalisiin proteiineihin ja prosesseihin kohdistuvassa terapeuttisessa hoidossa, erityisesti pienillä molekyyleillä ja peptidilääkkeillä.

**Tulos**

Lysosomit terapeuttisena kohteena

**Esimerkki 1.3796**

Isännän immuunijärjestelmän suorittama antigeenin tunnistaminen on monimutkainen biokemiallinen prosessi, joka edellyttää entsyymien muodostamaa kokonaisuutta. Katepsiinit ovat yksi antigeenin hajottamiseen osallistuvista entsyymien superperheistä. Havaitsimme alustavissa tutkimuksissa monnin kathepsiini H:n ja L:n transkriptien ylöspäin suuntautuvaa säätelyä Edwardsiella ictaluri -infektion varhaisvaiheessa ja arvelimme, että kathepsiini H:lla ja L:llä voi olla rooli infektiossa. Tunnistimme, sekvensoimme ja luonnehdimme täydelliset kanavamonnin kathepsiini H- ja L-cDNA:t, jotka koostuivat 1415 ja 1639 nukleotidista. Kathepsiini H:n avoimet lukukehykset näyttivät koodaavan 326 aminohappojäännöstä sisältävää proteiinia, ja kathepsiini L:n avoin lukukehys koodasi 336 aminohappoa sisältävää proteiinia. Kanalimonnin kathepsiini H:n ja L:n aminohapposekvenssien säilymisaste muihin lajeihin verrattuna oli 61-77 prosenttia ja 67-85 prosenttia. Katalyyttinen triadi ja substraatin sitoutumiskohdat ovat konservoituneet kathepsiini H:n ja L:n aminohapposekvensseissä. Kathepsiini L:n transkripti ilmentyi kaikissa tutkituissa kudoksissa, kun taas kathepsiini H ilmentyi rajoitetusti kudoksissa. Nämä tulokset antavat tärkeää tietoa, jotta voidaan tutkia tarkemmin kanavakalan kathepsiinien roolia antigeenien prosessoinnissa. Julkaisija: Elsevier Ltd.

**Tulos**

Kanaalimonni, Ictalurus punctatus, kysteiiniproteinaasit: H- ja L-kathepsiinin kloonaus, karakterisointi ja ilmentyminen.

**Esimerkki 1.3797**

Taustaa: Tässä katsauksessa kartoitetaan Kiinassa vuosina 1997-2018 tehtyjä väestöpohjaisia tutkimuksia ja mielenterveyden lukutaitoa koskevia interventioita tutkimusaukkojen tunnistamiseksi. Menetelmä: Arkseyn ja O'Malleyn kattavan katsauksen viitekehyksen mukaisesti etsittiin systemaattisesti viidestä englanninkielisestä tietokannasta (Medline, PsycINFO, Cochrane library, Web of Science ja CINAHL) ja kahdesta kiinankielisestä tietokannasta (CNKI ja WanFang), joista etsittiin sekä kyselytutkimuksia että interventioiden arviointeja tammikuusta 1997 lokakuuhun 2018. Tulokset: MHL-tutkimus on kehittynyt Kiinassa nopeasti tutkimusten lukumäärän ja maantieteellisen kattavuuden osalta kahden viime vuosikymmenen aikana. Tähän katsaukseen sisältyi 350 vertaisarvioitua julkaisua, jotka kattoivat erilaisia ympäristöjä ja osallistujia. Näistä julkaisuista 313 (89,4 %) julkaistiin kiinankielisissä lehdissä ja 37 englanninkielisissä lehdissä; 303 (86,6 %) raportoi tutkimustuloksista ja 47 MHL-toimien arvioinnista. Kiinassa tehdyssä MHL-tutkimuksessa on keskitytty pääasiassa mielenterveyteen liittyvien tietojen ja uskomusten arviointiin. Paljon vähemmän huomiota on kiinnitetty asiaan liittyvien interventioiden kehittämiseen ja arviointiin. Yleiseen mielenterveyteen ja itsemurhiin liittyvää MHL:ää tutkittiin yleisimmin, ja vähemmän keskityttiin tiettyihin häiriöihin, vaikka joissakin tutkimuksissa käsiteltiin masennusta, psykoosia ja ahdistuneisuushäiriöitä. Suurin osa tässä katsauksessa raportoiduissa tutkimuksissa käytetyistä MHL-työkaluista oli kehitetty Kiinassa (n = 97, 80,2 % ), ja lähes puolet näistä tutkimuksista (57,8 %) ei antanut tarpeeksi yksityiskohtaisia tietoja psykometriasta. Päätelmät: Kiinassa tarvitaan lisää suurelle yleisölle suunnattuja toimia, joilla pyritään parantamaan MHL:ää ja edistämään käyttäytymisen muutosta. Niitä olisi arvioitava laadukkailla tutkimusasetelmilla, kuten satunnaistetuilla kontrolloiduilla tutkimuksilla. Tulevissa tutkimuksissa olisi myös käsiteltävä MHL:n mittaamiseen käytettyjen välineiden asianmukaista validointia.

**Tulos**

Mielenterveyden lukutaitoa koskevat väestöpohjaiset tutkimukset ja interventiot Kiinassa vuosina 1997-2018: kattava katsaus.

**Esimerkki 1.3798**

Puhelin: Faksi: +61 7 405 974 555: +Sanamäärä Tiivistelmä 249 sanaa Pääkirjoitus 2394 sanaa Avainsanat hengitystievirukset ruoansulatuskanavan infektiot lapset reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio kohorttitutkimukset Sivu 2 / 33 Vain vertaisarviointiin -http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml BMJ Open ARTICLE SUMMARY Artikkelin fokus Tartuntataudit ovat yleinen varhaislapsuuden sairastuvuuden syy jopa kehittyneissä talouksissa. Yleisten hengitystie- ja ruoansulatuskanavan oireyhtymien diagnostiikassa on puutteita, ja on todennäköistä, että kyseessä ovat vielä löytymättömät taudinaiheuttajat. Näitä yleisiä sairauksia koskeva nykyinen tietämys perustuu tutkimukseen, joka on tehty ennen viime vuosikymmeninä tapahtunutta molekyylidiagnostiikan nopeaa kehitystä, tai siinä keskitytään vakavimpiin sairauksiin - sairaalahoitoon - jotka koskettavat vain rajallista määrää lapsia ja jättävät huomiotta tavallisemmat, mutta lievemmät, yhteisöhoidossa esiintyvät sairaudet. Tässä pöytäkirjassa hahmotellaan dynaaminen syntymäkohorttitutkimus, jonka avulla voidaan kuvata yksityiskohtaisesti hengitystie- ja ruoansulatuskanavan virusten epidemiologiaa kahden ensimmäisen elinvuoden aikana. Kerättävä laaja biopankki toimii runsaana aineistolähteenä, jonka avulla voidaan vastata kohdennettuihin tutkimuskysymyksiin, kuten virusten hankkimisen ja leviämisen merkitykseen kliinisessä sairastumisessa ja uusien tartunnanaiheuttajien löytämisessä. Koska vanhemmat suorittavat tutkimustoimenpiteet, mukaan lukien näytteiden keräys ja palauttaminen, tutkimustulokset ovat vapaita Hawthorne-vaikutuksista, jotka johtuvat usein tapahtuvasta vuorovaikutuksesta tutkimushenkilöstön kanssa. Systemaattinen viikoittainen näytteenotto tarjoaa yksilön ja kohortin vertailunäytteet, joiden avulla voidaan kvantifioida viruskohtainen sairastumisriski. Muu kuin satunnainen rekrytointi ja osallistuminen edellyttää tietoisuutta mahdollisista harhoista ja sekoittavista tekijöistä ja niiden arviointia ennen laajamittaista yleistämistä. Vastaavissa aiemmissa tutkimuksissa on otettu liikaa näytteitä korkeamman sosioekonomisen aseman omaavista kotitalouksista, ja me pyrimme välttämään tämän käyttämällä rekrytointistrategiaa, joka kohdistuu raskaana oleviin naisiin sekä julkisissa että yksityisissä sairaaloissa. . van der Zalm MM, Uiterwaal CS, de Jong BM, et al. Virusnäytteiden kerääminen vanhempien toimesta lisää vastausprosenttia väestöpohjaisissa virustutkimuksissa. J Allergy Clin Immunol 2006;117:955-6; author reply 56-7.

**Tulos**

Otsikkosivu Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID): dynaaminen syntymäkohorttitutkimus Tekijän sidonnaisuudet

**Esimerkki 1.3799**

SARS ja matkustaminen liittyvät läheisesti toisiinsa. Matkailijat kuuluivat niihin, jotka sairastuivat ensisijaisesti taudin puhkeamisen alkuvaiheessa, matkustajista tuli taudin levittäjiä, ja lopulta matkustamisesta ja matkailusta tuli itse uhreja. SARS-taudin puhkeaminen aiheutti kansainvälistä levottomuutta, koska tauti oli uusi, tarttui helposti tietyissä olosuhteissa ja levisi nopeasti lentomatkustamisen kautta, minkä lisäksi siitä uutisoitiin laajasti tiedotusvälineissä. SARSin psykologiset vaikutukset yhdessä eri kansallisten ja kansainvälisten viranomaisten asettamien matkustusrajoitusten kanssa ovat vähentäneet kansainvälistä matkustamista vuonna 2003 paljon enemmän kuin SARSista todella kärsiville alueille kohdistuvat rajoitukset. Hallitukset ja lehdistö, erityisesti muilla kuin SARSista kärsineillä alueilla, ovat olleet hitaita löytämään oikean tasapainon oikea-aikaisen ja usein toistuvan riskiviestinnän ja riskin asettamisen oikeaan asiayhteyteen välillä. Seulonta lentoasemien maahantulopaikoilla on kallista, sen tuotto on alhainen eikä se itsessään riitä. SARSin havaitsemisen alhainen tulos johtuu todennäköisesti useiden tekijöiden yhdistelmästä, kuten matkustustiedotuksista, jotka johtivat matkustamisen vähenemiseen SARSista kärsiville alueille ja alueilta, tehokkaan lähtöä edeltävän seulonnan toteuttamisesta SARSista kärsivien maiden lentoasemilla ja uusien tapausten nopeasta vähenemisestä silloin, kun seulonta lopulta otettiin käyttöön. Sen sijaan, että investoitaisiin lentoasemien seulontatoimenpiteisiin harvinaisten tartuntatautien havaitsemiseksi, investointeja olisi käytettävä seulonta- ja infektioiden torjuntakapasiteetin vahvistamiseen terveydenhuoltojärjestelmään saapumispaikoissa. Jos SARS-epidemia uusiutuu, uusi epidemia on pienempi ja helpompi hallita, jos viime epidemiasta saatuja kokemuksia sovelletaan. Epidemian aikana kansainväliseen matkustamiseen liittyvistä kokemuksista keskustellaan. Q

**Tulos**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä: vaikutukset matkustamiseen ja matkailuun

**Esimerkki 1.3800**

Kasturba Medical College Hospital Manipal Karnataka -sairaalaan (Etelä-Intia) otettua 106 alle 5-vuotiasta lasta tutkittiin kuuden kuukauden ajan virusten etiologisen roolin määrittämiseksi akuutissa ripulissa. Eristetyt virusten aiheuttajat olivat rotaviruksia 12 (11 prosenttia) tapauksessa, adenoviruksia 3 (3 prosenttia) tapauksessa, koronaviruksia ja astroviruksia kahdessa (2 prosenttia) tapauksessa. Muita kuin virusperäisiä isolaatteja olivat Cryptosporidium ja Salmonella typhimurium kahdessa tapauksessa kumpikin sekä Entamoeba histolytica ja Shigella flexneri yhdessä tapauksessa kumpikin.

**Tulos**

Virusperäinen ripuli Karnatakan maaseudun rannikkoalueella Intiassa.

**Esimerkki 1.3801**

Nipah-virus on Henipavirus-sukuun kuuluva laajasti trooppinen ja erittäin patogeeninen zoonoottinen paramyxovirus, jonka luonnollisia kantajia ovat useat Pteropus-hedelmälepakoiden lajit. Nipah-virus on aiheuttanut viime vuosikymmenen aikana toistuvasti taudinpurkauksia, joihin liittyy vakava ja usein kuolemaan johtava tauti ihmisillä ja eläimillä. Tässä kuvataan uusi frettimalli Nipah-viruksen patogeneesistä, jossa tartunnan saaneilla eläimillä esiintyy sekä hengitystie- että neurologisia sairauksia. Vakava tauti ilmenee niinkin pienillä virusannoksilla kuin 500 TCID 50 6-10 päivän kuluessa tartunnasta. Fretillä havaittu patologia muistuttaa läheisesti Nipah-virusinfektoituneilla ihmisillä havaittua patologiaa, jolle on ominaista laajalle levinnyt monisysteeminen vaskuliitti, jossa virus lisääntyy voimakkaasti verisuonitetuissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, pernassa ja aivoissa, ja virus on löydettävissä useista eri kudoksista. Tämän frettimallin avulla arvioitiin in vivo ristiinreagoivaa neutraloivaa ihmisen monoklonaalista vasta-ainetta m102.4, joka kohdistuu henipavirus G-glykoproteiiniin, mahdollisena terapeuttisena aineena. Kaikki fretit, jotka saivat m102.4:ää kymmenen tuntia suuren annoksen oraalisesti-nenään annettavan Nipah-virushaasteen jälkeen, suojautuivat taudilta, kun taas kaikki kontrollit kuolivat. Tämä tutkimus on ensimmäinen onnistunut altistumisen jälkeinen passiivinen vasta-ainehoito Nipah-virusta vastaan käyttäen ihmisen monoklonaalista vasta-ainetta.

**Tulos**

Neutraloiva ihmisen monoklonaalinen vasta-aine suojaa tappavalta taudilta akuutin Nipah-virusinfektion uudessa frettimallissa.

**Esimerkki 1.3802**

Taustaa. Bakteereja esiintyy 50-90 prosentissa akuutin välikorvatulehduksen (AOM) tapauksista, joihin liittyy tai ei liity välikorvantulehdusta, ja viruksia esiintyy 20-49 prosentissa tapauksista. Vähintään 15 prosentilla AOM-potilaista mikrobiologista etiologiaa ei kuitenkaan koskaan määritetä. Tavoitteenamme oli määrittää akuutin välikorvatulehduksen täydellinen etiologia käyttämällä nykyaikaisia mikrobiologisia menetelmiä samanaikaisesti bakteerien ja virusten osoittamiseksi. Menetelmät. Tutkittavina oli 79 pientä lasta, joilla oli AOM ja joilla oli hiljattain (!48 h) alkanut korvatulehdus tympanostomiaputken kautta. Välikorvanesteen näytteet imettiin välikorvasta tympanostomiaputken kautta. Bakteereja etsittiin viljelyllä ja polymeraasiketjureaktiolla; virukset analysoitiin viljelyllä, antigeenin osoittamisella ja polymeraasiketjureaktiolla. Tulokset. Vähintään yksi hengitystiepatogeeni todettiin 76 lapsella (96 %). Bakteereja löydettiin 73 tapauksessa (92 %) ja viruksia 55 tapauksessa (70 %). 52 potilaalla (66 %) todettiin sekä bakteereja että viruksia. AOM:lle tyypillisiä bakteereja havaittiin 86 prosentilla potilaista. Pikornavirusten osuus kaikista viruslöydöksistä oli 60 %. Päätelmät. Suurimmalla osalla lapsista AOM on bakteerien ja virusten yhteisinfektio. Avoin tympanostomiaputki ei muuta AOM:n aiheuttajien kirjoa. Mikrobiologinen etiologia voidaan todeta käytännössä kaikissa tapauksissa.

**Tulos**

Akuutin välikorvatulehduksen mikrobiologia lapsilla, joilla on tympanostomiaputki: Bakteerien ja virusten esiintyvyys.

**Esimerkki 1.3803**

Sen jälkeen, kun Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) löydettiin Lähi-idässä vuonna 2012 vakavan hengitystiesairauden aiheuttajaksi, on tehty serologisia testejä potilaiden vasta-ainevasteiden arvioimiseksi ja viruksen zoonoosireservoarin tutkimiseksi. Vaikka viruksen neutralisointitesti on MERS-diagnoosin ja zoonoosireservoarin tutkimisen kultainen standardi, siinä käytetään elävää virusta, joten se on suoritettava korkean eristyksen laboratorioissa. Kompetitiivinen ELISA-testi (cELISA), jossa leimattu monoklonaalinen vasta-aine kilpailee testiseerumin vasta-aineiden kanssa kohde-epitoopeista, voi olla sopiva vaihtoehto, koska siinä vasta-aineet havaitaan lajista riippumattomalla tavalla. Tässä tutkimuksessa tuotettiin ja karakterisoitiin uusia MAb-antigeeneja MERS-CoV:n piikkiproteiinia vastaan. Yhtä näistä MAb:ista käytettiin cELISA:n kehittämiseen. CELISA:lla havaittiin MERS-CoV-spesifisiä vasta-aineita MERS-CoV-infektoituneiden rottien ja MERS-CoV:n piikkiproteiinilla immunisoitujen kanien seerumeissa. MAb-pohjainen cELISA validoitiin käyttämällä etiopialaisilta dromedaarikameleilta saatuja seerumeita. Neutralisaatiotestiin verrattuna cELISA-menetelmällä havaittiin MERS-CoV-spesifiset vasta-aineet 66 etiopialaisessa dromedaarikamelissa herkkyydellä 98 prosenttia ja spesifisyydellä 100 prosenttia. CELISA- ja neutralisaatiotestin tulokset korreloivat hyvin (Pearsonin korrelaatiokertoimet = 0,71-0,76, riippuen cELISA-seerumin laimennoksesta). Tämä cELISA-testi voi olla hyödyllinen MERS-CoV-infektiota koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa. http://dx.

**Tulos**

Uusien monoklonaalisten vasta-aineiden karakterisointi MERS-koronaviruksen piikkiproteiinia vastaan ja niiden soveltaminen lajista riippumattomaan vasta-aineiden osoittamiseen kilpailevalla ELISA:lla.

**Esimerkki 1.3804**

Viimeaikaiset edistysaskeleet ubikitiini-proteasomijärjestelmän (UPS) farmakologisten interventioiden kehittämisessä ja löytämisessä ovat paljastaneet valtavan potentiaalin neurodegeneratiivisten sairauksien, syövän, immunologisten häiriöiden ja mikrobien aiheuttamien infektioiden uusille hoitomuodoille. Vaikka aluksi pidettiinkin epätodennäköisenä, että proteasomin toimintaa voitaisiin hyödyntää kliinisesti, se on jo osoittautunut erittäin tehokkaaksi hematologisten pahanlaatuisten kasvainten hoidossa, ja markkinoille on tulossa entistä spesifisempiä johdannaisia, jotka kohdistuvat proteasomien osajoukkoihin. Viimeaikaiset pienimolekyyliset seulonnat ovat paljastaneet ubikitiinia konjugoivien ja dekonjugoivien entsyymien estäjiä, joista monia on arvioitu niiden mahdollisen terapeuttisen käytön kannalta joko yksittäisinä aineina tai synergiassa muiden lääkkeiden kanssa. Tässä esitellään viimeaikaisia edistysaskeleita uusien UPS-modulaattoreiden (erityisesti ubikitiinia konjugoivien ja dekonjugoivien entsyymien inhibiittoreiden) karakterisoinnissa ja sitä, miten ne tasoittavat tietä kohti uusia terapeuttisia lähestymistapoja proteotoksisten sairauksien, syövän ja mikrobien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

**Tulos**

Farmakologiset kohteet ubikitiinijärjestelmässä tarjoavat uusia keinoja syövän, hermoston rappeutumishäiriöiden ja tartuntatautien hoitoon.

**Esimerkki 1.3805**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli saada tietoa japanilaisen väestön tietoisuudesta syövän syiden aiheuttamista syövistä. Osana Omnibus-tutkimusta kysyttiin valtakunnallisesti edustavalta 2 000:n vähintään 20-vuotiaan japanilaisen otokselta heidän käsitystään ja huolen tasoa erilaisista ympäristöön liittyvistä ja geneettisistä riskitekijöistä syövän ehkäisyyn liittyen. Haastattelut tehtiin 1 355 henkilön kanssa (609 miestä ja 746 naista). Tulokset: Kahdentoista riskitekijäehdokkaan joukossa syöpää aiheuttavien virus- ja bakteeri-infektioiden osuutta pidettiin suurimpana (51 %), ja seuraavina olivat tupakoinnin (43 %), stressin (39 %) ja hormonaalisia haitta-aineita sisältävien kemikaalien (37 %) osuus. Toisaalta hiillostetun kalan ja lihan (21 %) ja alkoholinkäytön (22 %) aiheuttaman syövän osuutta pidettiin alhaisena verrattuna muihin riskitekijäehdokkaisiin. Useimpien riskitekijöiden kohdalla naisten osuus oli suurempi kuin miesten. Kaiken kaikkiaan koehenkilöt vastasivat yleensä korkeampiin arvoihin kuin mitä epidemiologisen näytön perusteella arvioitiin länsimaissa. Geneettisesti määräytyväksi oletettu syövän osuus oli 32 prosenttia, kun taas 36 prosenttia syövästä katsottiin ehkäistävissä olevan elämäntapoja parantamalla. Tuloksemme viittaavat siihen, että japanilaisen väestön tietoisuus syövän syiden aiheuttamista tekijöistä kohdistuu pikemminkin syöpää aiheuttaviin infektioihin, työperäiseen altistumiseen, ilmansaasteisiin ja elintarvikelisäaineisiin kuin tärkeisiin elämäntapatekijöihin, kuten ruokavalioon.

**Tulos**

BMC Public Health Japanin väestön yleinen tietoisuus syövän riskitekijöistä: Väestöpohjainen tutkimus

**Esimerkki 1.3806**

Taustaa: Yli 90 prosenttia Kiinassa ennen vuotta 2010 siirretyistä elimistä hankittiin vangeilta. Vaikka Kiinan viranomaiset ilmoittivat joulukuussa 2014, että maa lopettaisi kokonaan vangeilta kerättyjen elinten käytön, Kiinan elinluovutuslainsäädäntöä ei ole sen jälkeen mukautettu tai muutettu. Näin ollen vankien elinten käyttö on edelleen laillista Kiinassa, jos siihen saadaan suostumus. Keskustelu: Olemme keränneet ja analysoineet saatavilla olevaa näyttöä ihmisoikeusloukkauksista Kiinan elintenhankintakäytännössä. Osoitamme, että käytäntö ei ainoastaan riko kansainvälisiä eettisiä normeja, vaan siihen liittyy myös laajamittaista perusihmisoikeuksien laiminlyöntiä. Tähän sisältyy elinten hankkiminen ilman vankien tai heidän perheidensä suostumusta sekä elinten hankkiminen epätäydellisesti teloitetuilta, vielä elossa olevilta vangeilta. Näiden käytäntöjen ihmisoikeuskritiikissä käsitellään myös vankien erityisasemaa, sillä he ovat usein oikeudellisten rakenteiden ihmisoikeusloukkausten aiheuttamien traumojen ja traumojen alaisia. Päätelmät: Epäeettisen käytännön ja siihen liittyvien väärinkäytösten lopettamiseksi ehdotamme, että Kiinan elinsiirtojärjestelmässä hankittujen ihmiselinten käyttö sidotaan erottamattomasti Kiinan lainsäädäntöön, jossa kielletään teloitettujen vankien elinten käyttö ja annetaan selkeät säännöt lainvalvonnalle. Muussa tapauksessa kansainvälisen yhteisön on lakattava tukemasta nykyisen järjestelmän jatkumista vaatimalla, että teloitettujen kiinalaisvankien elinten käyttö kielletään määrätietoisesti.

**Tulos**

Ihmisoikeusrikkomukset elinten hankintakäytännössä Kiinassa

**Esimerkki 1.3807**

Tausta - Akuutti välikorvatulehdus (AOM) on pienten lasten ylähengitysteiden virusinfektioiden komplikaatio. Sekä AOM että hengitystievirukset vaihtelevat kausittain. Tavoitteenamme oli tutkia ajallista yhteyttä kiertävien hengitystievirusten ja lasten avohoitokäyntien välillä AOM:n vuoksi. Menetelmät-Tämä retrospektiivinen tutkimus sisälsi yhdeksän hengitystieviruskautta (2002)(2003)(2004)(2005)(2006)(2007)(2008)(2009)(2010) Utahissa. Käytimme Intermountain Healthcaren sähköisiä potilastietoja arvioidaksemme yhteisön hengitystievirusaktiivisuutta laboratoriopohjaisen aktiivisen seurannan avulla ja yksilöidäksemme alle 18-vuotiaat lapset, joilla oli avohoitokäyntejä ja ICD-9-koodeja AOM:lle. Arvioimme AOM:n ja yksittäisten hengitystievirusten välisen yhteyden voimakkuutta keskeytyneiden aikasarja-analyysien avulla. Tulokset: Tutkimusjakson aikana tehtiin 96 418 hengitystievirustestiä, joista 46 460 (48 %) oli positiivisia. Yleisimmin tunnistetut virukset olivat: RSV (22 %), rinovirus (8 %), influenssa (8 %), parainfluenssa (4 %), ihmisen metapneumovirus (3 %) ja adenovirus (3 %). AOM diagnosoitiin 271 268 avohoitokäynnin aikana. RSV:n, ihmisen metapneumoviruksen ja influenssa A:n huippuaktiivisuuden sekä AOM:n vuoksi tehtyjen poliklinikkakäyntien välillä oli merkittäviä yhteyksiä. Adenovirus, parainfluenssa ja rinovirus eivät olleet yhteydessä AOM-käynteihin. Johtopäätökset - RSV:n, ihmisen metapneumoviruksen ja influenssan kausittainen aktiivisuus oli ajallisesti yhteydessä lasten lisääntyneisiin AOM-diagnooseihin. Nämä havainnot tukevat yksittäisten hengitystievirusten merkitystä AOM:n kehittymisessä. Nämä tiedot korostavat myös hengitystievirusrokotteiden mahdollisuuksia vähentää AOM:n aiheuttamaa taakkaa.

**Tulos**

Akuutin välikorvatulehduksen kausiluonteisuus ja hengitystievirusten aktiivisuuden merkitys lapsilla.

**Esimerkki 1.3808**

SARS-CoV:n (vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus) genomisekvenssin annotointi on välttämätöntä sen evoluution ja patogeneesin ymmärtämiseksi. Olemme tehneet SARS-CoV:n genomisekvenssin täydellisen annotaation käyttämällä julkisesti saatavilla olevia tai itse kehittämiämme annotaatio-ohjelmia. Kaikkiaan ennustettiin 21 avointa lukukehystä (ORF) geeneille tai oletetuille luonnehtimattomille proteiineille (PUP). Seitsemää PUP:tä ei ollut aiemmin raportoitu, ja kahden niistä ennustettiin sisältävän transmembraanialueita. Kahdeksan ORF:ää oli osittain päällekkäisiä tunnettujen geenien kanssa tai sulautui niihin, mikä paljasti, että SARS-CoV:n genomi on pieni ja kompakti ja että siinä on päällekkäisiä koodaavia alueita. Hämmästyttävin löytö on se, että yksi ORF sijaitsee miinusjuosteessa. Olemme myös merkinneet ei-koodaavia alueita ja tunnistaneet transkriptiota sääteleviä sekvenssejä (TRS) intergeenisillä alueilla. TRS:n analyysi tukee koronaviruksen miinusjuosteen laajentavaa transkriptiomekanismia. Eri isolaattien SNP-analyysi paljastaa, että sekvenssien mutaatiot eivät vaikuta ORF:ien ennustustuloksiin.

**Tulos**

SARS-CoV:n genomiorganisaatio

**Esimerkki 1.3809**

Interferoni α:ta (IFN-α) on usein käytetty herkistävänä aineena erilaisten pahanlaatuisten syöpien, kuten hepatosellulaarisen syövän, pahanlaatuisen melanooman ja munuaissolusyövän, hoidossa edistämällä kasvainsolutyyppien apoptoosia. IFN-α:n vaikutusta kohdunkaulan syöpään ei kuitenkaan vielä tunneta. Tässä tutkimuksessa HeLa-soluja käytettiin testimallina IFN-α:n vaikutuksesta kohdunkaulan syöpään. Tulokset osoittavat, että IFN-α estää selvästi HeLa-solujen proliferaatiota ja indusoi apoptoosia. Kaspaasi 3:n aktivoituminen, sekä Bimin että pilkotun poly(ADP-riboosi)polymeraasin (PARP) 1:n nouseva säätely, Bcl-xL:n laskeva säätely sekä sytokromi c:n vapautuminen mitokondrioista indusoituivat merkittävästi IFN-α-hoidon jälkeen, mikä osoittaa, että IFN-α-hoito voi aktivoida sisäisen apoptoosireitin. Lisäksi kaspaasi 4, joka osallistuu endoplasmisen retikulumin (ER) stressin aiheuttamaan apoptoosiin, aktivoitui vasteena IFN-α-hoitoon. Kaspaasi 4:n vähentäminen pienellä interferoivalla RNA:lla (siRNA) vähensi huomattavasti IFN-α-välitteistä solujen apoptoosia. Kaspaasi 8:n ja 10:n ilmentymissä ei kuitenkaan havaittu merkittäviä muutoksia IFN-α-hoidon jälkeen, mikä osoittaa, että IFN-α:n aiheuttama apoptoosi saattaa olla riippumaton ekstrinsisestä apoptoosireitistä. Nämä havainnot viittaavat siihen, että IFN-α:lla voi olla kohdunkaulan syövän vastainen kyky aktivoimalla solujen apoptoosia intrinsisen mitokondrioreitin ja kaspaasi-4:ään liittyvän ER-stressin aiheuttaman reitin kautta.

**Tulos**

Interferoni α indusoi kohdunkaulan syövän HeLa-solujen apoptoosia aktivoimalla sekä sisäisen mitokondriaalisen polun että endoplasmisen verkkokalvon stressin aiheuttaman polun.

**Esimerkki 1.3810**

hydroksiklorokiinin ja atsitromysiinin vaikutuksesta vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää sairastavien SARS-CoV-2-potilaiden (SARS-CoV-2) ylähengitysteiden virusmäärään. Kirjoittajat raportoivat, että hydroksiklorokiinilla (HCQ) oli merkittäviä virusta vähentäviä vaikutuksia ja että sekä HCQ:n että atsitromysiinin kaksoishoito tehosti viruksen vähenemistä entisestään. Nämä tiedot ovat herättäneet spekulaatioita siitä, olisiko näitä lääkkeitä pidettävä ehdokkaina vaikean COVID-19:n hoitoon. Tutkimuksen tietojen eheyteen, tilastollisiin analyyseihin ja koesuunnitteluun on kuitenkin esitetty kysymyksiä. Siksi analysoimme alkuperäiset tiedot uudelleen kuulustellaksemme artikkelin pääväittämiä. Tässä sovellamme Bayesin tilastoja arvioidaksemme alkuperäisen artikkelin väitteiden kestävyyttä testaamalla neljää vaihtoehtoa tiedoista: 1) Oletetaan positiivinen vaikutus verrattuna malliin, jossa ei ole vaikutusta. Havaitsemme, että tilastollinen näyttö on erittäin herkkä näille tietovaihtoehdoille. Tilastollinen näyttö positiivisen vaikutuksen mallin puolesta vaihteli vahvasta alkuperäisten tietojen osalta (BF +0 ~11), kohtalaiseen, kun mukaan otettiin potilaat, joiden tila heikkeni (BF +0 ~4,35), anekdoottiseen, kun jätettiin pois testaamattomat potilaat (BF +0 ~2), ja anekdoottiseen negatiiviseen todistusaineistoon, jos testaamattomien potilaiden oletettiin olevan positiivisia (BF +0 ~0,6). Arvioidaksemme, onko HCQ tehokkaampi, kun se yhdistetään AZ:n kanssa, teimme samat testit ja löysimme vain anekdoottista näyttöä positiivisen vaikutuksen mallin puolesta alkuperäisten tietojen osalta (BF +0 ~2,8) ja kohtalaista näyttöä kaikkien muiden tietojen muunnelmien osalta (BF +0 ~5,6). Analyysissämme tutkitaan vain pois suljettuja ja testaamattomia potilaita koskevien erilaisten oletusten vaikutuksia. Näitä oletuksia ei ole raportoitu riittävästi eikä niitä ole perusteltu alkuperäisessä asiakirjassa, ja havaitsemme, että niiden vaihtelu aiheuttaa merkittäviä muutoksia alkuperäisen asiakirjan pääväittämien todistusaineistoon. Tätä tilastollista epävarmuutta pahentaa se, että hoitoja ei satunnaistettu ja että niihin vaikutti useita sekoittavia muuttujia, kuten potilaiden suostumus hoitoon, eri hoitokeskukset ja kliininen päätöksenteko. Lisäksi vaikka viruskuormitusmittaukset olivat kohinaisia ja niissä ilmeni useita käänteitä testitulosten välillä, muiden kliinisten tulosten, kuten neljän vakavasti huonontuneen potilaan, osalta on suurempi varmuus. Se, että kaikki heistä kuuluivat HCQ-ryhmään, olisi otettava paremmin huomioon arvioitaessa HCQ:n mahdollista kliinistä tehoa. Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset ovat parhaillaan käynnissä, ja ne ovat ratkaisevia tämän epävarmuuden poistamiseksi sen suhteen, ovatko HCQ ja AZ tehokkaita COVID-19:n hoidossa. Varoitus: On raportoitu, että ihmiset ovat itse antaneet klorokiinifosfaattia (tarkoitettu akvaariokalojen sairauksien hoitoon) , mikä on johtanut ainakin yhteen kuolemaan ja yhteen vakavaan sairauteen. Toteamme, että ihmisten ei missään tapauksessa pitäisi itse annostella hydroksiklorokiinia, klorokiinifosfaattia, atsitromysiiniä tai mitään samankaltaiselta kuulostavaa lääkettä tai mitään muutakaan lääkettä, ellei lääkäri ole antanut siihen lupaa. FDA on antanut erityisen varoituksen: https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-chloroquine-phosphate-intended-fis h-treatment-covid-19-humans . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavissa lisenssillä on tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Vastaus Gautret et al. 2020: Bayesin uudelleenanalyysi hydroksiklorokiinin ja atsitromysiinin vaikutuksista viruksen kulkeutumiseen COVID-19-potilailla.

**Esimerkki 1.3811**

Endoplasmisen retikulumin (ER) kalvoon sitoutuneen ribosomin translaation pysähtyminen edellyttää siihen liittyvien polypeptidien tarkkaa poistumista, mitä ei täysin ymmärretä nisäkkäillä. Me karakterisoimme nisäkässoluissa mallin, jossa ribosomaalien pysähtyminen STOP-kodoniin perustuu proteiineihin, jotka on merkitty C-terminaalissa picornavirus 2A-peptidillä, jota seuraa terminointikodoni proliinin sijasta (2A\*). Hyödynsimme 2A\*-pysähtymismallia ER-kohteistettujen polypeptidien hajoamisreitin kuvaamiseen. Raportoimme, että ER:n chaperoni BiP/GRP78 on uusi päätekijä, joka osallistuu tähän. Lisäksi ER:n pysähtyneiden polypeptidien hajoaminen edellytti AAA-ATPaasi VCP/p97:n, siihen liittyvän deubikvitinylaasi YOD1:n, ribosomiin liittyvän ubikitiiniligaasi Listerinin ja proteasomin toimintaa. Löysimme ihmisen proteomista kaksi ihmisen C-terminaalista aminohapposekvenssiä, jotka aiheuttavat samanlaisen pysähtymisen STOP-kodonilla. Tietomme viittaavat siihen, että translaation pysähtyminen ER-kalvolla aktivoi proteiinien hajoamisen ribosomaalisten ja ER-assosioituneiden laadunvalvontajärjestelmien rajapinnassa.

**Tulos**

BiP/GRP78 välittää STOP-kodoniin pysähtyneiden kalvoon sidottujen ribosomien tuottamien proteiinien ERAD-kohdennusta.

**Esimerkki 1.3812**

Loimme immunosensointialustan proteiinien havaitsemiseksi puskuriliuoksessa. Tunnistusalustamme perustuu vasta-aineiden kanssa konjugoituihin grafeenioksidi (GO) -nanolevyihin, jotka tarjoavat kvantitatiivisia sitoutumiskohtia analyyttiproteiineille. Kun analyyttiproteiinit ja fluoresceiinilla leimatut standardiproteiinit kilpailevat sitoutumiskohdista, määritys osoittaa GO:n fluoresenssin sammuttavan fluoresenssin fluoresceiinilla leimattujen proteiinien osalta kvantitatiivisesti analyyttiproteiinipitoisuuden mukaan. Tämän mekanismin vuoksi mitatun fluoresenssin intensiteetin, joka on peräisin sammuttamattomasta fluoresceiinilla leimatusta proteiinista, osoitettiin kasvavan analyyttiproteiinipitoisuuden kasvaessa. Vaihtoehtona perinteiselle entsyymiin sidotulle immunosorbenttimääritykselle (ELISA) menetelmämme ei edellytä entsyymiin sidottua toista vasta-ainetta proteiinin tunnistamiseen eikä entsyymiä optisen signaalin mittaamiseen. Näin ollen se on edullinen, koska sen kustannukset ovat alhaiset ja ELISA-menetelmän antigeenin ja vasta-aineen tunnistusvaiheiden aiheuttamat systemaattiset virheet vähenevät. Immuuniglobuliini G (IgG) otettiin malliproteiiniksi menetelmämme testaamiseksi, ja tulokset osoittivat, että IgG:n havaitsemisraja oli 4,67 pmol ml -1 puskuriliuoksessa. Tätä anturimekanismia voitaisiin kehittää lupaavaksi biosensoriksi proteiinien havaitsemiseen, mikä laajentaisi GO-sovellusten kirjoa sekä analyyttisessä biokemiassa että kliinisessä diagnostiikassa.

**Tulos**

Kvantitatiivinen fluoresenssin vaimennus vasta-aineeseen liitetyllä grafeenioksidilla proteiinien tunnistamisen alustana AVOIMENA

**Esimerkki 1.3813**

Viime vuonna on havaittu ja ehdotettu monia uusia RNA:n pseudoknot-rakenteita. Vaikka odotamme vielä ensimmäistä yksityiskohtaista pseudoknotin rakennetta, niiden roolia prosesseissa, kuten translaation autoregulaatiossa tai ribosomaalisessa kehysten siirtämisessä, on tutkittu laajasti ja se on nyt hyvin vakiintunut. Pseudoknot-rakenteilla näyttää olevan keskeinen rooli pienen ribosomaalisen alayksikön RNA:ssa ja virusten RNA:n ei-koodaavilla alueilla. On myös vahvoja viitteitä siitä, että RNA:n pseudoknotit ovat erittäin sopivia rakenteellisia motiiveja proteiinien tunnistamiseen ja sitoutumiseen.

**Tulos**

RNA-pseudoknootit

**Esimerkki 1.3814**

Arvioimme kimeerisen alfavirus-rokotekandidaatin turvallisuutta ja immunogeenisuutta hiirillä, joilla on selektiivinen immuunipuutos. Tämä rokotekandidaatti heikentyi voimakkaasti hiirillä, joilla oli puutteita B- ja T-soluosastoissa, sekä hiirillä, joilla oli puutteellinen gammainterferonireaktiivisuus. Suojan taso vaihteli kuitenkin testattujen kantojen välillä. Villityypin hiiret olivat suojattuja tappavaa VEEV-haastetta vastaan. Sitä vastoin alfa/beta (αβ) TCR-puutteiset hiiret kehittivät tappavan aivotulehduksen VEEV-haasteen jälkeen, kun taas hiiret, joilla oli puutteita gamma/delta ( γδ) T-soluissa, olivat suojattuja. Yllättäen rokotteen teho väheni 50 prosenttia eläimillä, joilla puuttui interferoni-gammareseptorin alfaketju (R1)-ketju, ja vähemmistö rokotetuista immunoglobuliinin raskas ketju -vajavista (μMT) hiiristä selvisi haasteesta, mikä viittaa siihen, että neutraloiva vasta-aine ei välttämättä ole välttämätön suojauksen kannalta. Enkefaliittisen VEEV:n pitkittynyt lisääntyminen ennalta immunisoitujen hiirten aivoissa ei ole tappavaa, ja adoptiosiirtokokeet osoittavat, että CD3+ T-soluja tarvitaan suojaan.

**Tulos**

Alfa-beeta-T-solut suojaavat tappavalta enkefaliitilta VEEV-infektion hiirimallissa.

**Esimerkki 1.3815**

NIAID:n (National Institute for Allergy and Infectious Diseases) biopuolustusproteomiikkaohjelmassa pyritään tunnistamaan kohteita mahdollisia rokotteita, terapeuttisia aineita ja diagnostiikkaa varten bioterrorismin kannalta huolestuttavia tekijöitä, kuten bakteeri-, lois- ja viruspatogeeneja vastaan. Ohjelmaan kuuluu seitsemän proteomiikan tutkimuskeskusta, jotka tuottavat erityyppisiä patogeeni-isäntätietoja, mukaan lukien massaspektrometria, mikrokiintolevyjen transkriptioprofiilit, proteiinien vuorovaikutukset, proteiinirakenteet ja biologiset reagenssit. Biopuolustuksen resurssikeskus (www.proteomicsresource.org) on kehittänyt bioinformatiikan kehyksen, jossa käytetään proteiinikeskeistä lähestymistapaa, jolla integroidaan ja tuetaan suuren ja heterogeenisen datan louhintaa ja analysointia. Lähestymistavan perustana on tietovarasto, jossa on kattavat proteiinien ja geenien tunniste- ja nimikartoitukset ja annotaatiot, jotka on poimittu yli 100 molekyylitietokannasta. Avainproteiineille annetaan lisäarvoa tuottavia annotaatioita kokeellisista löydöksistä kontrolloidun sanaston avulla. Patogeenin ja isännän omics-datan saatavuus integroidussa kehyksessä mahdollistaa tietojen maailmanlaajuisen analysoinnin ja vertailun eri kokeiden ja organismien välillä, kuten useat tässä esitetyt tapaustutkimukset osoittavat. (1) Sellaisen hypoteettisen proteiinin tunnistaminen, jolla on erilainen geenien ja proteiinien ilmentyminen kahdessa isäntäjärjestelmässä (hiiren makrofagi ja ihmisen HeLa-solut), jotka on infektoitu erilaisilla bakteeripatogeeneillä (Bacillus anthracis ja Salmonella typhimurium) ja viruspatogeeneillä (ortopox), mikä viittaa siihen, että tämä proteiini voidaan priorisoida lisäanalyysejä ja toiminnallista karakterisointia varten. (2) Rokotteen ja ihmisen proteiinien vuorovaikutusverkoston analyysi, jota täydennettiin proteiinien kertymätasoilla, johti ihmisen keratiini, tyyppi II -sytoskelettiproteiini 4:n tunnistamiseen potentiaaliseksi terapeuttiseksi kohteeksi. (3) Patogeenisten varianttien täydellisten genomien vertailu yhdistettynä täydellisiä proteomeja koskeviin kokeellisiin tietoihin mahdollisti kymmenen Bacillus anthracis -bakteerin potentiaalisen diagnostisen kohteen tunnistamisen ja priorisoinnin. Integroiva analyysi useista eri keskuksista peräisin olevien tietokokonaisuuksien välillä voi paljastaa mahdollisen funktionaalisen merkityksen ja patogeeni- ja isäntäproteiinien väliset piilosuhteet, mikä tarjoaa systeemilähestymistavan patogeenisuuden perusymmärrykseen ja kohteiden tunnistamiseen.

**Tulos**

Biopuolustuksen omics-tietojen järjestelmäintegraatio taudinaiheuttajan ja isännän vuorovaikutuksen analysoimiseksi ja potentiaalisten kohteiden tunnistamiseksi.

**Esimerkki 1.3816**

Mikrosatelliitteja (SSR) on kaikkialla Ebolavirusgenomien koodaavilla ja ei-koodaavilla alueilla. Analysoimme synteettisesti mikrosatelliitteja 219 Ebolavirusgenomin koko genomissa ja terminaalialueilla viidestä lajista. Ebolavirus-sekvensseissä havaittiin pientä lajinsisäistä vaihtelua ja suurta lajien välistä vaihtelua erityisesti terminaalisilla ei-koodaavilla alueilla. Täydellisissä genomeissa havaittiin vain viisi konservoitunutta mikrosatelliittia, joista neljä, jotka olivat hyvin emäspareja ja auttoivat muodostamaan konservoituja kantasilmukkarakenteita, esiintyivät pääasiassa terminaalisilla ei-koodaavilla alueilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että konservoidut mikrosateliitit voivat olla evolutiivisesti valikoituneita muodostamaan konservoituja sekundäärisiä rakenteita Ebolavirusgenomien 5 0 , 3 0 terminaalissa. Se voi auttaa ymmärtämään mikrosatelliittien biologista merkitystä Ebolaviruksen ja myös muiden virusten genomeissa.

**Tulos**

Konservoituneet mikrosatelliitit voivat vaikuttaa Ebolavirusgenomien 5 0 , 3 0 päätepisteiden kantasilmukan rakenteisiin.

**Esimerkki 1.3817**

Taustaa: Nosokomiaaliset eli terveydenhuoltoon liittyvät infektiot aiheuttavat suuria lääketieteellisiä ja taloudellisia menetyksiä potilaille, terveydenhuollon työntekijöille, hoitajille ja terveydenhuoltojärjestelmälle. Ihmisten välisillä kontaktipoluilla on suuri merkitys tartuntatautien leviämisessä, mutta terveydenhuollon työntekijöiden liikkumisen ja kontaktipoluilla terveydenhuoltolaitoksessa ja HAI:lla on vain vähän yhteyttä. Näiden mallien kvantitatiivinen kartoittaminen auttaa ymmärtämään HAI:n dynamiikkaa ja voi johtaa kohdennetumpiin ja tehokkaampiin torjuntastrategioihin sairaalaympäristössä. Menetelmät: Kolmen kanadalaisen yliopistollisen kaupunkisairaalan henkilökunta täytti yksityiskohtaisen kyselylomakkeen, joka koski demografisia tietoja, henkilöiden välisiä kontakteja, liikkumista sairaalassa sekä infektioiden ehkäisy- ja valvontakäytäntöjä. Henkilökunta jaettiin seuraaviin ryhmiin: hallinto/tukihenkilöstö, sairaanhoitajat, lääkärit ja "muut terveydenhuollon työntekijät" - neljäs erillinen ryhmä, johon lääkärit ja sairaanhoitajat eivät kuulu. Käyttämällä kvantitatiivisia verkostomallinnustyökaluja rakensimme tuloksena syntyneen terveydenhuoltohenkilöstön "yhteissijoitusverkoston" havainnollistamaan eri ammattien välisiä yhteyksiä ja sijainteja sairaalaympäristössä. Tulokset: 3048 vastaajasta (vastausprosentti 38 %) kukin terveydenhuollon työntekijä kävi kolmessa sairaalassa viikoittain keskimäärin 3,79, 3,69 ja 3,88 kerroksessa, ja keskihajonta oli 2,63, 1,74 ja 2,08. Lääkärit raportoivat eniten suoria potilaskontakteja (> 20 potilasta/päivä) mutta vähiten kontakteja muihin terveydenhuollon työntekijöihin; sairaanhoitajilla oli eniten suoria potilaskontakteja (> 20 minuuttia). "Muilla terveydenhuollon työntekijöillä" oli eniten suoria päivittäisiä kontakteja kaikkien muiden terveydenhuollon työntekijöiden kanssa. Lääkärit ilmoittivat myös käyneensä viikossa huomattavasti useammassa paikassa kuin sairaanhoitajat, muut terveydenhuollon työntekijät tai hallintohenkilöstö; sairaanhoitajat kävivät vähiten. Julkisissa tiloissa, kuten kahvilassa, henkilökunta kävi viikoittain eniten, mutta keskimääräiset vierailukertojen tuntimäärät olivat alhaisimmat. Sairaalahoitopaikoissa kävi viikoittain huomattavasti enemmän terveydenhuoltohenkilöstöä kuin avohoitopaikoissa. Päätelmät: Terveydenhuoltohenkilöstön yhteydenpitomallit ja tiloissa liikkuminen osoittavat merkittävää heterogeenisuutta ammatin mukaan. Valvontastrategiat, joissa otetaan huomioon tämä terveydenhuollon työntekijöiden monimuotoisuus, voivat olla tehokkaampia kuin "yhden strategian mukaiset" HAI:n ehkäisy- ja valvontaohjelmat.

**Tulos**

Terveydenhuoltohenkilöstön kontaktit sairaalaympäristössä: näyttöä innovatiivisten infektioiden torjuntaa koskevien lähestymistapojen kehittämiseksi.

**Esimerkki 1.3818**

Kiinan Wuhanissa joulukuussa 2019 ilmaantuneen uuden koronaviruksen (nCoV) pandemiamahdollisuudet ovat vahvasti sidoksissa dokumentoimattomien ihmisten tartuntojen määrään ja tarttuvuuteen. Esittelemme tässä tuloksia akuutteja virusperäisiä hengitystieinfektioita koskevasta ennakoivasta pitkittäisnäytteenottotutkimuksesta, jossa dokumentoidaan kausittaisen koronaviruksen oireettomien infektioiden ja kliiniseen hoitoon hakeutumisen määrät. Suurin osa infektioista on oireettomia useimpien oireiden määritelmien mukaan, ja vain 4 prosenttia kausittaisen koronavirusinfektion saaneista henkilöistä hakeutui oireidensa vuoksi hoitoon. Nämä luvut osoittavat, että hyvin suuri osa kausittaisista koronavirusinfektioista on dokumentoimattomia, ja ne tarjoavat viitteitä, joiden avulla voidaan ymmärtää uuden nCoV:n leviämistä. . CC-BY 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavissa tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Oireettoman tartunnan määrän suora mittaaminen ja kliinisen hoidon hakeminen kausittaisen koronaviruksen osalta.

**Esimerkki 1.3819**

Tarvittavat seulonnat on suoritettava, jotta voidaan valvoa Corona-viruksen leviämistä jokapäiväisessä elämässä ja tehdä alustava diagnoosi epäilyttävissä tapauksissa. Patologisten laboratoriotutkimusten pitkä kesto ja väärät testitulokset saivat tutkijat keskittymään eri aloille. Nopeat ja tarkat diagnoosit ovat välttämättömiä COVID-19:n tehokkaille toimenpiteille. Röntgen- ja tietokonetomografiakuvien (CT) avulla saadut tiedot ovat elintärkeitä kliinisten diagnoosien tekemisessä. Siksi pyrittiin kehittämään koneoppimismenetelmä virusepidemioiden havaitsemiseen analysoimalla röntgenkuvia. Tässä tutkimuksessa luokitellaan kuuteen tilanteeseen kuuluvia kuvia, mukaan lukien koronaviruskuvat. Koska kuvien määrä tietokannassa on puutteellinen ja epätasapainoinen, on kätevämpää analysoida näitä kuvia käsityönä tehdyillä ominaisuuksien louhintamenetelmillä. Tätä tarkoitusta varten ensin kaikki tietokannan kuvat poimitaan neljän ominaisuuksien poiminta-algoritmin avulla. Nämä uutetut piirteet yhdistetään raakamuodossa. Epätasapainoisen datan ongelma poistetaan tuottamalla piirrevektorit SMOTE-algoritmilla. Lopuksi ominaisvektorin kokoa pienennetään käyttämällä pinottua autokooderia ja pääkomponenttianalyysiä, jotta ominaisvektorista voidaan poistaa toisiinsa liittyvät ominaisuudet. Saatujen tulosten perusteella voidaan todeta, että ehdotettu menetelmä on tehokas erityisesti COVID-19-diagnoosin tekemiseksi lyhyessä ajassa ja tehokkaasti.

**Tulos**

Coronaviruskuvausten luokittelu käyttämällä kutistettuja ominaisuuksia

**Esimerkki 1.3820**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida akuutin keuhkoputkentulehduksen vuoksi sairaalahoitoon joutuneiden potilaiden virustiheyttä, kausivaihtelua sekä kliinisiä ja demografisia ominaisuuksia. Poikkileikkaustutkimus, kuvaileva tutkimus tehtiin 316:lle alle 2-vuotiaalle lapselle, jotka joutuivat sairaalaan akuutin virusperäisen bronkioliitin vuoksi. Hengitystieinfektion aiheuttajat tutkittiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Tähän tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 316 imeväistä. Näistä 316 imeväisestä 75 prosentilla (237/316) todettiin vähintään yksi hengitystieinfektion taudinaiheuttaja. Hengitystieinfektiovirus (RSV) oli yleisin virus, joka tunnistettiin 127 imeväisellä (40,1 %), ja seuraavaksi yleisin virus oli rinovirus (n = 78, 24,6 %). Tässä tutkimuksessa, jossa virusten aiheuttajat määritettiin PCR:n avulla potilailta, joita seurattiin akuutin bronkioliitin diagnoosin vuoksi, RSV todettiin yleisimmäksi aiheuttajaksi, kuten muissakin tutkimuksissa. Lähes puolella RSV-positiivisista potilaista RSV:hen liittyi toinen tai kolmas taudinaiheuttaja.

**Tulos**

Virusperäisten hengitystieinfektioiden etiologia, kausiluonteisuus ja kliiniset piirteet akuutin bronkioliitin vuoksi sairaalahoitoon otetuilla lapsilla: Yhden keskuksen tutkimus

**Esimerkki 1.3821**

Henipavirukset, joita edustavat Hendra- (HeV) ja Nipah-virukset (NiV), ovat erittäin patogeenisiä zoonoottisia paramyxoviruksia, joilla on ainutlaatuisen laaja isäntätrooppisuus ja jotka ovat aiheuttaneet toistuvia taudinpurkauksia Australiassa, Kaakkois-Aasiassa, Intiassa ja Bangladeshissa. Tartuntoihin liittyvä korkea sairastavuus ja kuolleisuus sekä lisensoitujen viruslääkkeiden puute tekevät henipaviruksista potentiaalisen biologisen uhan ihmisille ja karjalle. Henipavirusten pääsy soluun alkaa G-kuoriglykoproteiinin kiinnittymisestä isäntäsolun kalvoreseptoreihin. Aiemmin on eristetty henipaviruksia neutraloivia ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita (hmAb) käyttäen HeV-G-glykoproteiinia ja ihmisen naiivia vasta-ainekirjastoa. Yksi ristiin reagoiva ja reseptoreita estävä hmAb (m102.4) osoitettiin äskettäin tehokkaaksi altistumisen jälkeiseksi hoidoksi kahdessa NiV- ja HeV-infektion eläinmallissa, sitä on käytetty useille ihmisille myötätuntoperusteisesti, ja sitä kehitetään parhaillaan käytettäväksi ihmisillä. Tässä raportoimme HeV-G:n ja m102.3:n kompleksin kiderakenteen, m102.4:n johdannaisen, ja kuvaamme NiV- ja HeV-pakomutaatioita. Tämä rakenne antaa yksityiskohtaisen käsityksen m102.4:n suorittaman HeV- ja NiV-neutraloinnin mekanismista, ja se toimii mallina m102.4:n optimoimiseksi edelleen terapeuttisena aineena sekä sisäänpääsyn estäjien ja rokotteiden kehittämiseksi.

**Tulos**

Kiderakenne Hendra-viruksen kiinnittyvän G-glykoproteiinin kiderakenne, joka on sidottu voimakkaaseen ristiin reagoivaan neutraloivaan ihmisen monoklonaaliseen vasta-aineeseen.

**Esimerkki 1.3822**

Taustaa: Ohjeissa ei tällä hetkellä suositella keuhkojen ultraäänitutkimuksen (LUS) käyttöä vaihtoehtona rintakehän röntgenkuvaukselle (CXR) tai tietokonetomografialle (CT) keuhkokuumeen diagnosoinnissa. Teimme meta-analyysin, jossa tiivistettiin olemassa oleva näyttö LUS:n diagnostisesta tarkkuudesta aikuisten keuhkokuumeen diagnosoimiseksi. Menetelmät: Teimme systemaattisen haun julkaistuista tutkimuksista, joissa verrattiin LUS:n diagnostista tarkkuutta referenssinä käytettyyn CXR- tai rintakehän CT-kuvaukseen ja/tai kliinisiin kriteereihin keuhkokuumeen diagnosoimiseksi ≥18-vuotiailla aikuisilla. Hyväksyttävissä tutkimuksissa edellytettiin, että arviointihetkellä oli CXR- ja/tai rintakehän CT-kuvaus. Keräsimme manuaalisesti kuvailevat ja määrälliset tiedot soveltuvista tutkimuksista ja laskimme yhdistetyn herkkyyden ja spesifisyyden Mantel-Haenszel-menetelmällä sekä yhdistetyt positiiviset ja negatiiviset todennäköisyyssuhteet (LR) DerSimonian-Laird-menetelmällä. Arvioimme heterogeenisuutta Q- ja I 2 -tilastojen avulla. Tulokset: Alkuperäinen hakustrategia tuotti 2726 artikkelia, joista 45 (1,7 %) valittiin manuaalisesti tarkasteltavaksi ja 10 (0,4 %) kelpuutettiin analyyseihin. Näiden 10 tutkimuksen yhteenlaskettu otoskoko oli 1172 osallistujaa. Kuudessa tutkimuksessa oli mukana aikuispotilaita, jotka olivat joko sairaalahoidossa tai otettiin päivystyspoliklinikalle keuhkokuumetta epäiltäessä, ja neljässä tutkimuksessa oli mukana kriittisesti sairaita aikuispotilaita. Seitsemässä tutkimuksessa LUS-tutkimuksen suorittivat korkeasti koulutetut ultraäänitutkimuksen tekijät, kahdessa koulutetut lääkärit ja yhdessä tutkimuksessa ei mainittu koulutuksen tasoa. Kaikki tutkimukset tehtiin korkean tulotason maissa. LUS:n tekeminen kesti enintään 13 minuuttia. Yhdeksässä tutkimuksessa käytettiin 3,5-5 MHz:n mikrokonveksista anturia ja yhdessä 5-9 MHz:n kuperaa anturia. Yhdistetty herkkyys ja spesifisyys keuhkokuumeen diagnosoinnissa LUS:n avulla oli 94 % (95 % CI, 92 %-96 %) ja 96 % (94 %-97 %); yhdistetty positiivinen ja negatiivinen LR oli 16,8 (7,7-37,0) ja 0,07 (0,05-0,10); ja alue-ero-ROC-käyrän alapuolella oli 0,99 (0,98-0,99). Päätelmät: Meta-analyysimme tukee sitä, että kun LUS-kuvaus tehdään korkeasti koulutettujen ultraäänitutkimusten tekijöiden toimesta, se toimii hyvin keuhkokuumeen diagnosoinnissa. Yleislääkäreitä ja päivystyslääkäreitä olisi kannustettava oppimaan LUS-menetelmää, koska se näyttää olevan vakiintunut diagnostinen väline kokeneiden lääkäreiden käsissä.

**Tulos**

Keuhkojen ultraäänitutkimus aikuisten keuhkokuumeen diagnosoinnissa: systemaattinen katsaus ja meta-analyysi.

**Esimerkki 1.3823**

Tartuntatautien syiden ymmärtäminen ja niiden parempi torjunta edellyttävät havainnollisia ja kokeellisia tutkimuksia. Usein näitä tutkimuksia on tehtävä monessa eri mittakaavassa, kuten molekyyli-, solu-, eliö- ja populaatiotasolla. Tutkimuksissa on otettava huomioon sekä patogeenin ja isännän vuorovaikutukseen vaikuttavat sisäiset että ulkoiset tekijät. Ne edellyttävät myös patologian, epidemiologian, mikrobiologian ja ekologian kaltaisten tieteenalojen tutkimusmenetelmien yhdistelmää. Siksi on tärkeää, että tieteenalat tekevät yhteistyötä tutkimuksia suunniteltaessa ja toteutettaessa. Lopuksi meidän on integroitava ja tulkittava tietoja eri tasojen ja tieteenalojen välillä, jotta voimme paremmin laatia torjuntastrategioita. Tämä edellyttää toista asiantuntijaryhmää, jolla on laaja poikkitieteellinen koulutus epidemiologiasta ja kyky työskennellä helposti muiden kanssa.

**Tulos**

Syy-yhteyden määrittäminen ja sairauksien hallinta perustuu monitieteiseen yhteistyöhön perustuvaan tutkimukseen.

**Esimerkki 1.3824**

Nuha- ja enterovirukset ovat hengitystieinfektioiden pääasiallisia aiheuttajia. Genotyyppisen monimuotoisuuden arvioimiseksi ja pikornavirusten evoluutiota muokkaavien voimien tunnistamiseksi seuloimme hengitystiesairauksista kärsiviä henkilöitä käyttämällä rinovirusspesifisiä tai yleisiä reaaliaikaisia PCR-määrityksiä. Sen jälkeen sekvensoimme viruspositiivisten näytteiden 5′ siirtämätöntä aluetta, kapsidiproteiini VP1:n ja proteaasin esiaste 3CD:n alueita. Myöhemmin tehty fylogeneettinen analyysi osoitti ihmisissä kiertävien rinovirusten suuren genotyyppisen monimuotoisuuden. Tunnistimme ja saimme valmiiksi uuden enteroviruksen genotyypin genomisekvenssin, joka liittyy hengitystieoireisiin ja akuuttiin välikorvatulehdukseen, mikä osoittaa rinovirusten ja enterovirusten läheisen yhteyden ja tarpeen havaita molemmat virukset hengitystietutkimusnäytteistä. Lopuksi tunnistimme kiertävien rinovirusten rekombinantit ja kartoitimme niiden rekombinaatiokohdat, mikä osoittaa, että rinovirukset voivat rekombinoitua luonnollisessa isännässään. Tämä tutkimus selventää näiden virusten monimuotoisuutta ja selittää niiden evoluution syitä.

**Tulos**

Uudet hengitysteiden enterovirukset ja rekombinantit rinovirukset kiertävien pikornavirusten joukossa.

**Esimerkki 1.3825**

Taustaa: Hiiren norovirus (MNV) on tunnetusti yleisin viruspatogeeni vankeudessa pidetyissä hiirikoloniatyypeissä. MNV:n nopea osoitusmääritys olisi hyödyllinen väline MNV-infektion seurannassa ja ehkäisyssä. Tässä tutkimuksessa luotiin rekombinaasipolymeraasimonistus (RPA) -määritys, jonka tarkoituksena on tarjota ratkaisu MNV:n nopeaan ja herkkään havaitsemiseen. Tulokset: RT-RPA-määrityksen havaitsemisraja MNV:n havaitsemiseksi oli 1 × 10 2 RNA-molekyylikopiota reaktiota kohti. Määritys oli spesifinen, koska ristireaktioita muiden yleisten hiirivirusten kanssa ei esiintynyt. Lisäksi RT-RPA-määrityksen laaja reaktiivisuus validoitiin käyttämällä syntetisoitua templaattia, jossa oli seitsemän pistemutaatiota useiden MNV-kantojen välillä. MNV:n RT-RPA-testi pystyi havaitsemaan vain 1 × 10 2 mutanttikopiota reaktiota kohti, mikä viittaa siihen, että testi voisi olla laajasti reaktiivinen monille erilaisille MNV-kannoille. Neljäkymmentäkahdeksan kliinistä näytettä, mukaan lukien 16 mahakudosnäytettä, 16 paksusuolen kudosnäytettä ja 16 ulostenäytettä, testattiin uuden RT-RPA-määrityksen validointia varten. RT-RPA:n ja RT-qPCR:n osoittamistulokset kliinisissä näytteissä olivat hyvin samankaltaisia, paitsi että yksi mahakudosnäyte, joka oli positiivinen RT-qPCR:llä ja jonka RNA-titteri oli 27 kopiota, oli negatiivinen RT-RPA:lla. Päätelmät: Laajasti reagoiva RT-RPA-määritys on onnistunut MNV:n havaitsemiseksi.

**Tulos**

Laajasti reagoivan käänteisen transkriptiorekombinaasipolymeraasimonistusmäärityksen kehittäminen ja arviointi hiirten noroviruksen nopeaa havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.3826**

Taustaa: Primaarinen sädekehän dyskinesia voi johtua useista erilaisista sädekehän vioista, jotka vaikuttavat haitallisesti sädekehän toimintaan ja johtavat selvästi vähentyneeseen tai puuttuvaan limakalvopuhdistukseen. Diagnoositestauksen parantaminen on ajankohtainen tutkimusalue. PCD:n diagnostisen arvioinnin aikana havaitsimme PCD-diagnoosin saaneilla potilailla, joilla on diagnosoitu PCD, kartiomaisia kartiomaisia ulokkeita, jotka ovat peräisin osasta sädesolujen apikaalista pintaa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, onko tämä poikkeavuus spesifinen PCD:lle. Menetelmät: Epiteelin reunat 67:ltä peräkkäin diagnosoidulta PCD-potilaalta, 67:ltä peräkkäin PCD-diagnostiikkaan lähetetyltä potilaalta, joilla PCD oli suljettu pois, 22:lta astmaa sairastavalta potilaalta ja 18:lta kystistä fibroosia sairastavalta potilaalta tutkittiin takautuvasti sokkoutetulla tavalla valomikroskoopilla. Tulokset: Neljäkymmentäkuusi 67:stä PCD-potilaasta sairasti kiilamaisia kartiomaisia epiteelin ulokkeita, kun taas potilailla, joilla PCD oli suljettu pois, tai potilailla, jotka sairastivat astmaa tai CF:tä, ei havaittu yhtään. Herkkyys, spesifisyys, positiivinen ennustearvo ja negatiivinen ennustearvo, joiden mukaan kiilamaiset kartiomaiset ulokkeet ennustavat PCD-diagnoosia, olivat 76,5, 100, 100 ja 77 prosenttia. Päätelmät: Tyypilliset säikeisepiteelisolujen kartiomaiset ulokkeet voivat olla hyödyllinen osoitin PCD-diagnoosin tekemisessä. Niiden puuttuminen ei kuitenkaan sulje pois PCD-diagnoosia.

**Tulos**

Hiilimäiset kartiomaiset epiteelisolujen ulokkeet viittaavat primaarisen hiussuonten dyskinesian diagnoosiin.

**Esimerkki 1.3827**

Kiinan Heilongjiangin maakunnasta aiemmin eristetyn sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) kannan LJB/03 nukleokapsidi (N) -geeni kloonattiin, sekvensoitiin ja sitä verrattiin muiden lintujen ja nisäkkäiden koronavirusten julkaistuihin sekvensseihin. LJB/03:n koko N-geenin avointa lukukehystä (ORF) koodaava nukleotidisekvenssi oli 1326 emäksen pituinen, ja se koodasi 441 aminohappoa sisältävää proteiinia, jonka ennustettu Mr-arvo oli 49 kDa. Se koostui 405 adeniini- (30,5 %), 294 sytosiini- (22,1 %), 329 guaniini- (24,8 %) ja 298 tymiini- (22,5 %) jäännöksestä. Sekvenssivertailu muiden GenBankista valittujen PEDV-kantojen kanssa osoitti, että LJB/03:n N-geenillä on suuri sekvenssihomologia muiden PEDV-isolaattien kanssa, 97,4 % JS2004:n, 95,6 % chinju99:n, 96,6 % Br1/87:n ja 96,8 % CV777:n kanssa. Koodatun proteiinin aminohappoidentiteetti oli 96,4 % verrattuna CV777:ään, 96,1 % Brl/87:ään, 98 % JS2004:ään ja 96,90 % chinju99:ään. Aminohapposekvenssi sisälsi seitsemän potentiaalista proteiinikinaasi C:n fosforylaatiokohtaa, yhdeksän kaseiinikinaasi II:n fosforylaatiokohtaa, yhden tyrosiinikinaasin fosforylaatiokohdan, kaksi cAMP- ja cGMP-riippuvaisen proteiinikinaasin fosforylaatiokohtaa.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen LJB/03 N-geenin kloonaus ja sekvenssianalyysi

**Esimerkki 1.3828**

Mekanistiset hypoteesit tartuntatautien leviämisestä ilmateitse ovat perinteisesti korostaneet yskän ja aivastelun merkitystä, sillä ne ovat dramaattisia uloshengitystapahtumia, jotka tuottavat sekä helposti näkyviä pisaroita että suuria määriä hiukkasia, jotka ovat liian pieniä silmin havaittaviksi. On kuitenkin jo pitkään tiedetty, että myös normaali puhe tuottaa suuria määriä hiukkasia, jotka ovat liian pieniä silmin havaittaviksi, mutta riittävän suuria kuljettamaan erilaisia tarttuvia hengitystiepatogeenejä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että ihmisen normaalin puheen aikana tapahtuvan hiukkaspäästön nopeus korreloi positiivisesti ääntelyn voimakkuuden (amplitudin) kanssa ja vaihtelee noin 1-50 hiukkasesta sekunnissa (0,06-3 hiukkasta cm 3 :ssa) matalilla ja korkeilla amplitudeilla riippumatta puhutusta kielestä (englanti, espanja, mandariini tai arabia). Lisäksi pieni murto-osa yksilöistä käyttäytyy "puheen superemitoitsijoina", jotka päästävät johdonmukaisesti suuruusluokkaa enemmän hiukkasia kuin vertaisryhmänsä. tietomme osoittavat, että puheen superemissioilmiötä ei voida täysin selittää fonisilla rakenteilla tai puheen amplitudilla. nämä tulokset viittaavat siihen, että muut tuntemattomat fysiologiset tekijät, jotka vaihtelevat dramaattisesti yksilöiden välillä, voivat vaikuttaa hengitysteitse tarttuvien tautien leviämisen todennäköisyyteen, ja ne auttavat myös osaltaan selittämään sellaisten superemitoitsijoiden olemassaolon, jotka ovat suhteettomasti vastuussa ilmateitse leviävien tartuntatautien puhkeamisesta. Jo pitkään on tunnustettu, että ihmisen hengitystieilmiöiden, kuten aivastuksen, yskimisen, puhumisen ja hengittämisen, aikana erittyvät hiukkaset toimivat hengityselinten taudinaiheuttajien välittäjinä 1-6 . Kunkin uloshengitystoiminnan suhteellinen osuus tarttuvien mikro-organismien leviämisessä on kuitenkin edelleen epäselvä 4 . Monet aiemmat tutkimukset ovat keskittyneet yskimiseen 7-12 ja aivasteluun 11,13,14, jotka tuottavat suhteellisen suuria pisaroita (noin 50 μm tai suurempia), jotka ovat helposti paljain silmin havaittavissa. Vähemmän havaittavia, mutta joidenkin tautien kannalta kiistatta tarttuvampia ovat pienemmät hiukkaset, jotka vapautuvat aivastuksen ja yskimisen sekä hengityksen 15-17 ja puhumisen 16, 18, 19 aikana. Näiden pienhiukkasten uskotaan syntyvän hengityksen ja puhumisen aikana hengitysteiden limakalvokerroksista keuhkoputkissa tapahtuvan "nestekalvon puhkeamismekanismin" ja äänihuulten lähentymisen ja kurkunpään värähtelyn yhdistelmänä 6,20,21 . Hengityksen ja tyypillisen puheen aikana vapautuvat hiukkaset ovat halkaisijaltaan keskimäärin vain 1 μm 15-17, joten ne ovat liian pieniä, jotta niitä voisi nähdä ilman erikoislaitteita. Pienestä koostaan huolimatta nämä mikrometrin kokoiset hiukkaset ovat kuitenkin riittävän suuria kuljettamaan mukanaan erilaisia hengitystiepatogeeneja, kuten tuhkarokkovirusta (50-500 nm) 22 , influenssavirusta (100 nm-1 µm) 23 ja Mycobacterium tuberculosis -bakteeria (1-3 µm) 24 . Yan et al. ovatkin hiljattain vahvistaneet, että influenssaviruksen RNA:ta on merkittäviä määriä pienissä hiukkasissa (<5 μm), joita influenssatartunnan saaneet henkilöt päästävät luonnollisen hengityksen aikana ilman yskimistä tai aivastelua 25 . Nämä pienet hiukkaset ovat mahdollisesti tarttuvampia kuin suuremmat aivastus- tai hengitysilman hiukkaset.

**Tulos**

Aerosolipäästö ja -upermissio ihmisen puheen aikana lisääntyvät äänen voimakkuuden kasvaessa.

**Esimerkki 1.3829**

Hengityselinsairaudet ovat hyvin yleinen lasten sairastuvuuden ja kuolleisuuden lähde. Terveydenhoitajat joutuvat usein pulmaan, kun he kohtaavat kuumeisen imeväisen tai lapsen, jolla on hengitystieinfektio. Monien lääkäreiden mielestä on vaikeaa varmistaa, onko kuumeen aiheuttaja virus vai bakteeri. Tämän katsauksen tavoitteena on päivittää nykyinen näyttö viruksen aiheuttamasta bakteeri-infektiosta. Esittelemme useita kliinisiä ja in vitro -tutkimuksia, jotka tukevat viruksen ja sekundaaristen bakteeri-infektioiden välistä yhteyttä. Lisäksi käsittelemme viruksen ja bakteerin yhteisesiintymisen patofysiologiaa ja ennaltaehkäisytapoja. PubMed- ja MEDLINE-tietokannoista etsittiin julkaistuja artikkeleita, jotka käsittelevät hengitystieviruksiin liittyviä bakteeri-infektioita. Tämän katsauksen pitäisi antaa kliinikoille kattava käsitys bakteeri- ja virusperäisten samanaikaisten infektioiden tai sekundaaristen infektioiden valikoimasta, joita voi esiintyä viruksen aiheuttaman hengitystiesairauden yhteydessä.

**Tulos**

Dovepress-viruksen aiheuttama sekundaarinen bakteeri-infektio: tiivis katsaus

**Esimerkki 1.3830**

H7-alatyypin lintuinfluenssa uhkaa kansanterveyttä siipikarjan ja ihmisten osalta. Näin ollen spesifinen ja herkkä diagnostinen testi on olennaisen tärkeä H7-alatyypin influenssainfektioiden hallinnassa. Tässä tutkimuksessa tuotettiin viisi hiiren monoklonaalista vasta-ainetta (mAb) influenssa A/Anhui/1/2013 (H7N9) hemagglutiniinia (HA) vastaan, ja ne karakterisoitiin Western blot-, immunofluoresenssi- ja hemagglutinaation estomäärityksillä. Kaikki viisi spesifistä mAb:tä reagoivat H7N9:n HA-proteiinin kanssa, mutta eivät H1N1:n, H3N2:n tai H5N1:n. Sieppaus- ja detektiovasta-aineiden yhdistelmärakenteiden avulla valittiin yhteensopivat parit mAb:t (1C4-pinnoitettu ja 2D7-merkitty), joita käytettiin kaksoisvasta-aine-sandwich-ELISA:ssa (DAS-ELISA). Sandwich-ELISA:n havaitsemisrajat olivat 0,45 ng ml -1 A/Anhui/1/2013 (H7N9):stä peräisin olevalle HA-proteiinille tai 1 ja 2 HA-yksikköä/50 µl A/Anhui/1/2013 (H7N9):lle ja A/GD/17SF003/2016 (H7N9):lle. Nämä H7-alatyypin HA-vasta-aineet ja uusi DAS-ELISA tarjoavat arvokkaan lähestymistavan H7-alatyypin influenssaviruksen spesifiseen havaitsemiseen ja sen HA-proteiinin kvantifiointiin erityisesti uuden epidemian H7N9 osalta. influenza A, H7-alatyyppi, hemagglutiniini, monoklonaaliset vasta-aineet, sandwich-ELISA Tan, W. (2020). Hiiren monoklonaalisten vasta-aineiden kehittäminen ja optimoitu paritus hemagglutiniinin havaitsemiseksi uuden H7-alatyypin influenssaviruksissa. Sci China Life Sci 63, 279-289. https://doi.

**Tulos**

Hiiren monoklonaalisten vasta-aineiden kehittäminen ja optimoitu yhdistäminen uuden H7-alatyypin influenssavirusten hemagglutiniinin havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.3831**

Virusinfektiot aiheuttavat merkittäviä maailmanlaajuisia terveyshaasteita erityisesti siksi, että resistenttien viruskantojen ilmaantuminen ja pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät haittavaikutukset hidastavat edelleen tehokkaiden viruslääkehoitojen käyttöä. Tämän vuoksi on välttämätöntä kehittää turvallisia ja tehokkaita vaihtoehtoja perinteisille viruslääkkeille. Nykytilanteessa nanomateriaalit ovat nousseet esiin uusina viruslääkkeinä niiden ainutlaatuisten kemiallisten ja fysikaalisten ominaisuuksien tarjoamien mahdollisuuksien vuoksi. Hopean nanohiukkasia on tutkittu pääasiassa niiden antimikrobisen potentiaalin vuoksi bakteereja vastaan, mutta ne ovat osoittautuneet aktiivisiksi myös useita virustyyppejä, kuten ihmisen imunodefektiovirusta, hepatiitti B -virusta, herpes simplex -virusta, hengitystieoireyhtymävirusta ja apinarokkovirusta vastaan. Metalli-nanohiukkasten käyttö tarjoaa mielenkiintoisen mahdollisuuden uusiin viruslääkkeisiin. Koska metallit voivat hyökätä monenlaisiin kohteisiin viruksessa, resistenssin kehittymisen mahdollisuus on pienempi kuin perinteisillä viruslääkkeillä. Tässä katsauksessa keskitytään hopean nanohiukkasten tuotantomenetelmien kehittämiseen ja niiden käyttöön viruslääkkeinä patogeenisiä viruksia vastaan. Molecules 2011, 16 8895

**Tulos**

molekyylit Hopean nanohiukkaset mahdollisina viruslääkkeinä

**Esimerkki 1.3832**

Nuori fretti esiteltiin takapareesin, virtsan ja ulosteen pidätyskyvyttömyyden, painonpudotuksen, ruokahaluttomuuden ja velttouden vuoksi. Biokemiassa ja hematologiassa todettiin hyperproteiinimian, hyperglobulinemian ja anemian esiintyminen. Vatsan ultraäänitutkimus osoitti splenomegaliaa, adenomegaliaa ja nefromegaliaa sekä vatsaontelon elinten abdnomaalista echogeenisuutta, mikä sopi systeemisen koronaviroosin diagnoosiin. Fretti lopetettiin inhimillisesti. Histopatologisessa tutkimuksessa useissa elimissä (munuaisissa, maksassa, keuhkoissa, pernassa ja imusolmukkeissa) todettiin vaikea pyogranulomatoottinen tulehdus, johon liittyi neutrofiilinen vaskuliitti. Immunokemia FIPV3-70-vasta-aineella osoitti koronaviruksen antigeenin esiintymisen vaurioissa, mikä vahvisti diagnoosin Feline Infectious Peritonitis-like disease. Lievää mononukleaarista radikuloneuriittia esiintyi myös iskiashermossa, mikä mahdollisesti selittää tässä fretissä havaitun perifeerisen neuropatian. Takapareesi on yleinen ja epäspesifinen freteillä, mutta ulosteen ja virtsan pidätyskyvyttömyyttä kuvataan harvoin. Systeemisen koronaviruksen aiheuttamaa radikuloneuriittia olisi harkittava nuorilla potilailla, joilla esiintyy näitä oireita. Un jeune furet est présenté pour une parésie postérieure, une incontinence fécale et urinaire ainsi qu'une perte de poids, une anorexie et de la léthargie. Biokemiallisissa ja hematologisissa tutkimuksissa todettiin hyperprotéinémia, hyperglobulinémia ja anemia. Après la réalisation d'une échographie abdominale et de cytoponctions, le diagnostic de ଝ Crédits de formation continue. -La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individual et volontaire, est à effectuer auprès du CNVFCC (cf.sommaire).

**Tulos**

Systeemisen koronaviroosin epätavallinen esiintyminen fretillä ଝ Présentation atypique d'une coronavirose systémique chez un furet MOTS CLÉS

**Esimerkki 1.3833**

Aiemmin rekombinantti vesicular stomatitis virus (rVSV) -pseudotyypit, jotka ilmentävät ebolaviruksen glykoproteiineja (GP) VSV:n G-proteiinin sijasta, osoittivat kädellisten suojaavan tappavalta homologiselta ebolaviruksen haasteelta. Nämä pseudotyyppivektorit eivät sisältäneet rVSV:n genomissa muita heikentäviä mutaatioita. Tässä kuvaamme rVSV-vektoreita, jotka sisältävät täydellisen VSV-geenien täydennyksen ja ilmentävät Ebolavirus (EBOV) GP:tä ylimääräisestä transkription yksiköstä. Nämä rVSV-vektorit sisältävät saman heikentävien mutaatioiden yhdistelmän, jota on aiemmin käytetty rVSV:n ja ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 rokotteen kliinisessä kehitystyössä. Yksi näistä rVSV-vektoreista (N4CT1-EBOVGP1), joka ilmentää kalvoankkuroitua EBOV:n GP:tä genomin ensimmäisestä kohdasta (GP1), sai aikaan tasapainoisen solu- ja humoraalisen GP-spesifisen immuunivasteen hiirissä. Tämän vektorin kerta-annoksella immunisoidut marsut olivat suojassa taudin oireilta tappavan EBOV-haasteen jälkeen, kun taas kontrollieläimet kuolivat 7-9 päivän kuluessa. Myöhemmin N4CT1-EBOVGP1 osoitti täydellistä, yhden annoksen suojaa kahdelle makakille tappavan EBOV-haasteen jälkeen. Yksi sham-rokotettu makakki kuoli EBOV-infektion aiheuttamaan tautiin. Nämä tulokset osoittavat, että EBOV GP:tä ilmentävät erittäin heikennetyt rVSV-vektorit voivat tarjota turvallisempia vaihtoehtoja nykyisille EBOV-rokotteille.

**Tulos**

Rokottaminen erittäin heikennetyllä rekombinantilla Vesicular Stomatitis Virus -vektorilla suojaa tappavan Ebola-virusannoksen aiheuttamalta haasteelta.

**Esimerkki 1.3834**

Rotavirukset, jotka aiheuttavat eniten vakavaa ripulia pikkulapsilla ja monilla nisäkäslajeilla, ovat kehittäneet useita strategioita isännän synnynnäisen immuniteetin torjumiseksi, erityisesti interferonin (IFN) signaloinnin RV:n ei-rakenteellisen proteiinin 1 (NSP1) kautta. On kuitenkin vielä vähän tutkittu, kumoavatko RV:n rakenteelliset komponentit myös viruksenvastaisen vasteen. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että MAVS, joka on kriittinen isännän RNA:n tunnistamisreitille IFN-induktiota edeltävässä vaiheessa, hajoaa RV:n RNA:n metyyli- ja guanyylyyli-transferaasin (VP3) toimesta isännän alueeseen rajoittuvalla tavalla. Mekanistisesti VP3 lokalisoituu mitokondrioihin ja välittää MAVS:n proliinirikkaalla alueella olevan, aiemmin tunnistamattoman SPLTSS-motiivin fosforylaatiota, mikä johtaa sen proteasomaaliseen hajoamiseen ja IFN-l-tuotannon estämiseen RV-infektoituneissa suoliston epiteelisoluissa. On tärkeää, että VP3:n MAVS:n aktiivisuuden estäminen edistää RV:n lisääntynyttä replikaatiota ja viruksen patogeneesiä in vivo. Tuloksemme osoittavat, että RV VP3 on nisäkkäiden MAVS:n toiminnan virusantagonisti, ja paljastavat uuden patogeenivälitteisen MAVS-signalointia estävän mekanismin.

**Tulos**

Rotavirus VP3 kohdistaa MAVS:n hajotettavaksi estääkseen tyypin III interferonin ilmentymistä suoliston epiteelisoluissa.

**Esimerkki 1.3835**

Tarkoituksenamme oli arvioida hengitystievirusten profiilia akuutin alempien hengitystieinfektion (ALRI) vuoksi sairaalahoitoon otetuilla pikkulapsilla ja sen yhteyttä taudin vakavuuteen, joka määritellään lasten tehohoitoyksikön (PICU) tarpeena. Prospektiivinen havainnoiva kohorttitutkimus. Kolmannen asteen yliopistollinen sairaala Brasiliassa. Alle kolmevuotiaat lapset, jotka tulivat lasten päivystykseen ALRI:n vuoksi ja jotka otettiin sairaalaan. Ei ole. Nasofaryngeaaliset aspiraatit kerättiin potilailta 1. kesäkuuta 2008 ja 31. toukokuuta 2009 välisenä aikana sairaalahoidon ensimmäisten 48 tunnin aikana. Nenänielun aspiraateista testattiin 17 ihmisen hengitystievirusta molekyyli- ja immunofluoresenssiin perustuvilla määrityksillä. Yksinkertaiset ja moninkertaiset log-binomiaaliset regressiomallit muodostettiin, jotta voitiin arvioida virustyypin ja PICU:n sisäänoton tarpeen yhteyttä. Ikä, ennenaikaisuus, perussairaus ja synnynnäinen sydänsairaus olivat muuttujia. Nasofaryngeaaliset aspiraatit olivat positiivisia vähintään yhden viruksen suhteen 236 potilaalla. Rhinoviruksia havaittiin 85,6 prosentissa näytteistä, ja rhinovirus C (RV-C) oli ylivoimainen (61,9 %). Hengitystieinfektiovirus havaittiin 59,8 prosentissa ja ihmisen koronavirus (HCoV) 11 prosentissa näytteistä. Kahden tai viiden viruksen samanaikaisia havaintoja todettiin 78 prosentilla potilaista. HCoV:n toteaminen yksinään (mukautettu suhteellinen riski (RR) 2,18; 95 % CI 1,15-4,15) tai samanaikaisena infektiona RV-C:n kanssa (mukautettu RR 2,37; 95 % CI 1,23-4,58) liittyi itsenäisesti PICU:lle pääsyyn. HCoV:n toteaminen yksin tai yhdessä RV-C:n kanssa liittyi itsenäisesti PICU:lle pääsyyn ALRI:n vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla pikkulapsilla. Ihmisen koronavirus yksin tai samanaikaisessa infektiossa rinovirus C:n kanssa on vakavan hengitystiesairauden riskitekijä PLOS ONE | https://doi.

**Tulos**

Ihmisen koronavirus yksinään tai yhdessä rinovirus C:n kanssa on riskitekijä vakavalle hengitystiesairaudelle ja lasten tehohoitoyksikköön joutumiselle: Yhden vuoden tutkimus Kaakkois-Brasiliassa

**Esimerkki 1.3836**

Taustaa: Paikallinen malarian leviäminen on vähentynyt nopeasti sen jälkeen, kun kansallinen malarian hävittämistä koskeva toimintasuunnitelma käynnistettiin Kiinassa vuonna 2010. Afrikasta ja Kaakkois-Aasiasta tuotuja malariatapauksia esiintyy kuitenkin edelleen Kiinassa ulkomailla työskentelevien työntekijöiden vuoksi. Malarian diagnosointi mikroskoopilla on malarian kultainen standardi, ja sitä käytetään useimmissa Kiinan sairaaloissa. Ei kuitenkaan tiedetä, miten hyvin mikroskoopit pystyvät tällä hetkellä hoitamaan malariatapauksia sairaaloissa ja julkisissa terveydenhuoltolaitoksissa, jotta voidaan vastata valvontatarpeisiin malarian hävittämiseksi ja uudelleen leviämisen estämiseksi. Menetelmät: Malaria-diagnoosit arvioitiin vertaamalla ensimmäisen käynnin ja vahvistettujen malaria-diagnoosien prosenttiosuutta tautien valvonnan ja ehkäisyn keskuksissa (CDC) ja sairaaloissa. Tutkittiin kansanterveyslaitosten ja sairaaloiden henkilöstön perustiedot eri tasoilla. Lisäksi tutkittiin mikroskopistien taitoja verinäytteiden valmistuksessa ja objektilasien tulkinnassa piirikunta- ja kaupunkitasolla. Tulokset: Epätarkkuusprosentti 13,49 % ja 7,32 % vuosina 2013 ja 2014 Jiangsun maakunnan aluetasolta ilmoitetuista 341 ja 355 tapauksesta. Suurin osa Nantongin prefektuurissa vuosina 2000-2014 raportoiduista 523 malariatapauksesta koski potilaita, jotka kävivät ensin läänien CDC:ssä hakemassa hoitoa, mutta yksikään näistä tapauksista ei saanut vahvistettua malariadiagnoosia kaupungeissa tai kylissä. läänien CDC:iden ja sairaaloiden henkilökunta, jolla oli korkeampi koulutustausta, suoriutui verinäytteiden tekemisestä ja tulkitsemisesta paremmin kuin kaupunkien henkilökunta. Päätelmät: Verkosto malarian poistamiseksi koko maakunnassa on saatu hyvin perustettua. Malarian diagnosointikapasiteetti oli kuitenkin riittämätön, erityisesti verinäytteiden valmistuksen ja lukemisen osalta kaupunki- ja kylätasolla, mikä on haaste malarian eliminoinnin saavuttamiselle ja ylläpitämiselle.

**Tulos**

Mikroskopointikapasiteetin säilyttämisen haaste perustasolla malarian hävittämiseksi Jiangsun maakunnassa Kiinassa.

**Esimerkki 1.3837**

Rosa SGV ja Santos WC. Kliiniset kokeet lääkkeiden uudelleensijoittamisesta COVID-19-hoitoa varten. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e40. ABSTRAKTI Maailman terveysjärjestölle (WHO) ilmoitettiin joulukuussa 2019 koronaviruksen aiheuttamasta keuhkokuumeen puhkeamisesta Wuhanissa, Hubein maakunnassa (Kiina). Tämän jälkeen 12. maaliskuuta 2020 ilmoitettiin 125 048 tapausta ja 4 614 kuolemantapausta. Koronavirus on Betacoronavirus-sukuun kuuluva vaipallinen RNA-virus, joka leviää linnuissa, ihmisissä ja muissa nisäkkäissä. WHO on nimennyt uuden koronavirustartunnan COVID-19:ksi. Yli 80 kliinistä tutkimusta on käynnistetty koronaviruksen hoidon testaamiseksi, mukaan lukien joitakin lääkkeitä, jotka on suunnattu uudelleen tai sijoitettu COVID-19:tä varten. Näin ollen suoritimme maaliskuussa 2020 haun clinicaltrials.gov-tietokannasta. Haettujen tutkimusten kelpoisuuskriteerit olivat seuraavat: sisältävät clinicaltrials.gov-tietokannan tunnistenumeron; kuvaavat osallistujien määrän ja tutkimusjakson; kuvaavat osallistujien kliiniset olosuhteet; ja hyödyntävät interventioita, joissa käytetään lääkkeitä, joita on jo tutkittu tai hyväksytty johonkin muuhun tautiin, potilailla, jotka ovat saaneet tartunnan uudesta SARS-CoV-2 -koronaviruksesta (2019-nCoV). On olennaista korostaa, että tämä artikkeli kattoi vain clinicaltrials.gov-tietokannassa luetellut tutkimukset. Tunnistimme 24 kliinistä tutkimusta, joissa oli mukana yli 20 lääkettä, kuten ihmisen immunoglobuliini, interferonit, klorokiini, hydroksiklorokiini, arbidoli, remdesivir, favipiraviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, oseltamiviiri, metyyliprednisoloni, bevasitsumabi ja perinteiset kiinalaiset lääkkeet (TCM). Vaikka lääkkeiden uudelleenkäytöllä on joitakin rajoituksia, kliinisten tutkimusten uudelleenjärjestely voi olla houkutteleva strategia, koska ne helpottavat uusien lääkeryhmien löytämistä, niiden kustannukset ovat alhaisemmat ja niiden markkinoille saattaminen kestää lyhyemmän aikaa, ja lääkkeiden valmistukseen ja jakeluun on olemassa lääkkeiden toimitusketjut.

**Tulos**

Kliiniset tutkimukset COVID-19-hoitoa koskevan lääkkeen uudelleensijoittamisesta COVID-19-hoitoa varten.

**Esimerkki 1.3838**

Terveydenhuollon johtaminen on parhaillaan suurten muutosten kohteena, ja se muuttaa käsitystämme lääketieteen alasta. Yksi niistä on kirurgisissa koneissa ja laitteissa sekä toimenpiteiden suorittamistavoissa tapahtuvat huomattavat muutokset. Laskentateho, Internet ja siihen liittyvät teknologiat muuttavat kirurgisia toimenpiteitä mallipohjaisiksi. Toinen spektri on terveydenhuollon hallintopuoli, joka on yhtä kriittinen lääketieteen ammattikunnalle. Erityisesti tietotekniikan (IT) viimeaikaiset edistysaskeleet auttavat parantamaan terveydenhuollon ajanvarausten ja tietojen hallintaa. Tietotekniikan ja hallinnoinnin yleistymisen myötä tiedolla on nyt tärkeä rooli diagnostiikassa, lääkkeiden hallinnassa ja terveydenhuoltopalvelujen hallinnoinnissa. Tietojenkäsittelyn kehittymisen myötä suuria määriä terveyskeskusten ja palveluntarjoajien keräämiä lääketieteellisiä tietoja voidaan nyt hyödyntää ja analysoida suunnittelun ja asianmukaisten päätösten tekemisen helpottamiseksi. Tässä artikkelissa luodaan yleiskatsaus tietotekniikan rooliin, joka on muuttanut terveydenhuollon johtamista, sairaaloita, terveydenhuollon ammatteja ja teollisuutta.

**Tulos**

Tietotekniikkasovellukset terveydenhuollon hallinnossa: tutkimus

**Esimerkki 1.3839**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS-CoV) ilmaantui Saudi-Arabian kuningaskunnassa vuonna 2012 ja aiheutti kriittisen haasteen kansanterveydelle. MERS-CoV:n epidemiologia on edelleen arvoituksellinen, koska ihmisestä toiseen tapahtuvaa tartuntaa ei täysin tunneta. Yksi mahdollinen skenaario, jolla voi olla merkitystä viruksen leviämisessä, on kulttuurinen vesipiipunpoltto. Saudi-Arabian kaupungeissa vesipiipunpolttoa tarjoavat kahvilat on siirretty kaupungin rajojen ulkopuolelle, jolloin ne sijaitsevat usein kamelimarkkinoiden läheisyydessä. Raportoimme tulokset seurantatutkimuksesta, jossa vesipiippujen letkut eri puolilla Saudi-Arabiaa testattiin MERS-CoV:n esiintymisen varalta. Yhteensä 2489 vesiletkunäytettä kerättiin kaupungeista, joissa MERS-CoV-tapauksia kirjattiin jatkuvasti. MERS-CoV RNA:ta ei havaittu kerätyissä näytteissä. Tutkimuksemme negatiivisista tuloksista huolimatta vesipiippujen polttamisen kansanterveydellistä riskiä ei pitäisi aliarvioida. Mahdollisen tartunnan välttämiseksi maassa, jossa MERS-CoV on yleinen, suosittelemme uudelleenkäytettävien letkujen korvaamista ''kertakäyttöisillä'' letkuilla sekä vesiputken osien tarkkaa tarkastusta asianmukaisen puhdistuksen ja desinfioinnin varmistamiseksi.

**Tulos**

Vesipiippujen tupakointi kansanterveysriskinä: NC-ND-ND-lisenssin leviämisen mahdollinen riski (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.3840**

Interferonin indusoimat transmembraaniproteiinit (IFITM:t) on tunnustettu tärkeiksi synnynnäisen immuunijärjestelmän antiviraalisiksi vaikuttajiksi sekä soluviljelmissä että infektoituneissa ihmisissä. Erityisesti ihmisen IFITM3-geenin polymorfismien on osoitettu vaikuttavan taudin vakavuuteen ja etenemiseen influenssa A -virusinfektiossa (FLUAV) ja ihmisen immuunikatovirusinfektiossa (HIV). Rhesusmakakkeja (Macaca mulatta) käytetään yleisesti ihmisen infektioiden mallintamiseen, ja näiden eläinten kokeellinen rokottaminen apinoiden immuunikatoviruksella (SIV) on yksi parhaista malleista HIV/aidsin esiintymiselle ihmisessä. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole tietoa IFITM3:n roolista rhesusmakakkojen SIV-infektiossa. Osoitamme, että Rhesusmakakki (rh) IFITM3 estää SIV:n ja FLUAV:n kulkeutumista soluviljelmissä, vaikkakin hieman heikommalla tehokkuudella kuin sen ihmisen vastine. Lisäksi raportoimme rhIFITM3-geenin 16 polymorfismin tunnistamisesta, joista kolme oli eksonisia ja synonyymejä, kun taas loput sijaitsivat ei-koodaavilla alueilla. Tutkimme näiden rhIFITM3-polymorfismien ja sekä AIDS-vapaan elossaoloajan että viruskuorman välistä suhdetta käyttämällä aiemmin karakterisoituja näytteitä kahdesta SIV-tartunnan saaneiden rhesusmakakoiden kohortista. Kohortissa 1 useat introniset polymorfismit liittyivät merkittävästi viruskuormaan tai eloonjäämisaikaan. Yhteyttä molempiin parametreihin ei kuitenkaan havaittu, ja merkitsevyys hävisi useimmissa tapauksissa, kun eläimet ositettiin MHC-alleelin Mamu-A1\*001 esiintymisen mukaan. Kohortissa 2 ei myöskään havaittu merkittäviä genotyypin ja fenotyypin välisiä yhteyksiä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että vaikka IFITM3 voi estää SIV-infektiota soluviljelmissä, rhIFITM3:n geneettisellä vaihtelulla saattaa olla vain vähäinen vaikutus SIV-infektion kulkuun kokeellisesti tartunnan saaneissa eläimissä.

**Tulos**

Rhesusmakakki IFITM3-geenin polymorfismit ja SIV-infektio

**Esimerkki 1.3841**

Taustaa: Tämä koskee sekä elävien eläinten välisiä kontakteja että epäsuoria kontakteja, esimerkiksi ammattilaisten välityksellä, jotka vierailevat maatiloilla työssään. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, miten Ruotsissa sijaitsevilla eläintiloilla päivittäin työssään vierailevat ammattilaiset kokevat tilalla vallitsevat bioturvallisuusolosuhteet, mitkä tekijät vaikuttavat heidän omiin bioturvallisuusrutiineihinsa ja mitä he pitävät bioturvallisuuden esteenä. Lisäksi pyydettiin parannusehdotuksia. Kyselylomakkeet jaettiin ammattilaisille, jotka vierailevat maatiloilla päivittäisessä työssään; eläinlääkäreille, karjan kuljettajille, keinosiemennysteknikoille, eläinten hyvinvoinnin tarkastajille ja karjan sorkkien trimmaajille. Otoksen otos oli tarkoituksenmukainen, koska se perustui rekisterien saatavuuteen tai yhteistyöhön kyselylomakkeen jakeluorganisaatioiden kanssa. Vastaajilta kysyttiin tiettyjen tilakäynteihin liittyvien bioturvallisuusolosuhteiden saatavuudesta, esimerkiksi siitä, oliko tiloja käsienpesua varten, kuinka tärkeitä eri tekijät olivat heidän omien rutiiniensa kannalta, ja avoimilla kysymyksillä pyydettiin kuvaamaan esteitä ja parannusehdotuksia. Tulokset: Tietojen puhdistuksen jälkeen vastauksia saatiin 368 henkilöltä. Tiloilla käyneiden tilojen osuudessa, joilla ilmoitettiin olevan käytössä tiettyjä bioturvallisuustoimenpiteitä, oli eroja, jotka liittyivät tilalla esiintyviin eläinlajeihin. Yleisesti ottaen sikatiloilla, joilla vierailtiin, oli enemmän bioturvallisuustoimenpiteitä käytössä, kun taas lammas- ja vuohitiloilla sekä hevostiloilla olosuhteet olivat huonommat. Vierailijaryhmien välillä oli myös eroja; koetut bioturvallisuusolosuhteet vaihtelivat ryhmien välillä, esimerkiksi karjan kuljettajilla ei ollut yhtä usein kuin eläinlääkäreillä mahdollisuus käsienpesuun. Kaikissa ryhmissä enemmistö vastaajista koki esteitä maatilan bioturvallisuudelle, eläinlääkäreistä 66 prosenttia koki, että esteitä oli olemassa. Monet ilmoitetuista esteistä liittyivät bioturvallisuuden perusasioihin, kuten saippuan ja veden saantiin. Vastuullisuus todettiin keskeiseksi ongelmaksi; jotkut viljelijät odottavat, että vierailijat ottavat vastuun bioturvallisuuden ylläpitämisestä, mutta he eivät tarjoa tilalla asianmukaisia olosuhteita. Päätelmät: Monet vastaajat ilmoittivat, että hyvän bioturvallisuuden ylläpitäminen on vaikeaa tilalla vallitsevien olosuhteiden vuoksi. Vastuun osalta oli havaittavissa eroja, joita on selvitettävä. Vierailijoiden on otettava vastuu tautien leviämisen välttämisestä, kun taas viljelijöiden on otettava vastuu riittävien olosuhteiden tarjoamisesta tilalla vallitsevaa bioturvallisuutta varten.

**Tulos**

Ruotsalaisilla maatiloilla vierailevien ammattilaisten näkemys maatilan bioturvallisuudesta.

**Esimerkki 1.3842**

Tietoja kahdesta uudesta ihmisen polyomaviruksesta, KI-polyomaviruksesta (KIPyV) ja WU-polyomaviruksesta (WUPyV), on vain vähän immuunipuutteisilla potilailla. Käytimme reaaliaikaista PCR:ää testataksemme näitä ja 12 hengitystievirusta 2 732 nenähuuhtelunäytteestä, jotka kerättiin ensimmäisen vuoden aikana allogeenisen hematopoieettisen solusiirron jälkeen 222 potilaalta. Näytteet kerättiin viikoittain 100. päivään asti; sen jälkeen näytteet kerättiin vähintään 3 kuukauden välein. Vuoden kuluttua hematopoieettisten solujen siirrosta kumulatiivinen esiintyvyysarvio oli 26 % KIPyV:n ja 8 % WUPyV:n osalta. Ikä < 20 vuotta ennusti KIPyV:n (riskisuhde [HR] 4,6) ja WUPyV:n (HR 4,4) havaitsemista, ja hengitystieviruksen havaitseminen edellisen kahden viikon aikana ennusti KIPyV:n havaitsemista (HR 3,4). Ysköksen tuottaminen ja hengityksen vinkuminen olivat yhteydessä KIPyV:n havaitsemiseen viimeisen viikon aikana ja WUPyV:n havaitsemiseen viimeisen kuukauden aikana. Polyomaviruksen havaitsemisella ja akuutilla graft versus host -taudilla, sytomegaloviruksen reaktivaatiolla, neutropenialla, lymfopenialla, sairaalahoidolla tai kuolemalla ei ollut yhteyttä.

**Tulos**

WU- ja KI-polymavirukset allogeenisen hematopoieettisen solusiirron saaneiden potilaiden hengitystietnäytteissä.

**Esimerkki 1.3843**

Lipideillä on lukuisia välttämättömiä solutoimintoja, ja ne ovat mukana useissa vaiheissa virusten replikaatiokierrossa. Ihmisen patogeenisten koronavirusten aiheuttamat infektiot johtavat erilaisiin kliinisiin seurauksiin, jotka vaihtelevat itsestään lievittyvistä flunssan kaltaisista oireista vakavaan keuhkokuumeeseen, johon liittyy keuhkojen ulkopuolisia oireita. Ymmärrys siitä, miten solulipidit voivat muokata ihmisen patogeenisten koronavirusten patogeenisuutta, on edelleen heikko. Tätä varten käytimme ihmisen koronavirusta 229E (HCoV-229E) mallikoronaviruksena luonnehtimaan kattavasti isäntäsolujen lipidivasteesta koronavirusinfektion yhteydessä ultra-high performance nestekromatografia-massaspektrometriaan (UPLC-MS) perustuvalla lipidomiikan lähestymistavalla. Tuloksemme paljastivat, että glyserofosfolipidit ja rasvahapot (FA) olivat merkittävästi koholla HCoV-229E-infektoituneissa soluissa ja linolihapon (LA) ja arakidonihapon (AA) välinen metaboliaakseli häiriintyi huomattavasti HCoV-229E-infektion yhteydessä. Mielenkiintoista on, että LA:n tai AA:n eksogeeninen lisäys HCoV-229E-infektoituneisiin soluihin tukahdutti merkittävästi HCoV-229E-viruksen replikaatiota. On tärkeää, että LA:n ja AA:n estävä vaikutus viruksen replikaatioon säilyi myös erittäin patogeenisen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) osalta. Kaiken kaikkiaan tutkimuksemme osoitti, että isännän rasva-aineenvaihdunnan uudelleenmuotoilu liittyi merkittävästi ihmisen patogeenisen koronaviruksen lisääntymiseen. Tietomme viittasivat lisäksi siihen, että lipidimetabolian säätely olisi yleinen ja lääkkeellinen kohde koronavirusinfektioissa.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen tartuttamien solujen lipidomisen profiilin karakterisointi: Koronaviruksen replikaation yhteydessä tapahtuvan rasva-aineenvaihdunnan uudelleenmuotoilun seuraukset.

**Esimerkki 1.3844**

Nipah-virus (NiV) ja Hendra-virus (HeV) ovat zoonoottisia henipaviruksia (HNV), jotka aiheuttavat enkefaliitti- ja hengitystiesairauspesäkkeitä, joissa kuolemaan johtavien tautien osuus on 50-100 prosenttia. Tällä hetkellä ei ole olemassa rokotteita tai lisensioituja terapeuttisia lääkkeitä, jotka suojaisivat ihmisiä NiV:ltä tai HeV:ltä. HNV:t kulkeutuvat isäntäsoluihin sulauttamalla virus- ja solukalvot toisiinsa kiinnittymis- (G) ja fuusioglykoproteiinien (F) yhteistoiminnan avulla. Nämä glykoproteiinit ovat humoraalisen immuunivasteen pääkohteita. Tässä kuvataan NiV:n ja HeV:n ristineutralisoivan voimakkaan monoklonaalisen vasta-aineen eristäminen ja humanisointi. Kryoelektronimikroskopia-, laukaisu- ja fuusiotutkimukset osoittavat, että vasta-aine sitoutuu prefuusio-spesifiseen kvaternääriseen epitooppiin, joka on konservoitunut NiV:n F- ja HeV:n F-glykoproteiineissa, ja estää kalvofuusion ja viruksen pääsyn. Tämä työ tukee HNV:n prefuusion F-konformaation merkitystä voimakkaan immuunivasteen aikaansaamiseksi ja tasoittaa tietä tämän vasta-aineen käytölle profylaksiassa ja altistumisen jälkeisessä hoidossa NiV- ja HeV-infektoituneilla henkilöillä.

**Tulos**

F-glykoproteiinin vasta-aine estää Nipah- ja Hendra-virusinfektiot Kirjoittajan osuus

**Esimerkki 1.3845**

Taustaa Binational Border Infectious Disease Surveillance -ohjelma aloitti vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) seurannan Yhdysvaltojen ja Meksikon rajalla vuonna 2009. Tässä kuvataan Etelä-Arizonassa asuvia potilaita. Menetelmät Tutkimukseen otettiin mukaan viiteen akuuttisairaalaan otetut potilaat, jotka täyttivät SARI-tapauksen määritelmän (lämpötila ≥37Á8 °C tai ilmoitettu kuume tai vilunväristykset, joihin liittyi sairaalahoidossa olleen henkilön yskä, kurkkukipu tai hengenahdistus). Henkilökunta täytti vakiolomakkeen ja keräsi nenänielusta pyyhkäisynäytteen, joka testattiin valittujen hengitystievirusten varalta käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion avulla. Tulokset Lokakuun 2010 ja syyskuun 2014 välisenä aikana rekisteröimme 332 SARI-potilasta. Heistä 52 prosenttia oli miehiä ja 48 prosenttia valkoihoisia. Mediaani-ikä oli 63 vuotta (47 % ≥65 vuotta ja 5Á2 % <5 vuotta). Sairaalahoidon aikana 51 potilasta 230:sta (22 %) tarvitsi intubaatiota, 120 potilasta 297:stä (40 %) otettiin teho-osastolle ja 28 potilasta 278:sta (10 %) kuoli. Influenssarokotusten osuus oli 56 %. Testatuista 309 tapauksesta 49 (16 %) oli positiivisia influenssaviruksille, 25 (8Á1 %) ihmisen metapneumovirukselle, 20 (6Á5 %) parainfluenssaviruksille ja 16 (5Á2 %) koronaviruksille, 11 (3Á6%) hengitystieinfektioviruksen, 10 (3Á2%) rinoviruksen, 4 (1Á3%) rinoviruksen/enteroviruksen, 3 (1Á0%) enteroviruksen ja 3 (1Á0%) adenoviruksen osalta. Influenssapositiivisista 49 näytteestä 76 % oli influenssa A:ta (19 H3N2, 17 H1N1pdm09 ja 1 ei alatyyppiä) ja 24 % influenssa B:tä. Johtopäätökset Influenssavirukset olivat yleinen SARI:n syy sairaalahoidossa olleilla potilailla Etelä-Arizonassa. Rajaväestön hengitystiesairauksien seuranta auttaa ymmärtämään paremmin etiologioita. Influenssarokotuskattavuuden parantaminen voi auttaa ehkäisemään joitakin SARI-tapauksia.

**Tulos**

Vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden seuranta Etelä-Arizonassa

**Esimerkki 1.3846**

Kansanterveysalalla laajalti käytetyt riskiviestintäohjeet perustuvat psykometriseen riskiparadigmaan, jossa keskitytään riskin havaitsemiseen yksilötasolla. Tartuntatautiepidemiat ja muut kansanterveydelliset hätätilanteet ovat kuitenkin muutakin kuin kansanterveydellisiä tapahtumia, ja ne tapahtuvat erittäin jännitteisessä poliittisessa, sosiaalisessa ja taloudellisessa ympäristössä. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan muita sosiologisia ja kulttuurisia lähestymistapoja, kuten Ulrich Beckin ja Mary Douglasin lähestymistapoja, ja etsitään näkemyksiä siitä, miten tällaisissa ympäristöissä voidaan viestiä. Tutkimuksessa suositellaan täydentävien välineiden kehittämistä tautitapauksia koskevaa viestintää varten, jotta voidaan käsitellä esimerkiksi kysymyksiä syyllisyydestä ja oikeudenmukaisuudesta riskien jakautumisessa sekä yleisöjä, jotka eivät hyväksy biolääketieteellisiä selityksiä taudeista. Une traduction en français de ce résumé figure à la fin de l'article. Al final del artículo se facilita una traducción al español. املقالة. لهذه الكامل النص نهاية يف الخالصة لهذه العربية الرتجمة.

**Tulos**

Politiikka ja käytäntö Riski- ja taudinpurkauksista tiedottaminen: oppeja vaihtoehtoisista paradigmoista

**Esimerkki 1.3847**

Tässä raportoidaan sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) rekombinanttiviruksen pelastamisesta, jossa on tehostetun vihreän fluoresoivan proteiinin (EGFP) raportointigeeni erillisenä transkriptioyksikkönä. ORF6:n transkription säätelysekvenssin (TRS6) kopio lisättiin N-proteiinin ja 3′-UTR:n väliin EGFP-geenin transkription ohjaamiseksi ja yleiskäyttöisen ekspressiovektorin tuottamiseksi. PRRSV:n onnistunut talteenotto saatiin aikaan käyttämällä RNA-polymeraasi II -promoottoria, jolla ohjattiin koko viruksen genomin transkriptiota, joka koottiin bakteerin keinotekoiseen kromosomiin (BAC). Rekombinanttiviruksella oli samanlaiset kasvun lisääntymisominaisuudet kuin villityyppisellä viruksella infektoiduissa soluissa. Lisäksi rekombinanttivirus ilmentää EGFP:tä vakaasti vähintään 10 passagea. EGFP-ekspressio havaittiin noin 10 tuntia tartunnan jälkeen elävässä solukuvauksessa, jotta viruksen leviämistä voitiin seurata reaaliajassa, ja viereisten solujen tartunta tapahtui pääasiassa solujen välisen kontaktin kautta. Lopuksi todettiin, että tuotettu rekombinantti virus on erinomainen väline neutraloivien vasta-aineiden ja viruslääkkeiden seulontaan. PRRSV:n vastikään luotu käänteisgeneettinen järjestelmä voi olla hyödyllinen väline paitsi viruksen leviämisen seurannassa ja neutraloivien vasta-aineiden ja viruslääkkeiden seulonnassa myös viruksen biologian perustutkimuksessa.

**Tulos**

Uusi sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen vektorijärjestelmä, joka ilmentää pysyvästi tehostettua vihreää fluoresoivaa proteiinia erillisenä transkriptioyksikkönä.

**Esimerkki 1.3848**

Tavoite: Selvittää, onko polven nivelrikkoa sairastavien potilaiden sosiaalisessa tuessa rotueroja ja vaihteleeko sosiaalisen tuen vaikutus potilaan mieltymyksiin polven tekonivelleikkauksen suhteen rodun ja sukupuolen mukaan.Tutkimuksessa tutkittiin valkoihoisia ja 285 afroamerikkalaista (AA) potilasta, joilla oli polven nivelrikko. Logistiset regressiomallit tehtiin sen määrittämiseksi, välittyykö sosiaalisen tuen yhteys TKR-halukkuuden ja potilaan rodun ja sukupuolen vuorovaikutuksen välillä. Tulokset - Verrattuna valkoihoisiin polven OA:ta sairastaviin AA-potilaisiin AA-potilaat olivat harvemmin naimisissa (p<0,001), ilmoittivat vähemmän läheisiä ystäviä/sukulaisia (p<0,001) ja heillä oli alhaisemmat Medical Outcomes Study-Social Support Scale (MOS-SSS) -pisteet (p<0,001). AA-potilaat olivat myös vähemmän halukkaita tekemään TKR:n (62 % vs. 80 %, p<0,001) kuin valkoihoiset. Valkoisilla naisilla TKR-halukkuuden kertoimet olivat pienemmät kuin valkoisilla miehillä, kun ne mukautettiin rekrytointipaikan, iän, tulojen ja WOMAC-arvon mukaan (OR 0,57, 95 % CI 0,34-0,96). Tämä ero ei ollut enää merkitsevä, kun siihen lisättiin siviilisääty, läheisten ystävien/sukulaisten määrä ja MOS-SSS-pisteet, mutta vaikutuksen koko pysyi ennallaan (OR 0,60, 95 % CI 0,35-1,02). Kertoimet halukkuudesta tehdä TKR-korjaus pysyivät paljon pienempinä AA-naisilla (OR 0,35, 95 % CI 0,19-0,64) ja AA-miehillä (OR 0,28, 95 % CI 0,14-0,54) kuin valkoihoisilla miehillä, kun sosiodemografiset, kliiniset ja sosiaalista tukea koskevat mittarit otettiin huomioon.

**Tulos**

ROTU, SUKUPUOLI JA POLVEN TEKONIVELLEIKKAUKSEN HARKINTA: SOSIAALISEN TUEN MERKITYS

**Esimerkki 1.3849**

Ehdotamme lokeroitua taudinsiirtymismallia, jossa on oireeton (tai subkliininen) tartunnanaiheuttajaluokka, jotta voidaan tutkia oireettoman tartunnan merkitystä sellaisten tartuntatautien, kuten influenssan, leviämisdynamiikassa, joissa tartunnanaiheuttajat ovat oireettomia. Analyyttiset tulokset saadaan käyttämällä alttiiden, altistuneiden (inkuboituvien) ja oireettomien luokkien suhdetta kliiniseen, oireiseen tartuntaluokkaan. Tasapainotilojen kaksijakoisuudelle annetaan edellytykset, jolloin erilaisilla alkuarvoilla varustetut liikeradat voivat johtaa joko suureen taudinpurkaukseen, jossa tauti leviää koko väestöön, tai vähäisempään taudinpurkaukseen, jossa osa väestöstä pysyy sairastumatta. Tällaista dynaamista käyttäytymistä ei ilmennyt SARS-mallissa, jossa ei ollut oireetonta tartuntaluokkaa ja jota tutkivat Hsu ja Hsieh (SIAM J. Appl. Math. 66(2), 2006). Tämä osoittaa siis, että alkutiloista riippuen oireettomia tartuntoja sisältävän tautipesäkkeen hallintaan voi liittyä muutakin kuin pelkkä lisääntymisluvun vähentäminen. Lisäksi oireettomien tartuntojen esiintyminen voi vaikuttaa taudinpurkaukseen joko myönteisesti tai kielteisesti riippuen parametrien erilaisista olosuhteista, kuten numeeriset simulaatiot osoittavat. Analyyttisistä ja numeerisista tuloksista esitetään myös biologisia tulkintoja.

**Tulos**

Oireettoman tartunnan roolista tartuntatautien leviämisdynamiikassa.

**Esimerkki 1.3850**

CAP = yhteisöpneumonia; CMV = tavanomainen mekaaninen ventilaatio; HAP = sairaalassa saatu keuhkokuume; HCAP = terveydenhuollosta aiheutuva keuhkokuume; NIV = ei-invasiivinen ventilaatio; PTC = suojattu teleskooppinen aspiraatio; VAP = ventilaattoripneumonia. Hengitysvajaus on yksi johtavista tehohoitoyksikön sisäänpääsydiagnooseista, ja tämä on näkynyt lehdissä viime kuukausina. Keuhkosepsiksen etiologian ymmärtäminen on tärkeää, mutta ventilaattorikaasun kostutusjärjestelmän valinta ei ole. Ennustuksia pandemioiden lisääntymisestä on ennustettu, mutta paniikki on turhaa, koska selviytyminen riippuu geeneistä.

**Tulos**

Hiljattain julkaistut artikkelit: Keuhkotautien hoito, pandemiat ja eugeniikka sepsiksestä selviytymisessä?

**Esimerkki 1.3851**

Tässä valtakunnallisessa, prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa arvioitiin keuhkojen toimintaa ja radiologisia seurauksia infektion vakavuuden mukaan 73:lla vuonna 2015 Koreassa puhjenneesta Lähi-idän hengitystieoireyhtymästä (MERS) eloonjääneellä. Potilailla, joilla oli vakava keuhkokuume MERS-koronavirusinfektiossa, keuhkojen toiminta oli heikentynyt enemmän kuin potilailla, joilla ei ollut keuhkokuumetta tai lievää keuhkokuumetta, 1 vuoden seurannassa, mikä oli yhteensopivaa radiologisten seurausoireiden kanssa. Vaikea keuhkokuume heikentää merkittävästi keuhkojen toimintaa ja aiheuttaa pitkät radiologiset seuraukset MERS-infektiossa. Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektion (MERS-CoV) vuoden 2015 taudinpurkaus Korean tasavallassa kehittyi Lähi-idästä palanneesta matkustajasta, 1 mikä on tähän mennessä suurin taudinpurkaus Arabian niemimaan ulkopuolella. Tämä ennennäkemätön valtakunnallinen taudinpurkaus johti 186 laboratoriossa vahvistettuun tapaukseen, 38 kuolemaan ja > 16 000 henkilön karanteeniin asettamiseen. 2-4 Taudinpurkauksen aikana kaikille mahdollisille kontaktihenkilöille tehtiin kattava seulontatesti, johon kuului MERS-CoV:n reaaliaikainen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (rRT-PCR), jotta taudin leviäminen estettäisiin. Positiivisia MERS-CoV rRT-PCR-löydöksiä havaittiin potilailla, joilla ei ollut lainkaan tai joilla oli lieviä oireita ja joille tehtiin myös epidemiologinen tutkimus ja seuranta. 1 Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) pitkäaikaisseurauksista on raportoitu paljon, 5-10 mutta tietojemme mukaan yhdessäkään raportissa ei ole käsitelty pitkäaikaisseurauksia SARS-taudissa.

**Tulos**

Lyhyt tiedonanto Keuhkokuumeen vaikeusasteen ja keuhkokomplikaatioiden välinen korrelaatio Lähi-idän hengitystieoireyhtymässä.

**Esimerkki 1.3852**

Korvasimme HIV-1:n nukleokapsidin (NC) domainin erilaisilla N-koodaavilla sekvensseillä testataksemme SARS-CoV:n nukleokapsidin (N) itseinteraktiokapasiteettia ja määritimme kunkin kimeeran kyvyt ohjata viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) kokoamista. Analyysitulokset osoittavat, että NC:n korvaaminen SARS-CoV:n N:n karboksyyliterminaalipuoliskolla johti villiintyneen tyypin (wt) tasoisten viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) tuottamiseen, joiden tiheys oli sama kuin wt-HIV-1-hiukkasen. SARS-CoV N:n kanssa yhdessä ekspressoituna N:n karboksyyliterminaalista puoliskosekvenssiä sisältävät kimeerit paketoivat tehokkaasti N:ää. Sama ei kuitenkaan koskenut kimeeraa, joka sisälsi N:n aminoterminaalista puoliskosekvenssiä, vaikka se tuotti huomattavia määriä VLP:tä. Lisäanalyysin mukaan HIV-1 NC:n korvaaminen N:n jäännöksillä 2-213, 215-421 tai 234-421 johti tehokkaaseen VLP-tuotantoon, jonka taso oli verrattavissa wt-HIV-1:n tuotantoon, mutta korvaaminen jäännöksillä 215-359, 302-421, 2-168 tai 2-86 ei onnistunut palauttamaan VLP-tuotantoa villiintyneen tyypin tasolle. Tulokset viittaavat siihen, että alue, joka antaa SARS-CoV N:lle kyvyn ohjata VLP:n kokoamista ja vapautumista, sijaitsee suurelta osin jäännösten 168 ja 421 välissä.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen nukleokapsidiproteiini antaa kyvyn tuottaa tehokkaasti viruksen kaltaisia hiukkasia, kun se korvataan ihmisen immuunikatoviruksen nukleokapsidialueella.

**Esimerkki 1.3853**

Angiotensiini(1-7) [Ang-(1-7)] löydettiin vuonna 1988, mikä oli ensimmäinen poikkeama perinteisestä biokemiallisesta kaskadista bioaktiivisten angiotensiinipeptidien muodostamiseksi. Ennen tätä ajankohtaa angiotensiini II:n (Ang II) biologisia vaikutuksia tutkittiin suhteessa sydän- ja verisuonitoimintoihin, kuten verenpainetautiin, sydämen hypertrofiaan ja vajaatoimintaan, sekä biologisia vaikutuksia aivoissa ja munuaisissa. Nyt tiedämme, että Ang II:lla on lukuisia vaikutuksia sekä sydän- ja verisuonijärjestelmässä että sen ulkopuolella. Lisäksi laboratoriomme tekemä Ang-(1-7)-löytö oli myös ensimmäinen osoitus biologisesti aktiivisesta angiotensiinipeptidistä, joka jatkotutkimusten mukaan tasapainotti Ang II:n vaikutuksia. Tässä luvussa tarkastellaan tietoja, jotka osoittavat reniini-angiotensiinijärjestelmän vasodepressoriakselin roolin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyssä, sekä uusia tietoja, jotka osoittavat angiotensiini-(1-12):n olevan uusi vaihtoehtoinen substraatti angiotensiinipeptidien tuotannossa. Tämän löydön perimmäinen merkitys sekä RAS:n fysiologiaan liittyvien mekanismien jatkuva selvittäminen selvitetään todennäköisesti tulevina vuosina sydän- ja verisuonitautien hoidon parantamisen toivossa.

**Tulos**

Angiotensiini-(1-7), angiotensiiniä konvertoiva entsyymi 2 ja reniini-angiotensiinijärjestelmän uudet komponentit.

**Esimerkki 1.3854**

Ennakkoluulottomalla metagenomisekvensoinnilla on merkittävä potentiaali diagnostisena välineenä kaikkien aiemmin geneettisesti kuvattujen virusnukleiinihappojen samanaikaisessa havaitsemisessa kliinisistä näytteistä. Virusgenomisekvensseillä voidaan myös saada tietoa todennäköisistä fenotyypeistä, kuten lääkeherkkyydestä tai neutralisaatioserotyypeistä. Tässä tutkimuksessa verrattiin virusten metagenomiikan kirjastojen tuottamiseen usein käytettyjen laboratoriomenetelmien eri muuttujia niiden kykyjen osalta havaita useita viruksia ja tuottaa täydellinen genomipeitto. Biologista reagenssia, joka koostui 25:stä eri ihmisen RNA- ja DNA-viruspatogeenistä, käytettiin arvioimaan suodatuksen ja nukleaasimädätyksen, DNA/RNA-uuttomenetelmien, esivahvistuksen ja erilaisten kirjastonvalmistussarjojen käytön vaikutusta virusten nukleiinihappojen havaitsemiseen. Suodatus ja nukleaasikäsittely vähensivät hieman virussekvenssien lukuprosenttia ja havaittujen virusten määrää. Nukleiinihappouutoissa piidioksidi spin-kolonnit paransivat virussekvenssin talteenottoa suhteessa magneettihelmiin ja Trizol-uutoon. Satunnaista RT-PCR:ää käyttävä esivahvistus, joka tuotti enemmän virussekvenssilukemia, johti siihen, että havaittiin vähemmän viruksia, enemmän päällekkäisiä sekvenssejä ja pienempi genomin kattavuus. ScriptSeq-kirjastojen valmistusmenetelmällä saatiin talteen enemmän viruksia ja suurempi osa niiden genomeista kuin TruSeq- ja Nextera-menetelmillä. Virusmetagenomiikan sekvensoinnilla pystyttiin havaitsemaan samanaikaisesti jopa 22 eri virusta analysoidusta biologisesta reagenssista, mukaan lukien kaikki qPCR:llä havaitut virukset. Virusten havaitseminen biologisesti monimutkaisemmissa näytteissä, kuten kudoksissa, veressä tai ulosteissa, edellyttää vielä optimointia.

**Tulos**

Virusmetagenomiikan menetelmien vertailu käyttäen erittäin monipuolista ihmisen viruspatogeenien reagenssia.

**Esimerkki 1.3855**

Koronaviruksen E-proteiini on pieni kalvoproteiini, jolla on yksi ennustettu hydrofobinen domeeni (HD), ja sen rooli infektiossa on huonosti määritelty. E-proteiinin uskotaan edistävän virionin kokoamista, joka tapahtuu tartunnan saaneiden solujen Golgin alueella. Sen on myös arveltu osallistuvan tarttuvien hiukkasten vapautumiseen nuppuuntumisen jälkeen. E-proteiinilla on ionikanava-aktiivisuutta in vitro, vaikka kanava-aktiivisuuden roolia infektiossa ei ole vahvistettu. Lisäksi E-proteiinin membraanitopologiasta käydään paljon keskustelua, ja proteiini saattaa omaksua useamman kuin yhden topologian infektion aikana. Osoitimme aiemmin, että tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) E-proteiinin HD:ta tarvitaan tarttuvan viruksen tehokkaaseen vapautumiseen, ja tämä aktiivisuus korreloi erittymisreitin häiriön kanssa. Tässä raportoimme, että hydrofobisen domeenin yksittäinen jäännös, Thr16, on välttämätön erittymisreitin häiriintymiselle. Thr16:n korvaaminen muilla jäännöksillä ei ollut hyväksyttävää. Thr16:n mutaatiot eivät vaikuttaneet viruksen kokoonpanoon viruksen kaltaisten hiukkasten tuotannon perusteella, mikä viittaa siihen, että sekretorisen reitin muuttaminen ja kokoonpano ovat toisistaan riippumattomia toimintoja. Tutkimme myös, miten IBV E:n membraanitopologia vaikutti sen toimintaan tuottamalla mutanttiversioita, jotka omaksuivat joko transmembraanisen tai membraanisen hiusneulatopologian. Havaitsimme, että transmembraaninen topologia oli välttämätön erittymisreitin häiritsemiseksi, mutta se oli tehottomampi viruksen kaltaisten hiukkasten tuottamisessa. E:n hiusneulaversio ei kyennyt häiritsemään eritysreittiä eikä tuottamaan hiukkasia. Tässä raportoidut havainnot tunnistavat E-proteiinin ominaisuuksia, jotka ovat tärkeitä sen toiminnalle, ja tarjoavat tietoa siitä, miten E-proteiini voi toimia monissa eri tehtävissä infektion aikana.

**Tulos**

Yksittäinen polaarinen jäännös ja erilaiset membraanitopologiat vaikuttavat tarttuvan keuhkoputkentulehduksen Coronavirus E -proteiinin toimintaan.

**Esimerkki 1.3856**

vakuutus ei hyväksynyt. Alun perin seulotuista 41 potilaasta 10 prosentilla ei ollut käytettävissä haploidenttistä luovuttajaa, 29 prosentilla oli kohonneita luovuttajalle spesifisiä vasta-aineita (DSA) ja 34 prosenttia kieltäytyi HSCT:stä. Kaikki 10 potilasta, joille tehtiin siirto, saivat perifeerisen veren kantasoluja. Kahta ensimmäistä hoidettiin alemtutsumabilla/kokonaiskehon säteilytyksellä (TBI) 3 Gy, jota seurasi siirron jälkeinen syklofosfamidi, mutta he eivät saaneet siirteitä. Seuraavat 8 potilasta saivat Johns Hopkinsin yliopistossa kehitettyä hoitoa, jossa TBI 3 Gy. Granulosyyttikolonioita stimuloivaa tekijää annettiin päivästä +12 alkaen niille, joiden HbS oli < 30 %. Kaikki kahdeksan potilasta sai siirteen, ja neutrofiilien mediaaniaika >,5 × 10 9 /l oli 22 päivää (vaihteluväli 18-23). Yksi potilas menetti myöhemmin siirteen, ja seitsemällä potilaalla (87,5 %) säilyi > 95 %:n luovuttajasolukimerismi 1 vuoden kuluttua HSCT:stä. Kahdelle potilaalle kehittyi akuutti graft-versus-host disease (GVHD), joka oli vähintään asteen II. Yhdellä potilaalla oli krooninen GVHD ja hän kuoli >1 vuosi HSCT:n jälkeen tuntemattomiin syihin. Seurannan mediaani oli 16 kuukautta (vaihteluväli 11-29), ja 7 potilasta (87,5 %) on elossa. Tuloksemme viittaavat siihen, että rajallinen vakuutuskattavuus, DSA:n suuri määrä ja HSCT:n hylkäävät potilaat saattavat rajoittaa haploidenttisen HSCT:n saatavuutta aikuisilla SCD-potilailla. Tässä käytetty muunnettu Hopkinsin hoito osoittaa korkeaa verensiirto- ja matalaa sairastuvuusastetta, ja sitä olisi testattava laajemmissa, monikeskuksisissa, prospektiivisissa kliinisissä tutkimuksissa.

**Tulos**

Haploidenttinen perifeerisen veren kantasolusiirto osoittaa vakaata siirtoa aikuisilla sirppisolusairautta sairastavilla aikuisilla Raportoimme haploidenttisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) seulonnasta ja kehittämisestä aikuispotilaille, joilla on kliinisesti aggressiivinen sirppisolusairaus (SCD). 50 aikuisesta SCD-potilaasta

**Esimerkki 1.3857**

Tautikartoituksen tarkoituksena on löytää alueellisia ryhmittymiä ja tunnistaa riskialueita ja mahdollisia epidemian aiheuttajia. Tässä luvussa ehdotetaan kolmea ajallista riski-indeksiä sen sijaan, että tukeuduttaisiin joko tapausten lukumäärän tai ilmaantuvuuden kuvaamiseen: tapausten esiintymistodennäköisyys (kuinka usein epätasaisia tapauksia esiintyi), epidemian kesto (kuinka kauan tapaukset jatkuivat) ja tartunnan voimakkuus (oliko tapauksella ajallista merkitystä). Integroimalla nämä kolme indikaattoria käyttäen LISA-tilastoa (local indicator of spatial autocorrelation) tässä luvussa pyritään kehittämään uusi lähestymistapa, jolla voidaan arvioida alueellis-ajallisia suhteita erilaisiin riskimalleihin vuoden 2002 denguepidemiassa, joka oli pahin epidemia viimeisen kuudenkymmenen vuoden aikana. Tämän lähestymistavan avulla ei ainoastaan tuoteta hypoteeseja kartoitusprosessien avulla tutkimuksen edistämiseksi, vaan myös tarjotaan menettelyjä alueellisten terveysriskitasojen ja ajallisten ominaisuuksien tunnistamiseksi.

**Tulos**

Alueellis-ajallinen lähestymistapa epidemiariskimallien erottamiseen Alueellis-ajallinen lähestymistapa epidemiariskimallien erottamiseen

**Esimerkki 1.3858**

Sian epidemiallinen ripulivirus (PEDV), enteropatogeeninen alfakoronavirus, on aiheuttanut valtavia taloudellisia tappioita sikataloudessa. p53-proteiinia esiintyy monissa eri eläinsoluissa, ja se osallistuu solusyklin säätelyyn, apoptoosiin, solujen erilaistumiseen ja muihin biologisiin toimintoihin. Tässä tutkimuksessa selvitimme PEDV-infektion vaikutuksia Vero-solujen solusykliin ja p53:n aktivoitumiseen. Tulokset osoittivat, että PEDV-infektio aiheuttaa Vero-solujen solusyklin pysähtymisen G0/G1-vaiheessa, kun taas UV-inaktivoitu PEDV ei aiheuta solusyklin pysähtymistä. PEDV-infektio säätelee p21-, cdc2-, cdk2-, cdk4- ja sykliini A -proteiinien tasoja ja alentaa sykliini E -proteiinin tasoja. Lisätutkimustulokset osoittivat, että p53-signalointireitin estäminen voi kumota PEDV-infektion aiheuttaman solusyklin pysähtymisen G0/G1-vaiheeseen ja kumota edellä mainitun p21:n ja vastaavien sykliini/cdk:n ylössäätelyn. Lisäksi solusyklin eri vaiheissa synkronoitujen solujen PEDV-infektio osoitti, että G0/G1-vaiheen synkronoiduista soluista vapautuneissa soluissa viruksen subgenominen RNA ja virustitteri olivat suurempia kuin G1/S-vaiheen ja G2/M-vaiheen synkronoiduista tai asynkronoiduista soluista vapautuneissa soluissa 18 tunnin kuluttua p.i.. Tämä on ensimmäinen raportti, jossa osoitetaan, että p53-riippuvaisella reitillä on tärkeä rooli PEDV:n aiheuttamassa solusyklin pysähtymisessä ja että se vaikuttaa myönteisesti virusinfektioon.

**Tulos**

Sian epidemian ripulivirus aiheuttaa p53-riippuvaisen reitin kautta solusyklin pysähtymisen G0/G1-vaiheessa.

**Esimerkki 1.3859**

Tasapainoiset transmembraanisignaalit ylläpitävät pätevää perifeeristä B-solupoolia, jossa on vain vähän itsereaktiivisia B-soluja, jotka voivat tuottaa patogeenisiä autovasta-aineita. Perifeeristen B-solujen selviytymistä ja toleranssia itseantigeeneille (Ag) säätelevien molekyylien tunnistamiseksi tehtiin geenimuunteluseula CD22-puutteisten C57BL/6-hiirten (CD22 /[B6] ) B-soluilla, jotka kärsivät aktivoitumisen aiheuttamasta solukuolemasta (AICD) ja jotka eivät kykene reguloimaan c-Myc-ekspressiota B-solujen Ag-reseptoriligatoinnin jälkeen. Samoin Ig Tg kananmunan lysotsyymi (HEL) -siirtogeenisten hiirten lysotsyymi auto-Ag-spesifiset B-solut asuttavat pernaa, mutta kokevat AICD:n auto-Ag-kohtaamisen jälkeen. Tässä geenimuutosseulonnassa tunnistettiin EndoU, yksijuosteinen RNA:ta sitova muinaisperäinen proteiini, B-solujen selviytymisen tärkeimmäksi säätelijäksi molemmissa malleissa. EndoU-geenin katkaisu estää AICD:n ja normalisoi c-Myc-ekspression. Nämä havainnot osoittavat, että EndoU on kriittinen säätelijä odottamattomassa ja uudessa RNA-riippuvaisessa reitissä, joka säätelee perifeeristen B-solujen eloonjäämistä ja Ag-reaktiokykyä ja joka voi vaikuttaa perifeeristen B-solujen toleranssiin.

**Tulos**

Artikkeli EndoU on uusi AICD:n säätelijä perifeeristen B-solujen valikoitumisen aikana.

**Esimerkki 1.3860**

Tavoite: Salmonella enterica on edelleen merkittävä ihmisten elintarvikevälitteisten sairauksien aiheuttaja, ja siipikarjatuotteiden Salmonella Typhimurium (ST) -kontaminaatio on maailmanlaajuinen ongelma. Koska makrofageilla on olennainen rooli salmonellatartunnan torjunnassa, tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida glykyrritsahapon (GA) vaikutusta kanan HD11-makrofagien immuunitoimintaan. Menetelmät: Kanan HD11-makrofageja käsiteltiin GA:lla (0, 12,5, 25, 50, 100, 200, 400 tai 800 μg/ml) ja lipopolysakkaridilla (LPS, 500 ng/ml) 3, 6, 12, 24 tai 48 tunnin ajan. Arvioituihin vasteisiin kuuluivat fagosytoosi, bakteerien tappaminen, solujen pintamolekyylien (erilaistumisklusteri 40 (CD40), CD80, CD83 ja CD197) ja antimikrobisten efektoreiden geeniekspressio (indusoituva typpioksidisyntaasi (iNOS), NADPH-oksidaasi-1 (NOX-1), interferoni-γ (IFN-γ), LPS:n aiheuttama tuumorinekroositekijä (TNF)-α-tekijä (LITAF), interleukiini-6 (IL-6) ja IL-10) sekä typpioksidin (NO) ja vetyperoksidin (H 2 O 2 ) tuotanto. Tulokset: GA lisäsi sekä fluoreseiini-isotiosyanaatti (FITC)-dekstraanin että ST:n internalisaatiota HD11-soluissa ja vähensi huomattavasti ST:n solunsisäistä eloonjäämistä. Havaitsimme, että HD11-solujen solupintamolekyylien (CD40, CD80, CD83 ja CD197) ja sytokiinien (IFN-γ, IL-6 ja IL-10) lähetti-rna:n (mRNA) ekspressio oli säännelty korkeammalle GA-altistuksen jälkeen. GA indusoi iNOS:n ja NOX-1:n ilmentymistä ja siten NO:n ja H 2 O 2 :n tuotanto HD11-soluissa lisääntyi. Erityisesti varmistettiin, että ydintekijä-κB (NF-κB) ja c-Jun N-terminaalinen kinaasi (JNK) -reitit olivat vastuussa GA:n indusoimasta NO:n synteesistä ja IFN-γ-geenin ilmentymisestä. Päätelmät: Nämä tulokset viittaavat siihen, että GA:lla on voimakas immuunijärjestelmää säätelevä vaikutus, joka aktivoi kanan makrofageja ja parantaa salmonellan tappokykyä.

**Tulos**

Glycyrrhizic acid aktivoi kanan makrofageja ja parantaa niiden salmonellan tappokykyä in vitro \*#

**Esimerkki 1.3861**

Vuonna 2019 uusi koronavirus (SARS-CoV-2) löydettiin ensimmäisen kerran Wuhanissa, Hubeissa, Kiinassa, ja se aiheutti ihmisille vakavan hengitystiesairauden, ja se on luokiteltu kansainvälisesti huolestuttavaksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi. Viruksen leviämisen myötä RT-PCR-nukleiinihapon havaitsemisessa on yhä enemmän vääriä negatiivisia tapauksia mahdollisen tartunnan alkuvaiheessa. Tässä asiakirjassa keräsimme epidemiologisen historian, kliiniset ilmenemismuodot, tulokset, laboratoriotulokset ja kuvat SARS-CoV-2-kantajalta, jolla ei ollut merkittävää aiempaa sairaushistoriaa. Potilas asetettiin karanteeniin, koska hänen kollegansa oli diagnosoitu. Kliinisten oireiden ilmaantumisen jälkeen rintakehän TT-tulokset osoittivat hänen keuhkoissaan laikuttaista lasimaasälvän peittävyyttä (GGO), mutta diagnoosin vahvistaminen vaati yhteensä yhdeksän nukleiinihappotestiä, joista kahdeksan ensimmäistä RT-PCR-tulosta olivat negatiivisia tai yhden kohteen positiivisia. Sen lisäksi, että hän yski limaa sairaalassa ollessaan, hän ei saanut vilunväristyksiä, kuumetta, vatsakipua, ripulia tai muita kliinisiä oireita. Alkuperäisen viruslääkehoidon jälkeen keuhkovauriot olivat imeytyneet. Mutta yskösten nukleiinihappotesti oli edelleen positiivinen. Antiviraalisen ja immuunihoidon yhdistelmällä potilas testattiin negatiiviseksi viruksen suhteen. SARS-CoV-2 havaittiin ainoastaan alempien hengitysteiden näytteissä (ysköksissä) koko diagnoosi- ja hoitojakson ajan. Kyseessä on vahvistettu SARS-CoV-2-infektion tapaus, jolla on tavanomaisia oireita, ja hänen diagnoosinsa on ollut useita vääriä negatiivisia tuloksia, mikä viittaa siihen, että tiettyjä viruksen kantajia on vaikea tunnistaa ja että tällaiset potilaat voivat myös lisätä SARS-CoV-2:n leviämistä.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n kantaja 32 päivän ajan, ja useita kertoja vääriä negatiivisia nukleiinihappotestejä.

**Esimerkki 1.3862**

Taustaa: Kikuchi-Fujimoton tauti on itsestään rajoittuva kliinis-patologinen kokonaisuus, joka tunnetaan yhä useammin maailmanlaajuisesti. Kikuchi-Fujimoton taudille on ominaista nuorilla aikuisilla esiintyvä kaulan lymfadenopatia. Neurologiset sairaudet ovat harvinaisia, eikä Kikuchi-Fujimoton taudin suoraan aiheuttamaa kivestulehdusta ole vielä raportoitu. Tapauksen esittely: Klinikallemme tuotiin 19-vuotias mies, joka valitti kuumeesta, päänsärystä, väsymyksestä ja vasemman alaneljänneksen vasemmanpuoleisesta kivusta, joka oli jatkunut kolme viikkoa. Fyysisessä tutkimuksessa havaittiin kivuliaita kaulan lymfadenopatioita. Aivokalvontulehdusta epäiltiin aivo-selkäydinnestetutkimuksen perusteella, ja vasemmanpuoleinen orkisiitti diagnosoitiin magneettikuvauksen ja ultraäänitutkimuksen löydösten perusteella. Antibiootit tai viruslääkkeet eivät kuitenkaan tehonneet potilaan oireiden hoitoon. Sairaalahoidon 20. päivänä potilas menetti tajuntansa, ja aivojen T2-painotteisessa magneettikuvauksessa havaittiin epäsymmetrisiä, korkean signaalin intensiteettejä molemmissa tyvitumakkeissa ja vasemmassa ohimolohkossa. Epäiltiin enkefaliittia, ja potilasta hoidettiin suonensisäisellä prednisolonipulssihoidolla (1 g/vrk) 3 päivän ajan ja suonensisäisellä immunoglobuliinihoidolla 5 päivän ajan. Vasemman kaulan imusolmukkeen biopsiassa todettiin apoptoottista nekroosia parakortikaalisilla ja kortikaalisilla alueilla, joissa oli runsaasti makrofageja ja suuria lymfaattisia soluja, joilla oli epäsäännölliset tumat, mikä viittasi Kikuchi-Fujimoton tautiin; aivobiopsian patologiset löydökset olivat samat kuin kaulan imusolmukkeen biopsiassa. Enkefaliitti ja kohdunkaulan lymfadenopatiat etenivät hyvänlaatuisesti, samoin kuin kivestulehdus. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen raportti Kikuchi-Fujimoton taudista, johon liittyy kivulias kivestulehdus ja patologisesti todettu epäsymmetrinen aivojen alue. Kikuchi-Fujimoton tauti on sisällytettävä erotusdiagnoosiin, kun potilas sairastaa enkefaliittia, kivestulehdusta ja tuntematonta alkuperää olevaa kuumetta.

**Tulos**

Kikuchi-Fujimoton tauti (histiosyyttinen nekrotisoiva lymfadeniitti), johon liittyy epätyypillinen enkefaliitti ja kivulias kivestulehdus: tapausraportti.

**Esimerkki 1.3863**

Yleinen huoli ilmateitse tarttuvien sairauksien, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS), vesirokon, tuhkarokon, tuberkuloosin ja uuden sikainfluenssa A:n (H1N1) leviämisestä sairaaloissa on herättänyt kasvavaa huolta. Tässä tutkimuksessa etsittiin kontaminaatiolähdettä (potilas itse) ja tutkittiin kontaminaation siirtymisreittiä sairaalassa. Tässä artikkelissa annetaan suosituksia tulevaa työtä varten, jotta voidaan parantaa saantoa ja säästää energiankulutusta samanaikaisesti. Ilman kautta tarttuvien infektioiden riski voidaan minimoida sairaalan osastoilla käyttämällä suurta ilmanvaihtuvuutta. Ilman paikallinen keski-ikä pienenee virtausnopeuden kasvaessa, koska lähteen on katsottava olevan vakio. Poistoaukkojen sijainnilla on tärkeä merkitys epäpuhtaushiukkasten siirtymiselle sairaalassa.

**Tulos**

Hiukkasten leviämisen tutkiminen yhden vuodeosaston sairaalassa laskennallisen virtausdynamiikan avulla

**Esimerkki 1.3864**

Suojaavan immuunivasteen heikkeneminen rokotuksen jälkeen on yksi immunosenessenssin pääpiirteistä. Näin ollen tarvitaan kipeästi parempia rokotekandidaatteja ikääntyville aikuisille. Tieteellisten ja lainsäädännöllisten vaatimusten vuoksi tällaiset uudet rokotteet on ensin arvioitava prekliinisellä tasolla, ja edelleen etsitään ihanteellista eläinmallia, jolla tällaiset tutkimukset voidaan tehdä. Ihmisten rokotetutkimuksissa yleisimmin käytettyjen hiirimallien ja suurten eläinmallien tärkeimpiä etuja ja rajoituksia tarkastellaan ja niistä keskustellaan.

**Tulos**

Vanhusten rokotteet: Ihanteellista eläinmallia etsimässä

**Esimerkki 1.3865**

Menetelmät - Tunnistimme ABS-episodit 294 lapsen (6-35 kuukauden ikäisiä ilmoittautumishetkellä) prospektiivisessa pitkittäiskohorttitutkimuksessa, jota seurattiin yhden vuoden ajan kaikkien URI-episodien ja komplikaatioiden keräämiseksi. Ensimmäisellä URI-käynnillä, jonka tutkimushenkilöstö näki (mediaanipäivä = 4 päivää oireiden alkamisesta), otettiin nenänielunäytteet bakteeriviljelyä ja virustutkimuksia varten. Tulokset - 1295 dokumentoidusta URI-episodista 103 (8 %) episodia (73 lapsella) oli komplisoitunut ABS:n vuoksi, joista 32:een liittyi samanaikaisesti akuutti välikorvatulehdus. Suurin osa (72 %) ABS-episodeista diagnosoitiin jatkuvien oireiden tai kaksivaiheisen kulun perusteella. Keski-ikä ABS-diagnoosin tekohetkellä oli 18,8 ± 7,2 kuukautta; valkoihoisilla lapsilla oli todennäköisemmin ABS-episodeja kuin mustaihoisilla (p=0,01). Latinalaisamerikkalaisilla/latinoilla (p<0,0001) oli negatiivinen yhteys, ja riittävä PCV-7-immunisaatiotilanne (p=0,001) näytti lisäävän ABS:n riskiä. Tytöillä oli enemmän ABS-episodeja kuin pojilla (0,5±0,8 vs. 0,3±0,6 episodia/vuosi, p=0,03). Viruksia havaittiin 63 prosentilla potilaista ensimmäisen URI-käynnin aikana; rinoviruksen havaitseminen korreloi positiivisesti ABS-riskin kanssa (p=0,01). Bakteeriviljelyt olivat positiivisia 82/83:ssa (99 %) käytettävissä olevassa näytteessä, jotka otettiin ensimmäisen URI-käynnin yhteydessä; polymikrobiset (56 %), Moraxella catarrhalis (20 %) ja Streptococcus pneumoniae (10 %) olivat yleisimpiä viljelyjä. Patogeenisten bakteerien esiintyminen yleensä ja M. catarrhalis -bakteerin esiintyminen URI:n aikana korreloivat positiivisesti ABS:n riskin kanssa (p=0,04 molemmille). Johtopäätökset - ABS komplisoi 8 % pienten lasten URI:stä. Tytöillä on useammin ABS-episodeja kuin pojilla. Rhinoviruksen ja M. catarrhaliksen esiintyminen URI:n aikana korreloi positiivisesti ABS-komplikaation riskin kanssa.

**Tulos**

Akuutti bakteeriperäinen poskiontelotulehdus, joka vaikeuttaa virusperäistä ylempien hengitysteiden infektiota pienillä lapsilla.

**Esimerkki 1.3866**

Kolmessa peräkkäisessä kokeessa on arvioitu sikojen immuunitoimintoja, jotka ovat saaneet jatkuvan tartunnan sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus PRRSV:llä. Epäspesifiset Ž . immuunivasteet analysoitiin 12 viikon ajan tartunnan jälkeen PI . Lisäksi tutkittiin PRRSV-tartunnan saaneiden sikojen kykyä kehittää tehokas immuunivaste pseudorabies- Ž . viruksen PRV-glykoproteiineja vastaan ja vastustaa myöhempää virulenttia haastetta. Tuloksemme osoittavat, että PRRSV aiheutti vähäisiä vaikutuksia sikojen immuunijärjestelmään. Ihon Ž . viivästyneen tyyppinen yliherkkyys DTH vasteena fytohemagglutiniini-injektiolle heikkeni hieman viikon kuluttua haasteesta, mutta palautui sen jälkeen. Kolme viikkoa tartunnan jälkeen valkosolujen kokonaismäärä sekä CD2 q-, CD8 q- ja IgM q-solujen määrä olivat kuitenkin lisääntyneet. CD8 q-solujen määrän lisääntyminen jatkui kolme viikkoa peräkkäin. Myös seerumin immunoglobuliinit lisääntyivät tartunnan saaneilla sioilla viikolla 3 PI ja aina 8 viikkoon PI asti. Nämä tulokset osoittavat, että PRRSV:llä voi olla stimuloivia vaikutuksia sikojen immuunijärjestelmään 0165-2427r98r$19.00 q 1998 Elsevier Science B.V. vaiheessa. Kaikki oikeudet pidätetään. Ž . PII S 0 1 6 5 -2 4 2 7 9 7 0 0 1 1 3 4 -7 ( ) E. Albina et al.r Veterinary Immunology and Immunopathology 61 1998 49-66 50 pitkäkestoinen tartunta. PRV-glykoproteiineilla tehdyn immunisoinnin jälkeen PRV-vasta-aineiden tuotantoon ja ihon DTH-vasteeseen PRV-glykoproteiineja vastaan ei ollut vaikutusta. Päinvastoin, virulentin PRV:n aiheuttaman haasteen jälkeen PRRSV-tartunnan saaneet siat kehittivät paremman sekundaarisen vasta-ainevasteen, ja niiden vastustuskyky infektiota vastaan oli yhtä tehokas kuin vertailusioilla. Kaiken kaikkiaan tietomme eivät tue PRRSV:n systeemistä immunosuppressiivista vaikutusta infektion pysyvän vaiheen aikana. Muut mekanismit voivat siksi selittää sekundaaristen infektioiden syntymisen endeemisesti tartunnan saaneissa karjoissa. q 1998 Elsevier Science B.V.

**Tulos**

Sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen ž / PRRSV tartunnan saaneiden sikojen immuunivasteet

**Esimerkki 1.3867**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) pandemia osoitti, että eläinten koronavirusten zoonoottinen siirtyminen ihmisiin on merkittävä uhka kansanterveydelle, ja se edellyttää seurantaa ja vastatoimien kehittämistä. SARS-CoV:n piikkiproteiinia (S-proteiini) pilkkovien ja aktivoivien isäntäsolun proteaasien aktiivisuus on olennainen tekijä viruksen infektiivisyydelle, ja se on toimenpidekohde. Osallistuvien proteaasien identiteetti on kuitenkin ollut epäselvä. Pioneeritutkimuksissa tunnistettiin katekpiinejä ja tyypin II transmembraanisia seriiniproteaaseja SARS-CoV:n soluaktivaattoreiksi ja osoitettiin, että useat uudet virukset saattavat käyttää näitä entsyymejä hyväkseen edistääkseen leviämistään. Seuraavassa tarkastelemme proteolyyttisiä järjestelmiä, joita SARS-CoV käyttää S-proteiinin aktivoimiseen, keskustelemme niiden osuudesta viruksen leviämiseen isännässä ja hahmotamme näihin entsyymeihin kohdistuvia viruksenvastaisia strategioita. 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 piikkiproteiinin proteolyyttinen aktivointi: Leikkaavat entsyymit viruslääketieteellisen tutkimuksen kärjessä.

**Esimerkki 1.3868**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, erosivatko kotitalouksien reaktiot melamiiniin ja muihin viimeaikaisiin elintarviketurvallisuutta ja terveyttä koskeviin skandaaleihin Kiinassa viime vuosina niiden kotitalouksien välillä, joilla oli tai ei ollut pieniä lapsia (alle kuusivuotiaita). Kuluttajatutkimus toteutettiin Hohhotissa, Kiinassa syyskuussa 2009, vuosi sen jälkeen, kun maidon melamiinisaastuminen oli tullut julkisuuteen. Kotitaloudet, joissa oli pieniä lapsia, joita ei imetetty, ilmoittivat vähentäneensä maidon kulutusta vähintään kolmanneksella heti melamiinin paljastumisen jälkeen, ja 39 prosenttia ilmoitti lopettaneensa maidon kulutuksen kokonaan. Huomattavasti suurempi osa kotitalouksista, joissa oli lapsia, ilmoitti olevansa huolissaan maidon melamiinin ja kahden tartuntataudin vaikutuksista: SARS ja H1N1-influenssa kuin ne, joissa ei ollut lapsia. Huomattavasti suurempi osuus kotitalouksista, joissa ei ollut pieniä lapsia, oli huolissaan kananlihan sisältämän Trace Sudanin, sianlihan sisältämän klenbuterolin, kananmunien punaisen keltuaisen ja maitojauheen sisältämän liiallisen jodin vaikutuksista kuin kotitalouksista, joissa oli pieniä lapsia. Kaikki kotitaloudet, jotka vähensivät nestemäisen maidon kulutusta melamiinisaastumisesta saatujen uutisten jälkeen, ilmoittivat olevansa paljon huolestuneempia useimmista elintarviketurvallisuuteen ja terveyteen liittyvistä peloista kuin kotitaloudet, jotka eivät vähentäneet nestemäisen maidon kulutusta. Tutkimustiedot osoittivat, että useimmilla kuluttajilla oli suhteellisen vähän tietoa elintarviketurvallisuuslaista, joka tuli voimaan reilut kolme kuukautta ennen tämän tutkimuksen toteuttamista. Kotitaloudet, joissa oli lapsia, olivat myös huomattavasti huolestuneempia melamiinista ja kahdesta tartuntataudista, SARSista ja H1N1:stä, kuin kotitaloudet, joissa ei ollut lapsia.

**Tulos**

Melamiini ja muut elintarviketurvallisuus- ja terveysongelmat Kiinassa: Kotitalouksien vertailu pienten lasten kanssa ja ilman pieniä lapsia

**Esimerkki 1.3869**

Norovirukset kuuluvat Caliciviridae-heimoon kuuluviin yksisäikeisiin positiivisen sensorisen RNA:n viruksiin. Norovirus-sukuun kuuluu seitsemän genoryhmää (GI-GVII), joista GI, GII ja GIV tarttuvat ihmisiin. Ihmisen norovirukset aiheuttavat laajalle levinneitä akuutin gastroenteriitin puhkeamisia ja ovat yksi yleisimmistä elintarvikkeiden välityksellä leviävien sairauksien aiheuttajista. Norovirusinfektioon ei ole saatavilla rokotteita tai viruslääkkeitä. Norovirusten RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi (RdRp) on keskeinen entsyymi, joka vastaa viruksen genomin transkription ja replikaatiosta. Seuraavassa tarkastelemme edistymistä norovirusten RdRp:n rakenteiden ja toimintojen ymmärtämisessä ja sen käyttämisessä pienten molekyylien inhibiittoreiden kohteena. RdRp:stä on määritetty kiderakenteita substraattivuorovaikutuksen eri vaiheissa, mikä valottaa sen monivaiheista katalyyttistä sykliä. Lisäksi esitetään yhteenveto in vitro -määrityksistä ja in vivo -eläinmalleista, joita on kehitetty noroviruksen RdRp:n inhibiittorien tunnistamiseksi ja luonnehtimiseksi, ja sen jälkeen esitetään ajantasainen katsaus nykyiseen viruslääketutkimukseen, joka kohdistuu noroviruksen RdRp:n eri alueisiin. Tulevaisuudessa rakennepohjainen lääkesuunnittelu ja noroviruksen RdRp:n tunnettujen nukleosidi- ja muiden kuin nukleosidi-inhibiittoreiden rationaalinen optimointi voivat tasoittaa tietä kohti seuraavan sukupolven suoraan vaikuttavia viruslääkkeitä.

**Tulos**

Norovirusten RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin rakenne(t), toiminta(t) ja estäminen

**Esimerkki 1.3870**

SCIENCE CHINAn 60-vuotisjuhlan kunniaksi Science China Life Sciences -lehden toisessa numerossa (2010) keskitytään immunologiaan, ja kuusi artikkelia on peräisin Kiinassa ja sen ulkopuolella työskenteleviltä immunologeilta. Artikkeleissa tarkastellaan immunologian alan nykytilannetta ja viimeaikaista kehitystä, mukaan lukien tuumorinekroositekijän (TNF) reseptoriin liittyvä tekijä (TRAF) perheen molekyylit, synnynnäinen tunnistaminen, plasmasytoidiset dendriittiset solut (pDC), costimulatoriset molekyylit, T-solut ja humanisoidut hiirimallit. Jo vuonna 1798 keksittiin sana "rokottaminen" kuvaamaan isorokkorokotteen pistämistä. Vuonna 1880 Louis Pasteur julkaisi artikkelin Pasteurella septica-kolerasta, mikä merkitsi uuden tieteenalan alkua: Immunologia. Siitä lähtien Pasteurin ihmisen tartuntatauteja koskeva bakteeriteoria edisti erilaisten rokotteiden kehittämistä ja johti immuunijärjestelmän parempaan ymmärtämiseen, mikä puolestaan johti immunologian alan laajenemiseen. Vuosisadan ajan immunologit eri puolilla maailmaa ovat parantaneet ymmärrystämme immuunijärjestelmästä; humoraalisesta ja soluvälitteisestä adaptiivisesta immuniteetista synnynnäiseen immuniteettiin liittyvään mallien tunnistamiseen. Molekyylibiologian viime vuosikymmenen aikana tapahtuneen suuren edistyksen ohella immunologiasta on tullut biotieteiden keskeinen tukipilari, ja se on kehittänyt monia aloja, kuten lääketieteellisen immunologian, kasvainimmunologian, kliinisen immunologian ja elinsiirtoimmunologian. Lääketieteen olennaisena osana immunologialla on tärkeä rooli ihmisen sairauksien patofysiologian ymmärtämisen syventämisessä ja se edistää myös nykyaikaisten hoitomuotojen kehittämistä infektioiden, autoimmuunisairauksien, allergioiden ja syövän hoitoon. Viime vuosina kiinalaiset immunologit ovat tehneet monia tärkeitä immunologian tutkimuksia. Seuraavissa katsauksissa luodaan lyhyt katsaus immunologian viimeaikaisiin edistysaskeliin ja korostetaan johtavien kiinalaisten immunologien panosta. Wangin ja muiden [1] ensimmäisessä katsauksessa "TRAF-mediated regulation of immune and inflammatory responses" keskitytään TRAF-perheeseen ja aloitetaan kattavalla johdannolla rakenteeseen ja toimintaan. Viime vuosina tutkimuksissa on todettu TRAF-proteiinien keskeinen rooli tulehduksessa ja immuniteetissa. TRAF-perheellä on toisistaan poikkeavia ja ei-redundantteja rooleja monien synnynnäisiin ja adaptiivisiin immuunivasteisiin liittyvien signaalinsiirtoreittien säätelyssä. Nämä molekyylit osallistuvat signaalinsiirtoon monien reseptoriperheiden, kuten TNF-reseptoriperheen ja Tollin kaltaisen reseptorin ja interleukiini-1-reseptoriperheen kautta. Katsauksessa esitetään yhteenveto TRAF-proteiinien erilaisista rooleista kanonisten ja ei-kanonisten NF-κB-reittien ja tyypin I interferonireittien positiivisessa ja negatiivisessa säätelyssä, ja siinä tuodaan esiin myös monia TRAF:n biologiaan liittyviä näkökohtia, jotka eivät ole vielä selviä, mutta joilla voi silti olla suuri merkitys asiaan liittyvässä tutkimuksessa. Toinen katsaus on nimeltään "On self-non-self discrimination in pattern recognition", jonka ovat kirjoittaneet Liu ja muut [2]. Tämän artikkelin ensimmäisessä osassa käsitellään immuniteetin kehitystä historiallisesta näkökulmasta. Toinen osa käsittelee kahta erilaista synnynnäisen immuunijärjestelmän tunnistamisen mallia. Kolmannessa osassa esitetään sitten yhteenveto viimeisimmistä edistysaskelista kirjoittajien omassa tutkimuksessa CD24-SiglecG/10-reitistä. Heidän tutkimustensa mukaan CD24/Siglec 10 -reitti erottaa patogeeniin liittyvät molekyylimallit.

**Tulos**

Immunologian tutkimuksen viimeaikainen kehitys Kiinassa

**Esimerkki 1.3871**

Tuchiya, K., Horimoto, T., Azetaka, M., Takahashi, E. ja Konishi, S., 1991. Entsyymi-immunosorbenttimääritys koirien koronaviruksen ja sen vasta-aineen osoittamiseksi koirilla. Vet. Microbiol., 26: 41-51. Kaksi entsyymi-immunosorbenttimääritysmenetelmää (ELISA) kehitettiin koirien coronavirusinfektion (CCV) diagnosoimiseksi. Toisessa ELISA-menetelmässä, jossa antigeeninä käytetään CCV-infektoitunutta CRFK-solulysaattia, on tarkoitus havaita ja titrata CCV:n vasta-aineita, ja toisessa ELISA-menetelmässä käytetään CCV-antigeenin havaitsemiseen kaksoisaineita sisältävää sandwich-menetelmää. Ensimmäisellä ELISA-menetelmällä osoitettiin vasta-ainevasteet CCV:llä rokotetuilla koirilla, samoin kuin viruksen neutralisointitestillä; toisella ELISA-menetelmällä havaittiin spesifinen CCV-antigeeni rokotettujen koirien ulosteessa ja elinten homogenisaateissa.

**Tulos**

Entsyymi-immunosorbenttimääritys koirien coronaviruksen ja sen vasta-aineen osoittamiseksi koirilla.

**Esimerkki 1.3872**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) tunkeutuu sikojen suoliston epiteelisoluihin (IEC) ja aiheuttaa ripulia ja kuivumista sioille. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että PEDV-infektio tukahdutetaan sian jejunumin suolen epiteelisoluissa (IPEC-J2) lisäämällä autofagiaa. Autofagia aktivoitiin rapamysiinillä annoksella, joka ei vaikuta solujen elinkelpoisuuteen eikä tiukkojen liittymien läpäisevyyteen. Autofagian induktiota tutkittiin LC3I/LC3II-muunnoksella. Autofagi-virtauksen (koko autofagiapolku) vahvistamiseksi autofagolysosomeja tutkittiin immunofluoresenssimäärityksellä. Esikäsittely rapamysiinillä rajoitti merkittävästi paitsi 1 tunnin tartuntaa myös pidempää (24 tuntia) PEDV-infektiota, kun taas tämä vaikutus hävisi, kun autofagia estettiin. PEDV:n ja autofagosomien yhteislokalisaatio viittaa siihen, että PEDV voisi olla autofagian kohde. Lisäksi PEDV:n aiheuttaman solukuoleman lieventyminen rapamysiinillä esikäsitellyissä IPEC-J2-soluissa osoittaa rapamysiinin suojaavan vaikutuksen PEDV:n aiheuttamaa epiteelisolukuolemaa vastaan. Yhteenvetona tämä tutkimus viittaa varhaisvaiheen ehkäisyyn PEDV-infektiota vastaan IPEC-J2-soluissa autofagian avulla, mikä saattaa olla tehokas strategia PEDV:n rajoittamiseksi, ja avaa mahdollisuuden rapamysiinin käyttöön in vivo tehokkaana ennaltaehkäisevänä ja ehkäisevänä hoitona.

**Tulos**

Rapamysiinin aiheuttama autofagia rajoittaa sikojen epidemian ripuliviruksen infektiivisyyttä sikojen suoliston epiteelisoluissa.

**Esimerkki 1.3873**

A.A.Q); m.mckay@ust.hk (M.R.M.) † Nämä kirjoittajat osallistuivat tähän työhön yhtä paljon. Tiivistelmä: Vuoden 2020 alussa on puhjennut COVID-19-epidemia, jonka on aiheuttanut uusi koronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Tätä uutta virusta on välittömästi ymmärrettävä paremmin ja kehitettävä keinoja sen leviämisen hallitsemiseksi. Tässä tutkimuksessa pyrimme saamaan tietoa SARS-CoV-2:ta vastaan suunniteltavan rokotteen suunnittelua varten ottamalla huomioon SARS-CoV-2:n ja SARS-CoV:n, joka aiheutti taudinpurkauksen vuonna 2003, välisen suuren geneettisen samankaltaisuuden ja hyödyntämällä SARS-CoV:n olemassa olevia immunologisia tutkimuksia. Seulomalla kokeellisesti määritettyjä SARS-CoV:stä peräisin olevia B- ja T-solujen epitooppeja SARS-CoV:n immunogeenisistä rakenneproteiineista tunnistimme joukon B- ja T-solujen epitooppeja, jotka on johdettu piikki- (S) ja nukleokapsidiproteiineista (N) ja jotka vastaavat identtisesti SARS-CoV-2:n proteiineja. Koska näissä tunnistetuissa epitoopeissa ei ole havaittu mutaatioita 120:ssä saatavilla olevassa SARS-CoV-2-sekvenssissä (21. helmikuuta 2020 mennessä), näihin epitooppeihin kohdistuva immuniteetti voi mahdollisesti tarjota suojan tätä uutta virusta vastaan. T-soluepitooppien osalta teimme niihin liittyvien MHC-alleelien populaatiokattavuusanalyysin ja ehdotimme epitooppien joukkoa, jonka arvioidaan tarjoavan laajan kattavuuden maailmanlaajuisesti sekä Kiinassa. Tuloksemme tarjoavat seulotun epitooppien joukon, joka voi auttaa ohjaamaan kokeellisia toimia SARS-CoV-2:ta vastaan tarkoitettujen rokotteiden kehittämiseksi.

**Tulos**

Mahdollisten rokotuskohteiden alustava tunnistaminen COVID-19-koronavirusta (SARS-CoV-2) vastaan SARS-CoV:n immunologisten tutkimusten perusteella.

**Esimerkki 1.3874**

Johdanto: Keuhkokuume vaatii nopeaa hoitoa, mutta sen diagnosointi on monimutkaista. Bakteeriperäisen CAP-diagnoosin parantamista biomarkkereiden avulla on arvioitu käyttämällä rintakehän röntgeninfiltraattia CAP:n kultaisena standardina, ja tulokset ovat ristiriitaisia. Analysoimme biomarkkereiden diagnostista tarkkuutta päivystyspoliklinikoilla käyneillä CAP-epäillyillä aikuisilla, joiden CAP-diagnoosin vahvisti arviointikomitea, joka perusti arvionsa systemaattiseen monidetektoriseen rintakehän tietokonetomografiakuvaukseen. Menetelmät: Monikeskuksisen prospektiivisen tutkimuksen lisätutkimuksessa, jossa arvioitiin systemaattisen rintakehän TT-kuvauksen vaikutusta CAP-diagnoosiin, arvioitiin C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja prokalsitoniinin (PCT) herkkyyttä ja spesifisyyttä. Sisäänottohetkellä tehtiin systemaattinen nenänielun multiplex-hengitystieviruksen PCR. Arviointikomitea luokitteli CAP:n diagnostisen todennäköisyyden neliportaisella Likertin asteikolla kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella. Tulokset: Analysoitiin kaksisataa potilasta, joilla epäiltiin CAP:tä. Arviointikomitea luokitteli 98 potilasta (49,0 %) varmaksi CAP:ksi, 8 (4,0 %) todennäköiseksi, 23 (11,5 %) mahdolliseksi ja jätti pois 71 potilasta (35,5 %, mukaan lukien 29 potilasta, joilla oli keuhkoinfiltraatioita rintakehän röntgenkuvassa). Niistä potilaista, joilla oli radiologinen keuhkoinfiltraatti, 23 prosenttia luokiteltiin lopulta poissuljetuiksi. Virukset tunnistettiin PCR:llä 29 prosentilla potilaista, jotka oli luokiteltu varmoiksi. Käyrän alle jäävä pinta-ala oli 0,787 [95 %:n luottamusväli (95 % CI), 0,717-0,857] CRP:n osalta ja 0,655 (95 %:n CI, 0,570-0,739) PCT:n osalta lopullisen CAP:n toteamiseksi. CRP:n kynnysarvo 50 mg/l johti positiiviseen ennustearvoon 0,76 ja negatiiviseen ennustearvoon 0,75. Mikään PCT:n raja-arvo ei antanut tyydyttävää positiivista tai negatiivista ennustearvoa. CRP:n ja PCT:n tarkkuus ei parantunut, kun 25 (25,5 %) varmaa virusperäistä CAP-tapausta jätettiin pois. Päätelmät: Päivystyspoliklinikalle tulevien CAP-epäilypotilaiden osalta CRP:n ja PCT:n diagnostinen tarkkuus ei riitä vahvistamaan CAP-diagnoosia, joka on vahvistettu käyttämällä kultaista standardia, johon kuuluu rintakehän TT-kuvaus. Näiden biomarkkereiden diagnostinen tarkkuus ei myöskään riitä erottamaan bakteeri-CAP:tä virus-CAP:stä. Tutkimuksen rekisteröinti: NCT01574066 (7. helmikuuta 2012).

**Tulos**

C-reaktiivisen proteiinin ja prokalsitoniinin diagnostinen tarkkuus epäillyssä yhteisperäisessä keuhkokuumeessa aikuisilla, jotka käyvät päivystyspoliklinikalla ja joille on tehty systemaattinen rintakehän tietokonetomografia.

**Esimerkki 1.3875**

Virusinfektiot ovat merkittävä maailmanlaajuinen terveysongelma, joka on merkittävä kuolleisuuden syy ja jolla on epäsuotuisia, jatkuvasti lisääntyviä sosioekonomisia vaikutuksia. Lisääntynyt lääkeresistenssi ja jatkuva virusten lisääntyminen ovat olleet syynä tärkeisiin tutkimuksiin, jotka koskevat nanoteknologian käyttöä viruslääkehoidoissa. Nanomateriaaleilla on ainutlaatuisia fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, joilla on yhdistettyjä hyötyjä lääkkeiden annostelussa ja jotka ovat ihanteellisia välineitä virusten hoidossa. Tällä hetkellä erityyppisiä nanomateriaaleja eli nanohiukkasia, liposomeja, nanopalloja, nanogeelejä, nanosuspensioita ja nanoemulsioita on tutkittu joko in vitro tai in vivo viruslääkkeiden lääkeannostelussa, ja ne on tarkoitus siirtää kliiniseen käytäntöön. Tässä katsauksessa tuodaan esiin tärkeimpiä viruslääkkeiden luokkia sisältäviä lääkeainejakelun nanosysteemejä ja niiden kulkeutumista tiettyjen esteiden läpi solu- ja solunsisäisellä tasolla. Lisäksi käsitellään tärkeitä pohdintoja nanomedikaaleista, jotka on tällä hetkellä hyväksytty tai joita tutkitaan virusinfektioiden hoidossa. Lopuksi kirjoittajat esittävät yleiskatsauksen viruslääkkeiden nanoterapian suunnittelun vaatimuksista.

**Tulos**

lääketiede Nanomateriaalit, jotka on suunniteltu viruslääkkeiden kuljetukseen biologisten esteiden yli

**Esimerkki 1.3876**

Sisäsyntyinen immuunijärjestelmä havaitsee virusinfektion ja käynnistää nopeasti tyypin I interferonin (IFN) biosynteesin. IFN-signaalijärjestelmät tuottavat laajalti tehokkaan synnynnäisen antiviraalisen vasteen luomalla soluihin antiviraalisen tilan sekä autokriinisesti että parakriinisesti ja aktivoimalla synnynnäistä ja adaptiivista immuniteettia. Plasmasytoidisilla dendriittisoluilla (pDC-soluilla) on ainutlaatuinen kyky tuottaa erittäin suuria määriä tyypin I IFN:ää virusinfektion jälkeen in vivo. Viimeaikaisimmissa tutkimuksissa on keskitytty oligonukleotidivälitteiseen tyypin I IFN-tuotannon induktioon, jolloin viruksen genomi ja replikaation välituotteet ovat tämän vasteen ärsykkeinä. On kuitenkin olemassa muitakin virusligandeja, jotka voivat mahdollisesti indusoida tyypin I IFN:n tuotantoa pDC:ssä, kuten kuoriglykoproteiinit, viruksen glykolipidit, kuori-, kapsidi- tai ydinproteiinit. Tätä virusimmunologian aluetta, joka on jäänyt kirjallisuudessa vähemmälle huomiolle, käsitellään tässä.

**Tulos**

Reseptorit ja ligandit, jotka osallistuvat plasmasytoidisten dendriittisten solujen tyypin I interferonin tuotannon virusinduktioon.

**Esimerkki 1.3877**

Tymopentiini (Tp5) ladattiin poly-butyylisyanoakrylaatti (PBCA) -nanohiukkasiin (NP) Tp5:n oraalisen hyötyosuuden parantamiseksi. PBCA-Tp5-NP valmistettiin nanoprecipitaatiomenetelmillä. PBCA-Tp5-NP:n in vitro -vapautumista PBS:ssä tutkittiin dialysoivalla kalvomenetelmällä, ja Tp5-näytteet vapautumisvälineessä havaittiin HPLC:llä. PBCA-Tp5-NP:n bioaktiivisuuden in vitro todentamiseksi tehtiin solujen proliferaatiotesti ( 3 H-tymidiini). Farmakodynaamiset tutkimukset tehtiin preimmunoinhiboiduilla rotilla ja virtaussytometrillä. PBCA-Tp5-NP:n koko oli 178 AE 39 nm ja sulautumistehokkuus 92,21 AE 1,08 %. In vitro -vapautumistiedot osoittavat, että alle 60 % Tp5:stä vapautui lyofilisoidusta PBCA-Tp5-NP:stä, kun taas 80 % Tp5:stä vapautui kolloidisesta PBCA-Tp5-NP:stä 48 tunnissa. In vivo -tiedot osoittivat, että suun kautta otettavilla PBCA-Tp5-NP:llä oli samanlainen toiminta kuin suonensisäisellä Tp5:llä. Tp5:n oraalista biologista hyötyosuutta voitiin parantaa PBCA-nanohiukkasilla. PBCA-Tp5-NP:llä oli pitkävaikutteisen vapautumisen ominaisuus, eikä Tp5:n teho muuttunut formuloinnin jälkeen. ß

**Tulos**

Poly-butyylisyanoakrylaatti-nanohiukkasten valmistaminen ja arviointi tymopentiinin oraaliseen annosteluun

**Esimerkki 1.3878**

Erilaiset virukset pääsevät isäntäsoluun endosyyttisen reitin kautta ja kulkevat sytoplasmassa endosomin sisällä. Jotta viruksen perintöaines pääsisi sytoplasmaan, näiden virusten on paettava endosomaalisesta osastosta, mikä tapahtuu viruksen endosomolyyttisten proteiinien konformaatiomuutosten seurauksena. Keskitymme tässä yhteydessä pieniin kuorettomiin viruksiin, kuten adeno-assosioituneisiin viruksiin, jotka sisältävät vain vähän penetraatioproteiineja. Ensimmäinen kerta, jolloin penetraatioproteiini muuttaa konformaatiota, määrittää hitaimman pakenemisesta vastaavan aikaskaalan. Tämän ajan arvioimiseksi rakennamme tietojemme mukaan uudenlaisen biofysikaalisen mallin, joka perustuu stokastiseen lähestymistapaan, jossa otetaan huomioon proteiinien pieni määrä, endosomaalinen kypsyminen ja proteaasin aktivoitumisdynamiikka. Osoitamme, että pakoaika kasvaa endosomin koon kasvaessa, mutta vähenee endosomin sisällä olevien viruspartikkelien määrän kasvaessa. Ennustamme, että optimaalinen pakotodennäköisyys saavutetaan, kun proteaasien määrä endosomissa on 250-350, mikä saavutetaan kolmella viruspartikkelilla.

**Tulos**

Endosomaalisen pakenemisen vaiheen mallintaminen kuorettoman viruksen solutartunnan aikana

**Esimerkki 1.3879**

Aiempien tulosten mukaan hiiren hepatiittivirus (MHV), neurotrooppinen koronavirus, kulkeutui intranasaalisen inokulaation jälkeen keskushermostoon (CNS) haju- ja kolmoishermojen kautta. Tämän hypoteesin todistamiseksi tutkittiin hajuradan keskeyttämisen vaikutusta viruksen leviämiseen in situ -hybridisaation avulla . Tämän radan yksipuolinen kirurginen ablaatio esti viruksen leviämisen hajuradan kautta vaurion puolella . MHV RNA:ta voitiin kuitenkin havaita operoidun puolen distaalisissa kohdissa, mikä osoittaa, että virus levisi hyvin kuvattujen piirien välityksellä, joihin kuuluu anteriorinen välikarsina aivojen kontrollipuolelta (ehjältä) . Viruksen kulkeutumiseen kolmoishermon kautta ei vaikuttanut hajulohkon poisto, mikä osoittaa, että kirurginen toimenpide oli spesifinen hajuradalle. Nämä tulokset osoittavat vakuuttavasti, että MHV pääsee keskushermostoon transneuronaalista reittiä ja leviää aivojen muihin kohtiin tunnettuja neuroanatomisia reittejä pitkin.

**Tulos**

Olfactory Bulb Ablationin vaikutus neurotrooppisen koronaviruksen leviämiseen hiiren aivoihin.

**Esimerkki 1.3880**

Olemme hiljattain raportoineet Oklahomassa sijaitsevasta siasta eristetyn uuden viruksen, jonka alustava nimi on C/swine/Oklahoma/1334/2011 (C/ OK) ja jolla on 50 prosentin kokonaishomologia ihmisen C-influenssavirusten (ICV) kanssa. C/OK-viruksen RNA:n syväsekvensoinnissa havaittiin matriisi 1 (M1) -proteiinin ilmentymisstrategia, joka erosi ICV:n strategiasta. C/OK-viruksen uutuus sai meidät tutkimaan, voisiko C/OK-virusta esiintyä muussa kuin sikaeläinlajissa. Huomattavaa oli, että C/OK-virus oli laajalti levinnyt Yhdysvaltojen nautakarjoissa, mikä osoitettiin käänteisen transkription (RT)-PCR:n ja serologisten määritysten avulla. Kahdesta eri osavaltiossa sijaitsevasta karjasta eristettyjen kolmen naudan viruksen genomin sekvensointi vahvisti nämä havainnot. Sen selvittämiseksi, voivatko sikojen ja nautojen C/OK-virukset assosioitua uudelleen ihmisen ICV:n kanssa, ja C/OK:n taksonomisen aseman selvittämiseksi tehtiin in vitro -assosiaatio ja serologinen tyypitys agargeeli-immunodiffuusiolla (AGID). In vitro -uudelleenjärjestäytyminen käyttäen kahta ihmisen ICV-virusta ja kahta sian ja naudan C/OK-virusta osoitti, että ihmisen ICV- ja C/OK-virukset eivät pystyneet uudelleenjärjestäytymään ja tuottamaan elinkelpoisia jälkeläisiä. Antigeenien osalta ihmisen ja muiden kuin ihmisen virusten välisessä AGID:ssä ei havaittu detergentillä pilkottujen virionien ristitunnistusta käyttämällä polyklonaalisia vasta-aineita, jotka reagoivat samankaltaisiin antigeeneihin. Kaiken kaikkiaan nämä tulokset osoittavat, että C/OK-virus on geneettisesti ja antigeenisesti erilainen kuin ICV. Ehdotetaan uuden viruksen luokittelua erilliseen Orthomyxoviridae-heimon sukuun. C/OK-viruksen löytyminen sioista ja naudoista osoittaa, että tämä uusi virus voi levitä ja aiheuttaa tartunnan muihin nisäkkäisiin, myös ihmisiin. Tässä esitämme molekyyli- ja serologisia tietoja, jotka osoittavat, että samankaltaiset virukset ovat levinneet laajalti nautaeläimissä. RNA:n syväsekvensointi, fylogeneettinen analyysi ja in vitro -uudelleenjärjestäytymiskokeet osoittavat, että eläinten ICV:n kaltaiset virukset eroavat geneettisesti ihmisen ICV:stä. Antigeenisesti osoitamme, että ICV:n vasta-aineet eivät tunnista ICV:n kaltaisia viruksia. Nämä tulokset viittaavat siihen, että naudan influenssavirus on syytä luokitella uudeksi influenssavirussuvuksi. Tämän uudenlaisen viruksen löytyminen, joka voi tartuttaa useita nisäkäslajeja, edellyttää lisätutkimuksia sen merkityksestä ihmisten terveydelle. . 2014. Nautojen ja sikojen uuden influenssaviruksen karakterisointi: ehdotus uudeksi suvuksi Orthomyxoviridae-heimoon. mBio 5(2):e00031-14.

**Tulos**

Uuden influenssaviruksen karakterisointi naudoissa ja sioissa: Ehdotus uudeksi suvuksi Orthomyxoviridae-heimoon.

**Esimerkki 1.3881**

Vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) epidemiologiasta matalan tulotason maissa on vain vähän kattavaa tietoa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa SARI:hin liittyvien sairaalahoitojen etiologiat ja kuvata niiden kliiniset piirteet Madagaskarissa. Kyseessä on SARI:n prospektiivinen seuranta kahdessa sairaalassa kolmen vuoden ajan. SARI-potilailta kerättiin nenänielun pyyhkäisynäytteet, yskökset ja veri, ja ne testattiin virusten ja bakteerien varalta. Epidemiologiset ja kliiniset tiedot saatiin tapausilmoituslomakkeista. Kaikkiaan tutkimukseen osallistui 876 potilasta, joista 83,1 % (728/876) testattiin positiivisesti vähintään yhdelle patogeenille. Virus- ja bakteeri-infektioita esiintyi 76,1 prosentissa (667/876) ja 35,8 prosentissa (314/876) testatuista näytteistä. Kaikista havaituista viruksista hengitystieoireyhtymävirus (RSV) oli yleisin (37,7 %; 348/924), ja seuraavina olivat influenssavirus A (FLUA, 18,4 %; 170/924), rinovirus (RV, 13,5 %; 125/924) ja adenovirus (ADV, 8,3 %; 77/924). Bakteereista eniten havaittiin Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae, 50,3 %, 189/370), jota seurasivat Haemophilus influenzae tyyppi b (Hib, 21,4 %; 79/370) ja Klebsiella (4,6 %; 17/370). Muita Streptococcus -lajeja todettiin 8,1 prosentissa (30/370).

**Tulos**

Vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden epidemiologia Madagaskarin sairaalaperusteisen seurannan perusteella.

**Esimerkki 1.3882**

Viime aikoina on havaittu rekombinantteja koirien koronaviruksia, jotka muistuttavat sikojen tarttuvaa gastroenteriittivirusta (TGEV) S-glykoproteiinin 5-fragmentin osalta, ja niitä on osoitettu esiintyvän koirapopulaatioissa. TGEV:n kaltaisen koiran koronaviruksen (CCoV), kanta 174/06, S-proteiinin (S ) 5-fragmentti (S ) ilmentyi Escherichia coli -soluttomassa järjestelmässä. Puhdistettua rekombinanttipolypeptidiä käytettiin ELISA-testin kehittämiseen TGEV:n kaltaisten CCoV-spesifisten vasta-aineiden osoittamiseksi koiran seerumissa. Tutkimuksessa tutkittiin neljä koiran seerumia, jotka olivat positiivisia TGEV:n kaltaiselle CCoV:lle, kuusi seerumia, jotka olivat positiivisia klassisille CCoV-II-kannoille, ja 10 negatiivista kontrolliseerumia. Klassisen CCoV-II:n vasta-aineet eivät tunnistaneet rekombinantti S:ää, sillä ainoastaan sellaisten koirien seerumit, jotka olivat saaneet kokeellisen tartunnan TGEV:n kaltaiselta CCoV:ltä, reagoivat voimakkaasti rekombinantti S-polypeptidin kanssa, kun taas koirien seerumit, joilla oli vasta-aineita klassista CCoV-II:tä vastaan, eivät reagoineet. Koska klassinen CCoV-II ja TEGV:n kaltaiset CCoV:t ovat antigeenisesti sukua, rekombinantti-S-ELISA on hyödyllinen menetelmä TGEV:n kaltaisten CCoV:iden esiintyvyyden serologiseen tutkimiseen koirissa.

**Tulos**

Rekombinanttipiikkiproteiini S:ään perustuva ELISA-testi vasta-aineiden havaitsemiseksi sikojen kaltaisten koirien koronavirusten kaltaisten tarttuvien gastroenteriittivirusten vasta-aineita varten

**Esimerkki 1.3883**

Taustaa: SARS-CoV:n nsp10 sitoutuu ja stimuloi sekä nsp14- että nsp16-toimintoja. Tulokset: Kartoitimme nsp10:n pinnan, joka on vuorovaikutuksessa nsp14:n kanssa, ja osoitimme, että tällä pinnalla on kriittinen rooli SARS-CoV:n replikaatiossa. nsp10:n ydinvuorovaikutusalue on välttämätön SARS-CoV:n replikaatiolle. Merkitys: Tämä nsp10-ydin on houkutteleva kohde viruslääkkeiden kehittämiseksi erilaisia patogeenisiä koronaviruksia vastaan. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) RNA:ta syntetisoiva koneisto koostuu 16 ei-rakenteellisesta proteiinista (nsp1-16), joita koodaavat ORF1a/1b. 148 aminohappoa sisältävä nsp10-alayksikkö sisältää kaksi sinkkisormea, ja sen tiedetään olevan vuorovaikutuksessa sekä nsp14:n että nsp16:n kanssa stimuloiden niiden 3-5 eksoribonukleaasi- ja 2-O-metyylitransferaasiaktiivisuutta. Olemme nyt tunnistaneet nsp10:n pinnalla olevat keskeiset nsp14:n kanssa vuorovaikutuksessa olevat jäännökset käyttämällä alaniinien skannausta mutageneesiä, bioluminesenssi-resonanssin energiansiirtokokeita solussa ja in vitro-pulldown-testejä. Näihin asemiin tehtyjen mutaatioiden toiminnallisia seurauksia arvioitiin ensin biokemiallisesti seuraamalla nsp14:n eksoribonukleaasiaktiivisuutta. Nsp10-nsp14-vuorovaikutuksen katkaiseminen kumosi nsp10:n aiheuttaman nsp14-eksoribonukleaasin aktivoitumisen. Osoitimme lisäksi, että nsp10:n ja nsp14:n vuorovaikutuksessa oleva nsp10:n pinta on päällekkäinen sen pinnan kanssa, joka on osallisena nsp10:n välittämässä nsp16:n 2-O-metyylitransferaasiaktiivisuuden aktivoinnissa, mikä viittaa siihen, että nsp10 on SARS-CoV:n replikaasitoiminnan merkittävä säätelijä. Tämän ajatuksen mukaisesti käänteisgeneettiset kokeet tukivat nsp10:n pinnan, joka on vuorovaikutuksessa nsp14:n kanssa, olennaista roolia SARS-CoV:n replikaatiossa, sillä useat mutaatiot, jotka poistivat vuorovaikutuksen in vitro, johtivat replikaationegatiiviseen virusfenotyyppiin. Sitä vastoin mutantit, joissa nsp10-nsp16-vuorovaikutus oli häiriintynyt, osoittautuivat rampautuneiksi mutta elinkelpoisiksi. Nämä kokeet viittaavat siihen, että nsp10:n pinta, joka on vuorovaikutuksessa nsp14:n ja nsp16:n ja mahdollisesti muiden viruksen replikaatiokompleksin alayksiköiden kanssa, voi olla kohde patogeenisten koronavirusten vastaisten viruslääkkeiden kehittämiseksi.

**Tulos**

Coronavirus Nsp10, kriittinen tekijä useiden replikaatioentsyymien aktivoinnissa \*

**Esimerkki 1.3884**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) koodaavat monitoimisia papaiinin kaltaisia proteaaseja (PLP), jotka pystyvät käsittelemään viruksen polyproteiinia helpottaakseen RNA:n replikaatiota ja vastustamaan isännän synnynnäistä immuunivastetta. Jälkimmäiseen tehtävään kuuluu joko ubikitiinillä (Ub) tai Ubin kaltaisella interferonistimuloidulla geenituotteella 15 (ISG15) konjugoitujen soluproteiinien posttranslationaalisen modifikaation kumoaminen. Ubin tiedetään olevan hyvin konservoitunut eukaryoottien keskuudessa, mutta yllättäen ISG15 on hyvin erilainen eläinten keskuudessa. Tämän sekvenssieroavuuden vaikutuksia ISG15:n tunnistamiseen koronaviruksen PLP:iden toimesta rakenteellisella ja biokemiallisella tasolla tunnetaan huonosti. Tämän vuoksi SARS-CoV:n, MERS-CoV:n ja hiiren hepatiittiviruksen PLP:ien aktiivisuutta arvioitiin seitsemää ISG15:tä vastaan, jotka olivat peräisin tietyille koronavirusinfektioille alttiista ja alttiista eläinlajeista. Kineettinen, termodynaaminen ja rakenteellinen analyysi paljasti jännittävällä tavalla PLP:iden erilaiset preferenssit. Näihin tutkimuksiin sisältyy ensimmäinen näkemys koronaviruksen PLP:n rajapinnasta ISG15:n kanssa SARS-CoV PLpro:n kautta kompleksissa ihmisen ISG15:n (hISG15) ja hiiren ISG15:n (mISG15) pääasiallisen sitovan domainin kanssa. Lisäksi raportoidaan ensimmäinen röntgenrakenne täyspitkästä mISG15-proteiinista, ja siinä korostetaan ISG15:n ainutlaatuista, kieroutunutta sarana-aluetta, joka ei ole konservoitunut hISG15:ssä, mikä viittaa mahdolliseen rooliin erilaisessa tunnistuksessa. Yhdessä nämä uudet tiedot antavat rakenteellista ja biokemiallista ymmärrystä havaituista koronavirusten PLP:iden erilaisista spesifisyyksistä ja vastaavat kriittiseen aukkoon, joka koskee sitä, miten PLP:t voivat olla vuorovaikutuksessa useiden eri lajien ISG15:n kanssa.

**Tulos**

Rakenteelliset oivallukset koronaviruksen papaiinin kaltaisten proteaasien ja eri lajeista peräisin olevan interferonistimuloidun geenituotteen 15 vuorovaikutukseen

**Esimerkki 1.3885**

Korkeapatogeeniset lintuinfluenssavirukset (HPAI) H5N1, erityisesti laboratoriossa tuotetut H5N1-mutaatiot, ovat osoittaneet kykenevänsä ylittämään lajirajan ja tarttumaan nisäkkäisiin ja ihmisiin. Tämän vuoksi tehokkaan ja turvallisen H5N1-rokotteen suunnittelu on välttämätöntä. Osoitimme aiemmin, että täyspitkä hemagglutiniini 1 (HA1) voi aiheuttaa merkittävän neutraloivan vasta-ainevasteen ja suojan. Tässä tutkimuksessa pyrimme tunnistamaan kriittisen neutraloivan domainin (CND) optimaalisessa konformaatiossa, joka voi saada aikaan voimakkaita ristiinneutraloivia vasta-aineita ja suojaa eri H5N1-kantoja vastaan. Näin ollen rakensimme kuusi rekombinanttiproteiinia, jotka kattavat A/Anhui/1/2005(H5N1)-bakteerin HA1:n eri alueita ja joista kukin fuusioitiin ihmisen IgG:n foldonin (Fd) ja Fc:n kanssa. Havaitsimme, että kriittinen Fd/Fc:n kanssa fuusioitu fragmentti (HA-13-263-Fdc, H5-numerointi), joka sai aikaan voimakkaimman neutraloivan vasta-ainevasteen, sijaitsee HA1:n N-terminaalialueella (jäännökset 13-263), joka kattaa reseptoria sitovan domainin (RBD, jäännökset 112-263). Tämän jälkeen rakensimme kolme uutta rekombinanttia, jotka oli fuusioitu Fd:n ja His-tagin (HA-13-263-Fd-His), pelkän Fc:n (HA-13-263-Fc) ja pelkän His-tagin (HA-13-263-His) kanssa. Havaitsimme, että HA-13-263-Fdc, joka muodosti oligomeerisen konformaation, aiheutti voimakkaimman neutraloivan vasta-ainevasteen ja ristikkäissuojan kahden testatun H5N1-viruskannan haasteita vastaan, jotka kattavat kladin 1: A/VietNam/1194/2004 (VN/1194) tai kladin 2.3.4: A/Shenzhen/406H/06 (SZ/406H), kun taas HA-13-263-Fc-dimeeri ja HA-13-263-Fd-His-trimeeri saivat aikaan suuremman neutraloivan vasta-ainevasteen ja suojan kuin HA-13-263-His-monomeeri. Nämä tulokset viittaavat siihen, että RBD:tä sisältävää CND:n oligomeerista muotoa voidaan kehittää edelleen tehokkaaksi ja turvalliseksi rokotteeksi, joka antaa ristikkäissuojan H5N1-viruskantojen eroja vastaan.

**Tulos**

H5N1-influenssan kriittinen HA1-neutraloiva domeeni optimaalisessa muodossa aiheuttaa vahvan ristikkäissuojan.

**Esimerkki 1.3886**

Taustaa: Ihmisen bocavirus 1 on yleisesti havaittu ihmisen parvovirus. Monet tutkimukset ovat osoittaneet ihmisen bocavirus 1:n olevan patogeeni lasten akuuttien hengitystieinfektioiden yhteydessä. Koska ihmisen bocavirus 1 kuitenkin säilyy ylemmissä hengitysteissä pitkiä aikoja akuutin infektion jälkeen, ihmisen bocavirus 1 -infektion määrittely ja diagnostiikka on haastavaa. Tähän asti ihmisen bocavirus 1:n yksinomainen toteaminen, korkea viruskuorma hengitystietutkimusnäytteissä ja viremia ovat liittyneet akuutin hengitystiesairauden kliiniseen kuvaan. Ei ole tutkimuksia, joissa ihmisen bocavirus 1:n lähetti-ribonukleiinihapon havaitseminen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa olisi akuutin alempien hengitysteiden infektion diagnostinen merkkiaine. Tapauksen esittely: Hänellä oli ollut nuhaa ja yskää kuuden päivän ajan ja kuumetta kahden viimeisen päivän ajan ennen hoitoonpääsyä, minkä jälkeen hänellä oli ollut vaikea hengitysvaikeus ja hänet oli intuboitu henkitorveen. Ihmisen bocavirus 1 oli ainoa hengitystievirus, joka havaittiin kvalitatiivisella multipleksipolymeraasiketjureaktiopaneelilla. Akuutin ihmisen bocavirus 1 -infektion diagnosoimiseksi käytettiin sekä molekyyli- että serologisia menetelmiä. Ihmisen bocavirus 1:n deoksiribonukleiinihappo (DNA) havaittiin samanaikaisesti nenänielun aspiraatista, ulosteesta ja verestä sekä vastaavasta soluvapaasta veriplasmasta kvalitatiivisella ja kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla, ja nenänielun aspiraatissa ja ulosteessa havaittiin suuri DNA-kopioluku. Huolimatta alhaisesta viremiasta ihmisen bocavirus 1:n lähetti-ribonukleiinihappoa löytyi perifeerisen veren mononukleaarisoluista. Ihmisen bocavirus 1 -spesifisten vasta-aineiden osoittamiseen käytettiin ei-kilpailevia immunoglobuliini M- ja kilpailevia immunoglobuliini G -entsyymi-immunomäärityksiä. Plasma oli positiivinen sekä ihmisen bocavirus 1 -spesifisten immunoglobuliini M- että immunoglobuliini G -vasta-aineiden suhteen. Päätelmät: Ihmisen bocavirus 1:n genomisen DNA:n esiintyminen veriplasmassa ja ihmisen bocavirus 1:n lähetti-ribonukleiinihapon esiintyminen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa yhdessä ihmisen bocavirus 1 -spesifisen immunoglobuliini M:n kanssa ovat merkkejä akuutista ihmisen bocavirus 1 -infektiosta, joka voi aiheuttaa hengenvaarallisen akuutin keuhkoputkentulehduksen.

**Tulos**

Akuutti ihmisen bocavirus 1 -infektio lapsella, jolla oli hengenvaarallinen molemminpuolinen keuhkoputkentulehdus ja oikeanpuoleinen keuhkokuume: tapausselostus.

**Esimerkki 1.3887**

Taustaa. Ihmisen bocavirus on äskettäin löydetty parvovirus. Sitä on havaittu pääasiassa lapsilla, joilla on akuutti alempien hengitysteiden infektio, mutta sen esiintyminen, kliininen profiili ja rooli hengitystiesairauksien aiheuttajana eivät ole selvillä. Menetelmät. Tutkimme ihmisen bocaviruksen esiintymistä kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla nenänielun aspiraattinäytteistä ja valikoiduista seeruminäytteistä, jotka saatiin 259 lapselta (mediaani-ikä 1,6 vuotta), jotka olivat olleet sairaalahoidossa akuutin uloshengityksen hengityksen vinkumisen vuoksi. Näytteistä analysoitiin 16 hengitystievirusta polymeraasiketjureaktiolla, virusviljelyllä, antigeenin osoittamisella ja serologisilla määrityksillä. Tulokset. Vähintään yksi mahdollinen aiheuttaja havaittiin 95 prosentissa lapsista, ja 11 aiheuttajaa havaittiin 34 prosentissa lapsista. Ihmisen bocavirus havaittiin 49 lapsella (19 %). Suuri osa tapauksista oli sekainfektioita muiden virusten kanssa, mutta ihmisen bocavirus oli ainoa virus, joka havaittiin 12 lapsella (5 %). Ihmisen bocaviruksen suuria viruskuormia havaittiin pääasiassa silloin, kun muita virustekijöitä ei ollut, mikä viittaa akuutin hengityksen vinkumisen aiheuttajaan. Lisäksi esiintyi infektioita, joiden kliininen merkitys oli epävarma, ja alhaisia viruskuormia. Ihmisen bocavirus-DNA:ta havaittiin usein seeruminäytteistä, jotka saatiin akuuttia hengityksen vinkumista sairastavilta potilailta, mikä viittaa systeemiseen infektioon. Päätelmät. Ihmisen bocavirus on yleinen akuuttia hengityksen vinkumista sairastavien lasten keskuudessa ja voi aiheuttaa systeemisen infektion. Tulokset viittaavat bocavirusinfektion malliin, jossa suuri viruspitoisuus liittyy mahdollisesti hengitystieoireisiin ja pieni viruspitoisuus oireettomaan leviämiseen. Tämän vuoksi kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktioanalyysi voi olla tärkeä ihmisen bocavirusta koskevissa lisätutkimuksissa.

**Tulos**

Ihmisen bocavirus ja akuutti hengityksen vinkuminen lapsilla

**Esimerkki 1.3888**

DNA-rokotteiden intranasaalisesta annostelusta on tullut viime aikoina suosittu tutkimusalue. Se tarjoaa joitakin merkittäviä etuja verrattuna parenteraaliseen ja muihin rokotteiden antoreitteihin. Nenän limakalvo rokotteen antopaikkana voi stimuloida hengitysteiden limakalvoimmuniteettia vuorovaikutuksessa nenänieluun liittyvien imukudosten (NALT) kanssa. Erilaisia DNA-rokotteita tutkitaan suojaamaan hengitysteiden tartuntataudeilta, kuten tuberkuloosilta, koronaviruksilta, influenssalta ja hengitystieinfektiovirukselta (RSV). DNA-rokotteilla on useita houkuttelevia kehitysmahdollisuuksia, kuten ristikkäissuojaus eri virusalatyyppejä vastaan, mahdollisuus massavalmistukseen suhteellisen lyhyessä ajassa ja parempi turvallisuusprofiili. DNA-rokotteiden suurin este on alhainen immunogeenisuus. Yksi tapa parantaa DNA-rokotteen tehoa on parantaa DNA:n levittämisen tehokkuutta. Tässä katsauksessa tarkastellaan hengitystieinfektioiden intranasaalisen DNA-rokotteen kehittämistä, ja erityistä huomiota kiinnitetään strategioihin, joilla parannetaan DNA-rokotteiden levittämistä muiden kuin virusperäisten levittäjäaineiden avulla.

**Tulos**

Intranasaalinen DNA-rokote hengitystieinfektiota vastaan: Toimitusnäkymät

**Esimerkki 1.3889**

Yhteensä 446 seeruminäytteestä, jotka oli otettu 88 karjasta Koreassa, tutkittiin sian hengitystiekoronaviruksen (PRCV) vasta-aineita käyttäen entsyymi-immunosorbenttimääritystä (ELISA). Kaikki seeruminäytteet kerättiin 24-26 viikon ikäisiltä loppukasvatettavilta sioilta joulukuun 1998 ja kesäkuun 1999 välisenä aikana. ELISA-testissä 237 seerumia 446:sta testatusta seerumista (53,1 %) ja 54 näytteenottokarjaa 88:sta (61,3 %) oli positiivisia PRCV:n suhteen. Testatuista 88 karjan 446 seerumista 185 (41,5 %) seeruminäytettä 22 karjasta (25 %) oli seronegatiivisia PRCV:tä ja tarttuvaa gastroenteriittivirusta vastaan. Tietojemme mukaan PRCV:n suhteen seropositiiviset karjat ovat levinneet hajanaisesti eri puolille Etelä-Koreaa. #

**Tulos**

Sian hengitystiekoronaviruksen seroprevalenssi valikoiduissa korealaisissa sioissa.

**Esimerkki 1.3890**

Tavoite Tutkia ihmisen parainfluenssavirusten (HPIV) 1-4 jakautumista ja niiden suuntauksia Jaipurissa sijaitsevassa korkea-asteen hoitokeskuksessa sairaalahoitoon otetuilla ≤5-vuotiailla lapsilla ja samanaikaista tartuntaa muiden hengitystievirusten kanssa. Menetelmät Nasofaryngeaalinen aspiraatti ja nielun pyyhkäisynäytteet kerättiin ja käsiteltiin nukleiinihapon uuttamiseksi automaattisella uuttamisjärjestelmällä, ja reaaliaikainen RT-PCR suoritettiin 743 näytteelle käyttäen HPIV 1-4:lle ja muille hengitystieviruksille spesifisiä alukkeita ja koettimia. Tulokset Parainfluenssavirusten 1-4 kokonaispositiivisuus oli 69/743 (9,28 %), joista 50/533 (9,38 %) oli poikia ja 19/210 (9,05 %) tyttöjä. HPIV-3:n havaittiin olevan vallitsevana [41/743 (5,52 %)], ja seuraavina olivat HPIV-1 13/743:lla (1,75 %), HPIV-4 10/743:lla (1,34 %) ja HPIV-2 5/743:lla (0,67 %) potilaalla. Suurin positiivisuus havaittiin 25-36 kuukauden ikäryhmässä (12,98 %) ja seuraavaksi eniten 13-24 kuukauden ryhmässä (11,96 %). HPIV:n todettiin kiertävän ympäri vuoden ja vuosittain. HPIV-positiivisista potilaista 22/69:llä (31,88 %) todettiin samanaikainen tartunta muiden hengitystievirusten kanssa. Johtopäätökset Kaikkien neljän HPIV-tyypin havaittiin kiertävän indeksipopulaatiossa kaikkina kolmena vuotena, pääasiassa monsuunin jälkeisinä ja talviaikoina. HPIV-rokotukset olisi kohdennettava kaikkiin tyyppeihin.

**Tulos**

Ihmisen parainfluenssavirusten levinneisyys ja kehityssuuntaukset sairaalahoitoon otetuissa lapsissa.

**Esimerkki 1.3891**

Hengitysteiden tartuntataudit ovat pääasiassa virusten tai bakteerien aiheuttamia, jotka ovat usein vuorovaikutuksessa keskenään. Vaikka niiden esiintyminen on edellytys myöhemmille infektioille, viruksia ja bakteereja voi esiintyä nenänielussa aiheuttamatta hengitystieoireita. Ylähengitysteissä elää laaja valikoima vierasperäisiä ja mahdollisia patogeenisiä bakteereja, jotka muodostavat monimutkaisen mikrobiyhteisön. Tämän yhteisön oletetaan olevan jatkuvasti synergististen ja kilpailevien lajien välisten vuorovaikutusten kohteena. Tasapainon häiriöt, jotka johtuvat esimerkiksi uusien bakteerien tai virusten hankkimisesta, voivat johtaa liikakasvuun ja invaasioon. Ylempien hengitysteiden vierasperäisten ja patogeenien välisen dynamiikan parempi ymmärtäminen voi auttaa ymmärtämään paremmin hengitystiesairauksien patogeneesiä. Seuraavassa tarkastellaan nykytietämystä bakteerien ja bakteerien sekä virusten ja bakteerien välisistä vuorovaikutuksista, joita esiintyy ylähengitysteiden alueella, ja keskustellaan mekanismeista, joilla näitä vuorovaikutuksia saatetaan välittää. Lopuksi ehdotamme teoreettista mallia näiden mekanismien tiivistämiseksi ja havainnollistamiseksi.

**Tulos**

Virusten ja bakteerien vuorovaikutus ylähengitysteissä

**Esimerkki 1.3892**

Tavoitteet: Lehmien ja vasikoiden suorituskykyä osittain suljetussa lehmä-vasikkatuotantojärjestelmässä verrattiin täydelliseen suljetukseen, jossa käytettiin kesällä syntyneitä vasikoita. Aineisto ja menetelmät: Koe suoritettiin 3 vuoden ajan Itä-Nebraskassa (ENREC) ja 2 vuoden ajan Länsi-Nebraskassa (PREC) satunnaistetussa täydellisessä lohkokaaviossa. Imettäviä risteytyslehmiä (n = 127 ENREC:ssä; n = 56 PREC:ssä) ja kesällä syntyneitä vasikoita käytettiin marraskuusta huhtikuuhun. Käsittelyt olivat (1) ruokinta kuivikepaikoilla tai (2) laiduntaminen maissinvarrella lisäravinteella. Kuivikepareille syötettiin rajoitetusti kasvinjäännös- ja tislepohjaista ruokintaa, joka vastasi lypsävän lehmän energiantarvetta. Kuivattuun tislaajaviljaan perustuvaa pellettiannosta täydennettiin maissintähkillä laiduntaville pareille 2,4 kilogrammaa kuiva-ainetta paria kohti päivittäin. Kuivikepohjalla oleville lehmä-vasikkapareille annettiin rajoitetusti 12,1 kg kuiva-ainetta päivässä koko kokeen ajan. Tulokset ja keskustelu: ENREC:ssä maissintähkillä talvehtineet lehmät menettivät painoarvoa ja BCS-arvo laski 0,46 yksikköä (P < 0,01), kun taas kuivikepaikan lehmät saivat painoarvoa ja BCS-arvo nousi 0,24 yksikköä. PREC-hetkellä BCS nousi 0,03 yksikköä lehmillä, jotka olivat talvehtineet kuivikepohjalla, ja laski 0,26 yksikköä lehmillä, jotka olivat talvehtineet maissinvarsien päällä (P < 0,04). Molemmissa paikoissa kuivikepaikoilla ruokittujen vasikoiden ADG- ja BW-arvot olivat korkeammat ikävuorokautta kohti verrattuna vasikoihin, joille tarjottiin maissinvarsien laiduntamista lisäravinteella (P ≤ 0,03). Vaikutukset ja sovellukset: Osittainen budjetti viittaa siihen, että alhaisemmat talvituotantopanokset kompensoivat vasikoiden heikentyneen suorituskyvyn, kun lehmä-vasikkapareja talvehtii maissinvarsien päällä, mikä tekee jäännöslaiduntamisesta käyttökelpoisen vaihtoehdon osittaisessa umpikarjatilajärjestelmässä.

**Tulos**

Lehmien ja kesällä syntyneiden vasikoiden suorituskyky ja taloudellisuus puoliksi suljetuissa ja suljetuissa naudanlihajärjestelmissä.

**Esimerkki 1.3893**

on levästä peräisin oleva lektiini, joka on yksi tehokkaimmista tähän mennessä löydetyistä viruksen pääsyn estäjistä. Sitä kehitetään parhaillaan mikrobilääkkeeksi, jolla on laaja-alainen aktiivisuus useita vaippaviruksia vastaan. GRFT voi estää ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) infektion pikomolaarisissa pitoisuuksissa, mikä ylittää useimpien HIV:n vasta-aineiden kyvyn. On myös osoitettu, että se kykenee estämään muita viruksia ja loisia. Griffitsinin antiviraalinen aktiivisuus johtuu sen kyvystä sitoa runsaasti mannoosia sisältävissä oligosakkarideissa esiintyviä terminaalisia mannooseja ja ristikytkeä näitä glykaaneja viruksen kuoren glykoproteiinien pinnalla. Seuraavassa tarkastellaan rakenteellisia ja biokemiallisia tutkimuksia, joilla on määritetty toimintatapa ja helpotettu GRFT-analogien rakentamista, mekanismeja, jotka voivat johtaa resistenssiin, sekä in vitro- ja prekliinisiä tuloksia, jotka tukevat tämän lektiinin terapeuttista potentiaalia.

**Tulos**

virukset Griffithsin: Antiviraalinen lektiini, jolla on erinomainen terapeuttinen potentiaali.

**Esimerkki 1.3894**

Virustartunnalla on usein erilaisia seurauksia. Viruksen patogeneesin vaihtelevuutta ei tunneta hyvin. Tässä tarkistamme teoreettisia perusteluja, jotta ymmärtäisimme paremmin infektiota ja sen vakavuutta sääteleviä tekijöitä. Ehdotamme, että näiden tekijöiden vaihtelevuus johtaa erilaisiin kliinisiin tuloksiin, jotka viime kädessä varmistavat viruksen lisääntymisen. Yhteys loisen virulenssin ja sen siirtotehokkuuden välillä on nykyaikaisen epidemiologian keskeinen käsite. Näiden kahden patogeenin ominaisuuden välistä kompromissia on tutkittu ja siitä on keskusteltu vuosikymmeniä.

**Tulos**

Viruspatogeneesin vaihtelevuus: akuuttien ja pysyvien infektioiden dynamiikan mallintaminen Virulenssi vs. transmissio: kompromissi

**Esimerkki 1.3895**

Taustaa. Äskettäin ilmaantunut influenssa A(H1N1)-virus (uusi H1N1-virus) aiheuttaa tämän vuosisadan ensimmäisen influenssapandemian. Edellisen vuosisadan kolme influenssapandemiaa aiheuttivat vaihtelevan kuolleisuuden, joka riippui suurelta osin vakavan keuhkokuumeen kehittymisestä. Uuden H1N1-viruksen kyky aiheuttaa keuhkokuumetta tunnetaan kuitenkin huonosti. Menetelmät. Uusi H1N1-virus inokuloitiin intratrakeaalisesti fretteihin. Sen kykyä aiheuttaa keuhkokuumetta verrattiin kausi-influenssa H1N1-viruksen ja erittäin patogeenisen lintuinfluenssan (HPAI) H5N1-viruksen kykyyn kliinisten, virologisten ja patologisten analyysien avulla. Tulokset. Tuloksemme osoittivat, että uusi H1N1-virus aiheuttaa freteille keuhkokuumetta, joka on vakavuudeltaan kausiluonteisen H1N1-viruksen ja HPAI H5N1-viruksen aiheuttaman keuhkokuumeen väliltä. Uusi H1N1-virus lisääntyi hyvin koko alemmissa hengitysteissä ja laajemmin kuin kausiluonteinen H1N1-virus (joka lisääntyi pääasiassa keuhkoputkissa) ja HPAI H5N1-virus (joka lisääntyi pääasiassa keuhkorakkuloissa). Uuden H1N1-viruksen suuri määrä keuhkokudoksessa liittyi diffuusiin alveolivaurioon ja kuolleisuuteen. Päätelmät. Uusi H1N1-virus saattaa olla ihmiselle luonnostaan patogeenisempi kuin kausiluonteinen H1N1-virus. Uusi influenssa A -virus, jonka alatyyppi on H1N1 (uusi H1N1-virus) ja joka ilmaantui ensimmäisen kerran Meksikossa vuoden 2009 alussa, on 2000-luvun ensimmäinen ihmisen influenssapandemiaa aiheuttava virus. Tutkimuksissa on päädytty siihen, että virus on todennäköisesti peräisin kotieläiminä pidetystä sikareservoivaarasta sen geneettisen ominaisuuden perusteella [1, 2]. Maailman terveysjärjestö julisti 11. kesäkuuta 2009 maailmanlaajuisen pandemiavaroitustason vaiheeseen 6 [3] .

**Tulos**

Uuden H1N1-influenssaviruksen aiheuttaman keuhkokuumeen vakavuus freteillä on kausiluonteisen H1N1-viruksen ja erittäin patogeenisen lintuinfluenssan H5N1-viruksen aiheuttaman keuhkokuumeen väliltä.

**Esimerkki 1.3896**

Taustaa. Ennen munuaisensiirtoa luovuttajat ja vastaanottajat seulotaan rutiininomaisesti viruspatogeenien varalta erityisten testien avulla. Tunnistamattomista virtsateiden viruksista, jotka voivat aiheuttaa viruksen siirtymistä, tiedetään vain vähän. Avoimen metagenomisen lähestymistavan avulla pyrimme arvioimaan kattavasti virusten siirtymistä elävien luovuttajien munuaissiirroissa. Menetelmät. Elävät munuaisenluovuttajat ja vastaavat vastaanottajat rekisteröitiin elinsiirtohetkellä. Vastaanottajien seurantakäynnit sovittiin 4-6 viikoksi ja 1 vuodeksi sen jälkeen. Kullakin tutkimuskäynnillä kerättiin plasma- ja virtsanäytteet, ja elinsiirron saaneilta tutkittiin, oliko heillä merkkejä infektiosta tai muista elinsiirtoon liittyvistä komplikaatioista. Metagenomianalyysiä varten näytteet rikastettiin virusten varalta, monistettiin ankkuroidulla satunnaispolymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja sekvensoitiin käyttämällä metagenomista suurtehosekvensointia. Sekvensoinnilla havaitut virukset vahvistettiin reaaliaikaisella PCR:llä. Tulokset. Analysoimme yhteensä 30 elävän munuaisen luovuttaja- ja vastaanottajaparia, joiden seuranta oli kestänyt vähintään 1 vuoden. Siirron jälkeisessä rutiininomaisessa virusseurannassa yleisesti havaittujen virusten lisäksi metagenomisekvensoinnilla havaittiin JC-polymavirusta (JCPyV) 7 luovuttajan ja vastaavien vastaanottajien virtsassa. Fylogeneettinen analyysi vahvisti infektion luovuttajakannalla kuudessa tapauksessa, mikä viittaa siirtymiseen elinsiirron luovuttajalta vastaanottajalle, vaikka vastaanottaja oli seropositiivinen JCPyV:n suhteen elinsiirtohetkellä. Päätelmät. Metagenominen sekvensointi osoitti, että JCPyV tarttuu usein munuaisensiirron luovuttajalta vastaanottajalle. Koska esiintyvyys on suuri, tarvitaan tulevaisuudessa suurempien kohorttien tutkimuksia, jotta voidaan määritellä JCPyV-infektion ja luovuttajan viromin merkitys elinsiirtotulosten kannalta.

**Tulos**

Kliiniset tartuntataudit Metagenominen viromisekvensointi elävän luovuttajan ja vastaanottajan munuaisensiirtopareissa paljasti JC-polymaviruksen siirtymisen.

**Esimerkki 1.3897**

Taustaa: Paikalliset terveysviranomaiset ovat kansanterveydellisten hätätilanteiden toimintasuunnitelmien selkäranka. Hätätilanteisiin varautumisen etulinjassa ovat ihmiset. Organisaation yksittäisten työntekijöiden roolikäsitykset vaikuttavat voimakkaasti reagointitodennäköisyyteen ja suorituskykyyn. Siksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää paikallisen kansanterveyshenkilöstön käsitykset hätätilanteisiin reagoimisen vastuualueista, yksilöidä tekijöitä, jotka vaikuttavat heidän käsityksiinsä, ja osoittaa kansanterveyshuollon reagoimisen haasteet ja pullonkaulat terveystarkastuslaitoksessa (HII) sen jälkeen, kun se oli erotettu Kiinan moninkertaisista tautien torjunta- ja ennaltaehkäisykeskuksista (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Menetelmät: Käytimme ositettua satunnaistettua otantatutkimusta tutkiaksemme HII:n työntekijöiden tietämystä omista tehtävistään, jotka koskevat PHE:n torjuntaa 17 laitoksessa Heilongjiangissa, joka on maakunta Koillis-Kiinassa. Tiedot kerättiin toukokuusta heinäkuuhun 2010 käyttäen 9-kohtaista yhdistelmäkysymystä, jossa tiedusteltiin työntekijöiden lakisääteisiä tehtäviä. Tulokset: Kyselyt palautettiin 309:stä 348:sta, joten vastausprosentti oli 88,8 prosenttia. Kaiken kaikkiaan PHE-vastuiden oikea tunnistamisaste oli alhainen. Jotkut korkeiden elintärkeiden infrastruktuureiden työntekijät olivat hämmentyneitä lakien, asetusten ja hätätilannesuunnitelmien edellyttämistä velvollisuuksistaan. Neljänneksellä kaikista vastaajista oli heikoin tietämys PHE-vastuualueista. Tekijät, jotka vaikuttivat heidän käsityksiinsä vastuualueista, olivat osasto, työkokemus CDC:ssä ja PHE-vastuukokemus. Päätelmät: Jotta PHE-valmiutta voitaisiin parantaa, on pyrittävä kouluttamaan, tukemaan ja seuraamaan työntekijöiden PHE-tietämystä ja -valmiuksia osana organisaatiomuutosta; työntekijöiden tietämystä vastuualueistaan olisi mitattava ja käytettävä PHE-valmiuden indikaattorina, ja koulutusta olisi järjestettävä, jos siinä on puutteita. Johdon olisi myös rohkaistava elintarvikehygienia- ja kouluterveydenhuolto-osastojen työntekijöitä osallistumaan entistä enemmän PHE-valmiuteen ja reagointiin liittyviin kysymyksiin. Kansainvälinen lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), joka sallii rajoittamattoman käytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä edellyttäen, että alkuperäistä tekijää tai alkuperäisiä tekijöitä ja lähdettä mainitaan asianmukaisesti, annetaan linkki Creative Commons -lisenssiin ja ilmoitetaan, jos muutoksia on tehty. Creative Commonsin Public Domain -luovutuslauseke.

**Tulos**

Hätätilanteisiin reagoimisen vastuullisuutta koskevien käsitysten määräävät tekijät paikallisessa kansanterveyshenkilöstössä Kiinan terveydenhuoltoalan rakenneuudistuksen jälkeen.

**Esimerkki 1.3898**

Taustaa: Japanin aivotulehduksen kliininen diagnoosi on yleensä vaikeaa, koska oireet ovat epäspesifisiä infektion varhaisessa ja akuutissa vaiheessa. Viruksen eristäminen perifeerisestä verestä ei myöskään ole mahdollista, koska ohimenevä viremia on lyhytkestoista ja vähäistä jopa taudin akuutissa vaiheessa. Näin ollen on kiireellisesti kehitettävä toteuttamiskelpoinen ja kätevä menetelmä infektion laboratoriodiagnostiikkaa varten. Tavoitteet: Luoda uusi molekyylinen menetelmä, jota voidaan käyttää solunsisäisen japanin enkefaliittiviruksen RNA:n havaitsemiseen isäntäsoluissa. Tutkimuksen suunnittelu: Menetelmä luotiin ensin ja sen jälkeen testattiin sen tehokkuutta viljellyissä BHK-21-soluissa ja sen jälkeen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC), jotka oli eristetty hiiristä, jotka oli inokuloitu JE-virussuspension kanssa. Tulokset: Tässä tutkimuksessa otettiin käyttöön in situ käänteistranskriptio loop-välitteinen isoterminen amplifikaatio (in situ RT-LAMP), jossa yhdistyvät äskettäin kehitetyn loop-välitteisen isotermisen amplifikaation (LAMP) ja in situ käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion (in situ RT-PCR) ansiot. Päätelmät: Äskettäin suunnitellulla menetelmällä voidaan havaita viruksen RNA:ta perifeerisen veren mononukleaarisoluista (PBMC) lyhyessä ajassa erittäin herkästi ja tehokkaasti. (W.-J. Chen). a Nämä kirjoittajat osallistuivat yhtä paljon tähän tutkimukseen.

**Tulos**

In situ käänteistranskriptiosilmukan välityksellä tapahtuva isoterminen amplifikaatio (in situ RT-LAMP) japanin enkefaliittiviruksen RNA:n havaitsemiseksi isäntäsoluissa.

**Esimerkki 1.3899**

Käymme läpi useita strategisia suunnittelupyrkimyksiä Yhdysvalloissa, joihin kaikkiin liittyy menettelyjä uusien rokotekandidaattien priorisoimiseksi. Kansallisten tiede-, tekniikka- ja lääketieteellisten akatemioiden Institute of Medicine on ollut mukana kolmessa priorisointiprosessissa, joissa kussakin on käytetty erilaisia mittareita ja menetelmiä: imeväiskuolleisuusekvivalentti (1985)(1986), kustannustehokkuus (2000) ja viime aikoina laajempaan monikriteeriseen systeemilähestymistapaan perustuvan ohjelmistojärjestelmän käyttöönotto, joka voi sisältää jommankumman aiemmista mittareista muiden eri näkökohtien ohella (2015). Järjestelmälähestymistapa tarjoaa käyttäjille joustavuutta valita, yhdistellä, asettaa paremmuusjärjestykseen, punnita ja arvioida erilaisia ominaisuuksia, jotka edustavat heidän näkökulmiaan, oletuksiaan ja erityistarpeitaan. Tämä lähestymistapa poistaa myös huolenaiheet, jotka liittyivät aiempiin yksittäisten mittareiden perusteella laadittuihin paremmuusjärjestykseen asettamista koskeviin lähestymistapoihin, jotka tuottivat luetteloita, jotka olivat julkaisemisen jälkeen staattisia, eikä niihin voitu helposti sisällyttää uutta tietoa uusista taudinaiheuttajista, tieteellisestä kehityksestä tai muutoksista toimenpiteiden kustannuksissa ja suoritusominaisuuksissa. Keskustelemme tämän monikriteerisen päätöksenteon tukimenetelmän suunnittelun perusteluista, sidosryhmien palautteesta ja korostamme tämän laajennetun lähestymistavan mahdollisista eduista rokotepolitiikan tiedottamisessa ja tukemisessa.

**Tulos**

Rokotteiden kehittämisen ja rokottamisen suunnittelu ja priorisointi q

**Esimerkki 1.3900**

Haitallisten kaskadien nopea havaitseminen verkoissa voi antaa meille mahdollisuuden analysoida syitä ja estää tuhoisan vaikutuksen leviämisen edelleen. Koska verkon kaikkien solmujen tilaa on usein mahdotonta tarkkailla, yleinen menetelmä on haitallisten kaskadien havaitseminen harvaan sijoitettujen antureiden avulla. Haitalliset kaskadit ovat kuitenkin yleensä dynaamisia (esim. kaskadin aloittajat ja diffuusioradat voivat muuttua ajan mittaan), mikä voi tuhota vakavasti valittujen antureiden kestävyyden. Samalla nykyisten verkkojen suuri laajuus lisää huomattavasti anturien valinnan ajallista monimutkaisuutta. Tämän havainnon perusteella tutkimme tässä asiakirjassa skaalautuvaa anturivalintaongelmaa dynaamisten haitallisten kaskadien varhaista havaitsemista varten verkoissa. Esitämme ensin dynaamisen alttiiden ja tartunnan saaneiden dynamiikan mallin haitallisten kaskadien kuvaamiseksi ja määrittelemme muodollisesti havaitsemisajan minimointiongelman (DTM), jossa keskitytään tehokkaaseen anturien sijoitteluun dynaamisten kaskadien varhaista havaitsemista varten. Todistamme, että on #P-vaikeaa laskea tavoitefunktio tarkasti, ja ehdotamme kahta Monte-Carlo-menetelmää sen tehokkaaksi arvioimiseksi. Todistamme DTM-ongelman NP-kovuuden ja suunnittelemme vastaavan ahneen algoritmin. Tämän perusteella ehdotamme tehokasta ylärajaan perustuvaa ahnetta algoritmia (UBG), jolla on teoreettinen suorituskykytakuu. Erilaisten laajamittaisten verkkojen täyttämiseksi ehdotamme kahta UBG:n kiihdytystä: Quickest-Path-UBG harvalukuisille verkoille ja Local-Reduction-UBG tiheille verkoille aikakompleksisuuden parantamiseksi. Kokeelliset tulokset synteettisissä ja todellisissa sosiaalisissa verkoissa osoittavat lähestymistapojemme käytännöllisyyden.

**Tulos**

Dynaamisten haitallisten kaskadien varhainen havaitseminen laajamittaisissa verkoissa ଝ

**Esimerkki 1.3901**

Taustaa: Coronavirus aiheuttaa hengitystieinfektioita ihmisillä. Ihmisen koronavirusinfektion (HCoV) esiintyvyyden määrittämiseksi influenssan kaltaista sairautta sairastavien potilaiden keskuudessa tutkittiin 5833 kliinistä näytettä nenänielun pyyhkäisynäytteistä ja aspiraateista, jotka kerättiin tammikuun 2012 ja joulukuun 2013 välisenä aikana. Tulokset: HCoV todettiin 46 näytteessä (0,79 %). HCoV-HKU1:tä oli 19 (0,32 %), HCoV-NL63:a 19 (0,32 %), HCoV-229E:tä 5 (0,09 %) ja HCoV-OC43:a 3 (0,05 %). Yksikään näyte ei ollut positiivinen MERS-CoV:n suhteen. Suurin osa (54 %) HCoV-positiivisista potilaista oli 0-5-vuotiaita. HCoV:tä havaittiin koko kahden vuoden ajanjakson ajan, ja sen esiintyminen oli yleensä suurimmillaan toukokuusta lokakuuhun, joka osui samaan aikaan sadekauden kanssa. Piikki (S)-geenisekvenssien linjaukseen perustuvat fylogeneettiset puut viittaavat siihen, että HCoV-229E:lle on syntynyt uusi kladi. Tämän tutkimuksen tiedot antavat käsityksen alueella hiljattain levinneiden HCoV:iden esiintyvyydestä.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen molekyyliepidemiologia ja karakterisointi

**Esimerkki 1.3902**

Taustaa: Sytomegaloviruksen (CMV) taudin ennustaminen on edelleen vaikeaa HIV-tartunnan saaneilla potilailla. Mannaania sitovan lektiinin (MBL) ja fikoliinien suojaavan roolin CMV-taudilta on raportoitu elinsiirron jälkeen, mutta niiden vaikutus HIV-infektoituneilla potilailla on epäselvä. Menetelmät: Swiss HIV Cohort Study -tutkimukseen sisältyvässä tapaus-verrokkitutkimuksessa selvitettiin MBL-/fikoliinipitoisuuksien ja CMV-taudin välisiä yhteyksiä plasmassa. Vertailimme HIV-infektoituneita potilaita, joilla oli CMV-tauti (tapaukset), CMV-seropositiivisiin potilaisiin, joilla ei ollut CMV-tautia (kontrollit) ja jotka vastasivat toisiaan CD4 T-solujen, näytteenottoajankohdan ja yhdistelmäantiretroviraalisen hoidon käytön suhteen. MBL ja M-ficolin, L-ficolin ja H-ficolin määriteltiin ELISA-menetelmällä. Tulokset: Analysoimme 105 tapausta ja 105 vastaavaa kontrollia. CMV-tauti ei liittynyt MBL:ään (odds ratio [OR] 1,03 per log 10 ng/ml:n lisäys (95 % CI 0,73-1,45)) eikä fikoliineihin (OR per log 10 ng/ml:n lisäys 0,66 (95 % CI 0,28-1,52), 2,34 (95 % CI 0,44-12,36) ja 0,89 (95 % CI 0,26-3,03) M-fikoliinin, L-fikoliinin ja H-fikoliinin osalta). Emme löytäneet näyttöä suuremmasta yhteydestä MBL:n ja CMV-taudin välillä potilailla, joiden CD4-arvo oli alhainen; monimuuttuja-analyysissä CMV-tauti oli kuitenkin todennäköisempi potilailla, joiden HIV-RNA oli suurentunut (OR 1,53 per log 10 kopiota/ml; 95 % CI 1,08-2,16) tai joiden HIV-infektion kesto oli lyhyempi (OR 0,91 per vuosi; 95 % CI 0,84-0,98).

**Tulos**

Mannaania sitovan lektiinin tai fikoliinien alhaiset pitoisuudet eivät liity lisääntyneeseen sytomegalovirustautiriskiin HIV-tartunnan saaneilla potilailla.

**Esimerkki 1.3903**

Taustaa: Kissan leukemiavirus (FeLV) on kotikissojen (Felis catus) ja joidenkin luonnonvaraisten kissaeläinten eksogeeninen gammaretrovirus. FeLV-infektion tulokset kotikissoilla vaihtelevat isännän alttiuden, viruskannan ja tartunta-annoksen mukaan. Jaguarundit (Puma yagouaroundi) ovat pieniä luonnonvaraisia kissaeläimiä Etelä- ja Keski-Amerikasta. Olemme aiemmin raportoineet FeLV-infektioista jaguaarundissa. Oletimme tässä, että P. yagouaroundin FeLV-infektion seuraukset muistuttavat kotikissoilla havaittuja seurauksia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Fundação Parque Zoológico de São Paulon jaaguaarundipopulaatiota luonnollisen FeLV-infektion ja siitä aiheutuvien seurausten varalta. Menetelmät: Tutkimme jaguaarundit serologisin ja molekyylimenetelmin ja seurasimme niitä FeLV:hen liittyvien sairauksien varalta viiden vuoden ajan. Haimme merkitykselliset biologiset ja kliiniset tiedot koko eläintarhassa pidetystä 23 jaguaarundin populaatiosta. Kuolemanjälkeiset löydökset ruumiinavauksista kirjattiin ylös ja tehtiin histopatologisia ja immunohistopatologisia analyysejä. FeLV-positiivisille näytteille tehtiin sekvensointi- ja fylogeneettiset analyysit. Näytteiden esiintyvyydelle laskettiin 95 prosentin luottamusvälit (CI). Fisherin tarkkaa testiä käytettiin infektoituneiden ja ei-infektoituneiden eläinten välisten esiintymistiheyksien vertailuun. P-arvoja <0,05 pidettiin merkittävinä. Tulokset: FeLV-altistumista todettiin neljässä eläimessä 23:sta (17 %; 95 % CI 5-39 %). Endogeenisiä FeLV-sekvenssejä (enFeLV) ei havaittu. Yhdellä jaguaarundilla todettu suoliston B-solulymfooma ei liittynyt FeLV:hen. Kahden jaguaarundin FeLV-testitulokset vastasivat keskeytynyttä FeLV-infektiota, johon liittyi serokonversio, ja kahden muun jaguaarundin tulokset vastasivat etenevää infektiota ja mahdollisesti FeLV:hen liittyviä kliinisiä häiriöitä ja kuolemanjälkeisiä muutoksia. Env:n fylogeneettinen analyysi osoitti, että molemmilla eläimillä oli yhteinen FeLV-A-viruksen alkuperä (100 %:n identiteetti) ja että virus oli lähimpänä samankaltaisuutta FeLV-FAIDS:n ja FeLV-3281:n kanssa (98,4 %:n identiteetti), jotka on alun perin eristetty kissoista Yhdysvalloissa. Päätelmät: Löysimme todisteita etenevistä ja keskeytyvistä FeLV-infektioiden lopputuloksista jaguaarundissa, ja kotikissat olivat todennäköisesti tartunnan lähde näissä jaguaarundissa.

**Tulos**

Kissan leukemiavirusinfektion oletettu eteneminen ja keskeytyminen vankeudessa pidetyillä jaguaarundilla (Puma yagouaroundi).

**Esimerkki 1.3904**

Vaikka naudan koronaviruksen (BCoV) aiheuttamalle talven punataudille (WD) on ominaista useiden karjan aikuisten nautojen äkillinen ripuli, WD-BCoV:n patogeneesiä ei tunneta täysin. Tässä tutkimuksessa ternimaitoa vailla olevat vasikat tartutettiin kokeellisesti korealaisella WD-BCoV-kannalla ja tutkittiin viremian, suolisto- ja nenäviruksen irtoamisen sekä virusantigeenin ilmentymisen ja virukseen liittyvien leesioiden varalta ohutsuolessa ja paksusuolessa sekä ylemmissä ja alemmissa hengitysteissä 1-8 päivää oraalisen tartunnan jälkeen. WD-BCoV:llä tartutetuilla vasikoilla havaittiin asteittaista villusten surkastumista ohutsuolessa ja paksusuolen kryptojen syvyyden asteittaista lisääntymistä. WD-BCoV-tartunnan saaneilla eläimillä havaittiin epiteelivaurioita nenän turbiineissa, henkitorvessa ja keuhkoissa sekä interstitiaalista keuhkokuumetta. WD-BCoV-antigeenia havaittiin ohutsuolen ja paksusuolen epiteelissä, nenän turbiineissa, henkitorvessa ja keuhkoissa. WD-BCoV RNA:ta havaittiin seerumissa inokulaation jälkeisenä päivänä 3. Nämä tulokset osoittavat, että WD-BCoV:llä on kaksoistrooppisuus ja että se aiheuttaa patologisia muutoksia sekä vasikoiden ruoansulatuskanavassa että hengitysteissä. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen yksityiskohtainen raportti WD-BCoV:n kaksoistrooppisuudesta vasikoilla. BCoV:n kaksoiskudospatogeneesin kattavat tutkimukset saattavat osaltaan lisätä ymmärrystä vastaavista pneumoenteriaalisista CoV-infektioista ihmisillä.

**Tulos**

Naudan talvisen punataudin coronaviruksen kaksoistrooppisuus suolisto- ja hengitystietrooppisuus vasikoilla.

**Esimerkki 1.3905**

SARS-CoV-2-pandemia osoittaa, että tarvitaan tarkkoja ja helppokäyttöisiä menetelmiä hengitystievirusinfektioiden 2 diagnosoimiseksi ja terapeuttiseksi seurannaksi. Osoitimme, että vaahtomuovipyyhkäisynäytteenotto on hyvin siedettyä ja että se tuottaa kvantitatiivisen virustuloksen, joka vastaa 4 flokkipyyhkäisynäytteenottoa. Käyttämällä pitkittäistä kotipohjaista itsenäytteenottoa osoitamme, että nenän 5 sytokiinitasot korreloivat ja klusteroituvat alkuperältään immuunisolujen mukaan. Vakaiden viruskuormien 6 jaksoja seuraa nopea eliminaatio, joka voidaan yhdistää sytokiinien laajenemiseen ja 7 supistumiseen matemaattisten mallien avulla. Nenän vaahtomuovinäytteenotto kotona tarjoaa 8 tarkan, mekanistisen lukeman hengitystievirusten irtoamisesta ja paikallisista immuunivasteista. 9 . CC-BY-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Itsenäisen näytteenoton luotettavuus hengitystieviruksen virus- ja immunologisen kinetiikan tarkassa arvioinnissa.

**Esimerkki 1.3906**

 COVID-19-tautiin ja kasvonaamareihin liittyvät haut Taiwanissa lisääntyivät nopeasti sen jälkeen, kun Taiwanin ensimmäisestä tuontitapauksesta ilmoitettiin, ja saavuttivat huippunsa, kun paikallisista tapauksista ilmoitettiin.  Käsienpesua koskevat haut lisääntyivät vähitellen kasvonaamareiden puutteen aikana Taiwanissa.  Google Trends tarjoaa tietoa käyttäjien eniten tarvitsemasta tiedosta ja hakujen sijainnista.  Käynnissä olevan taudinpurkauksen vuoksi tuloksemme osoittivat, että Google Trends voi mahdollisesti määritellä oikean ajankohdan ja paikan, jolloin voidaan harjoittaa asianmukaisia riskiviestintästrategioita tartunnan saaneelle väestölle. Tavoite: COVID-19-taudin puhkeaminen on havaittu ainakin 26 maassa maailmanlaajuisesti. Tämän pandemiatilanteen vuoksi tarvitaan kiireellisesti vankkaa riskiviestintää erityisesti maissa, joissa tautia esiintyy. Siksi tässä tutkimuksessa tutkittiin Google Trendsin (GT) mahdollista käyttöä yleisön levottomuuden seuraamiseksi COVID-19-epidemiatartunnan suhteen Taiwanissa. Haimme GT-tietoja Taiwanin valtakunnallisista ja osa-alueiden erityisistä sijainneista käyttämällä määriteltyjä hakusanoja, jotka liittyivät koronavirukseen, käsienpesuun ja kasvonaamioihin. Tulokset: COVID-19-virukseen ja kasvonaamioihin liittyvät haut Taiwanissa lisääntyivät nopeasti Taiwanin ensimmäisen tuontitapauksen julkistamisen jälkeen ja saavuttivat huippunsa, kun paikallisista tapauksista ilmoitettiin. Käsienpesua koskevat haut lisääntyivät kuitenkin vähitellen kasvonaamioiden puutteen aikana. Lisäksi Googlen suhteellisen hakuvolyymin (RSV) ja COVID-19-tapausten välillä havaittiin suuria tai kohtalaisia korrelaatioita Taipeissa (viive 3), New Taipeissa (viive 2), Taoyuanissa (viive 2), Tainanissa (viive 1), Taichungissa (viive 0) ja Kaohsiungissa (viive 0). Käynnissä olevan taudinpurkauksen vuoksi tuloksemme osoittivat, että GT voisi mahdollisesti määritellä oikean ajoituksen ja paikan, jossa voidaan harjoittaa asianmukaisia riskiviestintästrategioita tartunnan saaneelle väestölle.

**Tulos**

Journal Pre-proof Applications of google search trends for risk communication in infectious disease management: Tapaustutkimus COVID-19-taudinpurkauksesta Taiwanissa Applications of Google Search Trends for Risk Communication in Infectious Disease Management: A Case Study of COVID-19 Outbreak in Taiwan

**Esimerkki 1.3907**

Uuden betakoronaviruksen SARS-CoV-2:n ilmaantuminen on suuri uhka ihmisten terveydelle, ja sen leviäminen ympäri maailmaa aiheuttaa dramaattisia seurauksia. SARS-CoV-2:n proteiinien 3D-rakenteiden tuntemus voi helpottaa terapeuttisten ja diagnostisten molekyylien kehittämistä. Erityisesti SARS-CoV-2:n proteiinien ja aiemmin karakterisoitujen virusten, kuten SARS-CoV:n, homologisten proteiinien rakenteiden vertaileva analyysi voi paljastaa yhteisiä ja/tai erityispiirteitä, jotka ovat solureseptorien ja immuunijärjestelmän molekyylien tunnistamismekanismien taustalla. Tässä sovellamme äskettäin kehittämiämme energiapohjaisia menetelmiä vasta-aineita sitovien epitooppien ja proteiini-proteiini-vuorovaikutusalueiden ennustamiseksi SARS-CoV-2:n ja SARS-CoV:n Spike-proteiinien reseptorisidontadomeeniin (RBD). Analyysissämme keskitytään ainoastaan RBD:n rakenteen tutkimiseen eristyksissä hyödyntämättä aiempaa tietoa sitoutumisominaisuuksista. Tärkeää on, että tuloksemme tuovat esiin rakenteellisia ja sekvenssillisiä eroja niiden alueiden välillä, joiden ennustetaan olevan immunoreaktiivisia ja sitovan/kiinnittävän vasta-aineita. Nämä tulokset tarjoavat rationaalisen perustan havainnolle, jonka mukaan useat SARS-CoV:n RDB-spesifiset monoklonaaliset vasta-aineet eivät sitoudu merkittävästi SARS-CoV-2:n vastineeseen. Lisäksi tunnistimme oikein SARS-CoV-2:n RBD:n alueen, johon solureseptori ACE2 tarttuu viruksen tunkeutuessa isäntäsoluihin. Tässä esittelemämme tiedot, sekvenssit ja rakenteet voivat olla hyödyllisiä kehitettäessä uusia terapeuttisia ja diagnostisia toimenpiteitä.

**Tulos**

Uusien SARS-CoV-2:n ja SARS-CoV:n piikkiproteiinin reseptoria sitovien domeenien erilainen vasta-aineiden tunnistaminen: Mekanistinen oivallus ja vaikutukset diagnostiikan suunnitteluun sekä

**Esimerkki 1.3908**

Infrapunalämpökuvausta (IRT), joka on yksi arvokkaimmista välineistä, käytetään kehon lämpötilan ei-kosketukselliseen, ei-invasiiviseen ja nopeaan seurantaan; sitä on käytetty kuumeisten matkustajien joukkoseulonnassa esimerkiksi lentokenttien karanteeniasemilla yli 10 vuoden ajan vuonna 2003 puhjenneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) jälkeen. Lämpökuvauksen hyödyllisyyttä joukkotarkastuksissa on arvioitu monissa viimeaikaisissa tutkimuksissa; sen herkkyys vaihtelee 40-89,4 prosenttiin eri olosuhteissa. Tässä luvussa teemme IRT-arviointeja Japaniin saapuvien kuumeisten kansainvälisten matkustajien havaitsemiseksi Nagoyan lentokentällä heti SARS-epidemian jälkeen. Lämpökuvauksella mitatun kehon pintalämpötilan korrelaatio kainalon lämpötilan kanssa oli merkittävä. IRT:n avulla kuumeiset henkilöt havaittiin hyvällä tarkkuudella, ja havaintotarkkuutta parannettiin vahvistamalla valvonta itse ilmoitetuilla kyselylomakkeilla. IRT:n käyttöön kuumeen seulonnassa liittyy kuitenkin useita rajoituksia. Esimerkiksi kuumeilulääkkeiden ottaminen johtaa ruumiinlämmön nopeaan muuttumiseen ja vaikuttaa suoraan IRT:n tehokkuuteen. Ratkaistaksemme tämän epäluotettavuuden ja saadaksemme suuremman tarkkuuden massaseulonnassa olemme kehittäneet uudenlaisen infektioseulontajärjestelmän, jossa käytetään monianturitietoja, eli sydän- ja hengitysnopeus määritetään mikroaaltotutkalla kosketuksettomasti ja kasvojen ihon lämpötilaa seurataan IRT:n avulla. Järjestelmän havaintotarkkuus parani, mikä on huomattavasti korkeampi verrattuna perinteiseen seulontamenetelmään, jossa käytetään vain IRT:tä.

**Tulos**

Infrapunalämpökuvauksen sovellukset kuumeisten kansainvälisten matkustajien ei-kosketukselliseen ja ei-invasiiviseen joukkoseulontaan lentoaseman karanteeniasemilla.

**Esimerkki 1.3909**

Mitä järkeä on siis lukea kehitysmaiden terveydenhuollon haasteista? Miten se auttaa meitä harjoittamaan parempaa lääketiedettä ja elämään parempaa elämää? Vastauksemme on, että lääketiedettä ei voi harjoittaa eristyksissä. Kun maailma pienenee, terveydenhuollolla on kaikkialla maailmassa enemmän, ei vähemmän, yhteistä. Kaikki terveydenhuoltojärjestelmät kamppailevat rajallisten resurssien ja kasvavan kysynnän haasteiden kanssa. Sen lisäksi, että BMJ tarjoaa kliinisesti käytännöllistä tietoa, sillä on mielestämme tehtävä esittää terveydenhuollon kansainvälinen näkökulma [1].

**Tulos**

Maailmanliitto: Tehohoidon käytännön ja suorituskyvyn parantaminen maailmanlaajuisesti

**Esimerkki 1.3910**

Taustaa: Sen diagnosointi voi kuitenkin olla haastavaa, erityisesti sellaisissa ympäristöissä, joissa ei ole käytettävissä ammattitaitoisia lääkäreitä tai tavanomaista kuvantamista. Pyrimme määrittämään keuhkojen ultraäänitutkimuksen diagnostisen tarkkuuden verrattuna röntgenkuvauksella vahvistettuun kliiniseen lasten keuhkokuumeeseen. Menetelmät: Tammikuun 2012 ja syyskuun 2013 välisenä aikana rekisteröimme peräkkäin 2e59 kuukauden ikäisiä lapsia, joilla oli primaarisia hengitystieoireita Limassa, Perussa sijaitsevan Instituto Nacional de Salud del Niñon poliklinikoilla, päivystysosastolla ja sairaalahoito-osastoilla. Kaikille osallistujille tehtiin kliininen arviointi lastenlääkärin toimesta ja keuhkojen ultraäänitutkimus yhden kolmesta yleislääkäristä toimesta. Mukaan otettiin myös peräkkäin lapsia, joilla ei ollut hengitystieoireita. Lapsille, joilla oli hengitystieoireita, tehtiin rintakehän röntgenkuvaus. Saimme ylimääräisiä laboratoriokokeita osajoukosta. Tulokset: Lopullisiin kliinisiin diagnooseihin kuului 453 lasta, joilla oli keuhkokuume, 133 lasta, joilla oli astma, 103 lasta, joilla oli bronkioliitti, ja 143 lasta, joilla oli ylähengitystieinfektioita. CXR-kuvaus vahvisti diagnoosin 191:llä (42 %) 453:sta kliinisen keuhkokuumeen saaneesta lapsesta. Keuhkojen ultraäänitutkimuksessa havaitun konsolidaation, joka on keuhkokuumeen ensisijainen päätetapahtuma, herkkyys oli 88,5 %, spesifisyys 100 % ja käyrän alle jäävä pinta-ala 0,94 (95 % CI 0,92e0,97) verrattuna röntgenkuvauksella vahvistettuun kliiniseen keuhkokuumeeseen. Kun mitä tahansa keuhkojen ultraäänitutkimuksessa havaittua poikkeavuutta verrattiin röntgenkuvauksella varmistettuun kliiniseen keuhkokuumeeseen, herkkyys nousi 92,2 prosenttiin ja spesifisyys laski 95,2 prosenttiin, ja käyrän alle jäävä pinta-ala oli 0,94 (95 % CI 0,91e0,96). Päätelmät: Keuhkojen ultraäänitutkimuksella oli suuri diagnostinen tarkkuus radiografisesti vahvistetun keuhkokuumeen diagnosoinnissa. Keuhkojen ultraäänitutkimuksen lisähyötyjä ovat nopea testaus ja korkea inter-rater-sopimus. Keuhkojen ultraääni voi olla vaihtoehtoinen väline lasten keuhkokuumeen diagnosointiin.

**Tulos**

Keuhkojen ultraäänitutkimus röntgenkuvauksella vahvistetun keuhkokuumeen diagnostiikkavälineenä vähäisten resurssien tilanteessa.

**Esimerkki 1.3911**

Huolimatta siitä, että useimmat uudet taudit ovat peräisin taudinaiheuttajien siirtymisestä eläimistä ihmisiin, tätä prosessia välittäviä tekijöitä ei ole vielä määritelty. Tiedetään kuitenkin, että ihmisten ja eläinten välinen rajapinta on prosessissa erittäin tärkeä. Tässä katsauksessa käsitellään ihmisen ja eläimen välisen rajapinnan merkitystä tautien ilmaantumisprosessissa. Esitämme myös yleiskatsauksen tekijöistä, joiden uskotaan vaikuttavan uusien tartuntatautien syntyyn ja maailmanlaajuiseen leviämiseen, ja annamme ehdotuksia, jotka voivat toimia tulevina ennaltaehkäisystrategioina, kuten sosiaalinen mobilisaatio, kansanterveyskasvatus, käyttäytymisen muutos ja viestintästrategiat. Koska kattavaa maailmanlaajuista seurantajärjestelmää zoonoosien syntymisen seuraamiseksi ei ole olemassa, tässä käsitellyt interventiotoimenpiteet voivat osoittautua tehokkaiksi väliaikaisiksi vaihtoehdoiksi. tämän rajapinnan on ratkaisevan tärkeää tulevien pandemian ehkäisytoimien kannalta.

**Tulos**

Pandemioiden synty ja ehkäisy

**Esimerkki 1.3912**

Jätevesien turvallinen hävittäminen voi olla suuri ongelma suurille kaupunkiyhteisöille, koska ne sisältävät väistämättä potentiaalisesti patogeenisiä suolistoviruksia. Virustyyppejä voi olla ainakin sata, vaikka monia niistä on vaikea tai jopa mahdotonta luonnehtia näissä olosuhteissa. Jäteveden käsittely ei vaikuta suuresti monien suolistovirusten eloonjäämiseen, ja jotkin niistä selviytyvät hyvin jopa jäteveden hävittämisen jälkeen. Desinfiointiaineiden käyttö jäteveden sisältämien virusten inaktivoimiseksi on mahdollista, mutta se vaatii huolellista käsittelyä, jotta vältetään ihmiselle myrkyllisten tai vastaanottavien vesien tai maaperän ekologiaa häiritsevien sivutuotteiden leviäminen. Mikään järjestelmä ei todennäköisesti ole yleispätevä, koska jätevesien laatu vaihtelee, ja ennen kuin voidaan suositella tai laatia suuntaviivoja, on vielä paljon tutkimustyötä tehtävä.

**Tulos**

Virusten poistaminen jätevesien desinfioinnilla

**Esimerkki 1.3913**

Influenssa C -virus (ICV) on yleinen mutta liian vähän tunnustettu akuutin hengitystiesairauden aiheuttaja. ICV:n seropositiivisuuden on todettu olevan jopa 90 prosenttia 7-10 vuoden iässä, mikä viittaa siihen, että useimmat ihmiset altistuvat ICV:lle ainakin kerran lapsuudessa. Koska ICV:tä on vaikea havaita soluviljelmillä, ICV:tä koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa on todennäköisesti aliarvioitu ICV-infektioiden ja -sairauksien aiheuttamaa taakkaa. Erittäin herkän RT-PCR:n viimeaikainen kehitys on helpottanut epidemiologisia tutkimuksia, jotka antavat lisätietoa ICV-infektion esiintyvyydestä, kausivaihtelusta ja kulusta. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto ICV:n epidemiologiasta ja kliinisistä ominaisuuksista.

**Tulos**

virukset Influenssa C -viruksen epidemiologia ja kliiniset ominaisuudet

**Esimerkki 1.3914**

Terveyden ja hätätilanteiden katastrofiriskien hallinta (Health-Emergency Disaster Risk Management, Health-EDRM) on viimeisin tietämyksen, tutkimuksen ja politiikan paradigman muutos, jossa reagoimisesta siirrytään varautumiseen ja terveysriskien hallintaan hätätilanteiden ulkopuolella [1] . Tällä lähestymistavalla pyritään saamaan yhteisöt mukaan ja voimaannuttamaan ne investoimaan ja korostamaan katastrofien terveysriskien vähentämispyrkimyksiään ja siten vahvistamaan terveydenhuoltojärjestelmiä ja tukemaan yhteisön terveyden sietokyvyn rakentamista. Tähän erityisnumeroon on koottu 20 tieteellistä artikkelia, joissa pyritään tarkastelemaan terveys-EDRM-tutkimuksen rajoja. Tärkeimmät terveys-EDRM-tutkimusnäyttöä koskevat puutteet havaittiin WHO:n terveys-EDRM-tutkimusryhmän maailmanlaajuisen tutkimusagendan määrittelykokouksessa vuonna 2018 Kobessa. Kayano, Chan, Murry et al. [2] korostivat merkityksellisten tutkimusmenetelmien, riskiviestintämenetelmien, terveystietojen hallintastrategioiden, käytännön terveyshätätutkimusten eettisten ohjeiden, maailmanlaajuisten tutkimuskapasiteetin erojen kuromisen ja infrastruktuurin rajoitteiden kehittämistarvetta, jotta voidaan varmistaa tietämyksen eteneminen Health-EDRM:ssä. Kirjoittajat huomauttivat myös, että psykososiaalisten terveysriskien profilointia väestöalaryhmissä ei tunneta riittävästi. Reifelin analyysi osoitti, että nykyisiä oppeja ja käytäntöjä on ymmärrettävä paremmin sekä kliinisen mielenterveyden käytännöissä että politiikassa, mikä auttaa kuromaan umpeen ennaltaehkäisevään katastrofiriskien vähentämiseen perustuvan poliittisen toimintaohjelman ja parantavaan toimintaan keskittyvän katastrofien mielenterveyden tieteenalan välisiä käsitteellisiä yhteyksiä [3] . Genereux, Schluter, Tamahashi ja muut [4] väittivät, että psykometrisesti kestävien välineiden standardointi olisi myös kiireellisesti tarpeen riskipotilaiden tunnistamiseksi koko ajan - ennen hätätilanteita ja katastrofeja, niiden aikana ja niiden jälkeen - sen varmistamiseksi, että mielenterveys- ja sosiaaliterveystarpeet otetaan huomioon koko hoitopolun ajan (ennaltaehkäisy, seulonta, diagnoosi, hoito ja kuntoutus). Aung, Murry ja Kayano [5] keskustelivat uusien tutkimus- ja eettisten ohjeiden tarpeesta, jotta terveys-EDRM-tutkimuspyrkimyksiä voitaisiin yhdenmukaistaa, ja Kubo, Yanasan, Herbosa et al. [6] kuvasivat haasteita, jotka liittyvät terveystietojen keruun standardointiin koko tutkimusprosessin ajan. Olemassa olevat seurantatietokannat, uudet tutkimusvälineet ja innovaatiomenetelmät voivat auttaa tunnistamaan väestön terveysriskejä ja tukemaan terveys-EDRM-politiikan kehittämistä. Filippiineillä sijaitsevan oireyhtymäseurantatietokannan avulla Salazar, Law, Winkler [7] osoittivat, miten olemassa oleva kliiniseen seurantaan perustuva tietokanta voisi olla hyödyllinen avustettaessa terveydenhuollon hätäpalvelujen suunnittelupäätösten tekemistä aseellisten konfliktien puhkeamisen aikana. Vaikka tietokannassa oli rajoituksia vammojen ja kuolemantapausten ilmoittamisessa, tämä olemassa oleva tietojärjestelmä oli kuitenkin hyödyllinen tukemaan tarttumattomien tautien palvelusuunnittelua. Chan, Huang, Hung ja muut [8] käyttivät tietokoneistettua satunnaisvalintamenetelmää nopeaan tiedonkeruuseen suuren kaupunkimaisen metropalovaaratilanteen jälkeen, kun Chan, Huang, Hung ja muut [8] kartoittivat terveysriskien havaitsemista, virheellisiä käsityksiä ja yhteisön ensiaputietämystä ihmisen aiheuttamissa kaupunkien hätätilanteissa. Gruebner, Lowe, Sykora et al. [9] osoittivat Twitterin sosiaalisen median tietojen avulla, miten Int.

**Tulos**

Environmental Research and Public Health Editorial Research Frontiers of Health Emergency and Disaster Risk Management: What Do We Know So Far?

**Esimerkki 1.3915**

Streptococcus pneumoniae on pääasiallinen syy aivokalvontulehduksen, keuhkokuumeen ja sepsiksen kaltaisiin sairauksiin erityisesti lapsilla ja vanhuksilla. Koska antibioottihoito on kallista ja pneumokokin resistenssi lisääntyy, on kiireellisesti kehitettävä tehokas suojaava rokote tätä taudinaiheuttajaa vastaan. Vaikka pneumokokin polysakkaridirokote (PPV) ja pneumonian konjugaattirokotteet (PCV) ovat tehokkaita pneumokokkirokotteita lasten ja aikuisten ryhmissä, mutta S. pneumoniae -kantojen serotyyppien vaihtuminen aiheuttaa näiden rokotteiden tehon vähenemisen. Edellä mainittujen haittojen poistamiseksi on otettu käyttöön epitooppeihin perustuvia rokotteita asianmukaisena vaihtoehtona. Aiemmassa tutkimuksessamme epitooppirokote suunniteltiin PspA- ja CbpA-antigeenien immunodominantteihin epitooppeihin perustuen solustimulaattoreina ja PhtD- ja PiuA-antigeeneihin humoraalistimulaattoreina. Koska epitooppirokotteen suurin haittapuoli on alhainen immunogeenisuus, tässä tutkimuksessa käytimme rokotteen kehittämisessä kierteisiä, itsekokoontuvia rakenteita. Viime aikoina itse kootut peptidinanohiukkaset (SAPN) ovat saaneet paljon huomiota rokotekehityksen alalla niiden monivalenssisuuden, itseadjuvanttiuden, bioyhteensopivuuden ja patogeenin koon samankaltaisuuden vuoksi. Lopullinen suunniteltu rokote koostuu sytotoksisten T-lymfosyyttien (CTL) epitoopeista PspA:sta ja CbpA:sta, auttaja-T-lymfosyyttien (HTL) epitoopeista PhtD:stä ja PiuA:sta, pentameeri- ja trimmer-oligomeerisista domeeneista, jotka muodostavat 5-juosteisia ja 3-juosteisia kierre-keloja itsekokoontuvina runkoina, ja difteriatoksideista (DTD) yleismaailmallisena T-apulaisaineena, jotka on fuusioitu toisiinsa sopivilla linkkereillä. Neljä erilaista järjestelyä, jotka perustuvat edellä mainittujen osastojen järjestykseen, rakennettiin, ja jokainen niistä mallinnettiin ja validoitiin 3D-rakenteen löytämiseksi. Lopullisen rokotekonstruktion rakenteelliset, fysikaalis-kemialliset ja immunoinformatiikan analyysit osoittivat, että rokotteemme voisi stimuloida voimakkaan immuunivasteen S. pneumoniae -bakteeria vastaan; sen teho olisi kuitenkin hyväksyttävä erilaisten in vivo ja in vitro -immunologisten testien avulla.

**Tulos**

Itsekoottavan peptidi-nanorokotteen suunnittelu Streptococcus pneumoniae -bakteeria vastaan: In silico -strategia

**Esimerkki 1.3916**

Alempien hengitysteiden infektiot ovat edelleen yksi tärkeimmistä maailmanlaajuisista kuolinsyistä, ja uusien tautien ilmaantuminen on edelleen huolenaihe. 2000-luvun kahdella ensimmäisellä vuosikymmenellä olemme todistaneet, että on ilmaantunut uusia tunnistettuja koronaviruksia, jotka ovat levinneet nopeasti ympäri maailmaa, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän virus (SARS) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymävirus (MERS). Olemme myös kokeneet vuonna 2009 uuden H1N1-pandemian influenssakannan ilmaantumisen, joka aiheutti huomattavaa sairastavuutta ja kuolleisuutta kaikkialla maailmassa ja joka on muuttunut kausiluonteiseksi kannaksi. Vaikka ajattelemme ehkä useimmiten viruksia, kun puhumme uusista hengitystieinfektioista, bakteereja ei ole jätetty sivuun, sillä Legionella spp:n aiheuttamien infektioiden määrä on lisääntynyt sen jälkeen, kun nämä organismit löydettiin ensimmäisen kerran vuonna 1976. Tässä artikkelissa tarkastelemme näiden neljän taudinaiheuttajan epidemiologiaa, kliinistä esiintymistä, histopatologiaa ja kliinistä laboratoriodiagnostiikkaa sekä korostamme ihmisten ja luonnonympäristömme välisen suhteen kehittymiseen liittyviä teemoja, jotka ovat osaltaan vaikuttaneet tartuntataakkaan. Pelkkä histologia on harvoin diagnostinen näissä infektioissa, mutta se on ollut ratkaisevassa asemassa näiden tautien ymmärtämisen parantamisessa. Luotamme yhdessä patologien diagnostiseen terävyyteen niiden kliinispatologisten piirteiden tunnistamisessa, jotka herättävät epäilyn näistä taudeista ja johtavat niiden leviämisen varhaiseen hallintaan väestöissämme. (A. Bryan). Patologia 36 (2019) 152-159 0740-2570/

**Tulos**

Uudet hengitystieinfektiot: SARSin, MERS:n, influenssapandemian ja Legionellan tartuntatautipatologia.

**Esimerkki 1.3917**

Viime vuosina sikojen epidemiaripulivirus (PEDv) on aiheuttanut suuria epidemioita, jotka ovat olleet rasite Pohjois-Amerikan sikataloudelle. Pieni tartunta-annos ja suuri elinkelpoisuus ympäristössä ovat suuria haasteita tämän viruksen hävittämisessä. Ymmärtääksemme tarkemmin PEDv:n elinkelpoisuutta tartunnan saaneessa lannassa seurasimme pitkittäisleikkauksena PEDv:n eloonjäävyyttä ja tartuttavuutta kahdessa avoimessa maanpäällisessä lantavarastossa (EMS; aiemmin kutsuttiin laguuniksi), jotka olivat peräisin kahdelta eri tartunnan saaneelta sikatilalta, jotka tunnistettiin Kanadan Manitoban maakunnassa. Tutkimuksestamme kävi ilmi, että PEDv saattoi säilyä hengissä jopa 9 kuukautta tartunnan saaneessa EMS:ssä tilalla tapahtuneen ensimmäisen taudinpurkauksen jälkeen. Viruskuormitus vaihteli EMS:n eri kerroksissa ja oli keskimäärin 1,1 × 10 5 kopiota/ml EMS:ää, riippumatta EMS:n lämpötilasta ja pH:sta. Molemmissa tutkituissa EMS-järjestelmissä todisteet viruksen lisääntymisestä havaittiin lisääntyneenä viruskuormituksena näytteenottojen myöhemmillä viikoilla, kun taas EMS-järjestelmään ei tullut uutta tartunnan saanutta lantaa, mikä viittaa siihen, että EMS-järjestelmässä oli mahdollisia vaihtoehtoisia isäntiä PEDv:lle. Viruksen infektiivisyyden väheneminen ajan mittaan lisääntyneestä viruskuormituksesta riippumatta viittasi siihen, että PEDv on mahdollisesti kehittynyt EMS:ssä ja ehkä uudessa isännässä, mikä vaikutti negatiivisesti viruksen infektiivisyyteen. Viruskuormitus EMS:n ylimmässä kerroksessa oli alhainen ja enimmäkseen ei-infektiivinen, mikä viittaa siihen, että ympäristötekijät, kuten UV- ja auringonvalo, voivat heikentää viruksen replikoituvuutta ja infektiivisyyttä. Näin ollen EMS:n usein toistuva sekoittaminen, joka altistaa viruksen UV- ja auringonvalolle, voisi olla mahdollinen strategia PEDv:n kuormituksen ja infektiivisyyden vähentämiseksi tartunnan saaneessa EMS:ssä.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen (PEDv) eloonjäävyyden ja tartuttavuuden seuranta tartunnan saaneissa maatilan maanpäällisissä lantavarastoissa (EMS).

**Esimerkki 1.3918**

Taustaa: Joukkotiedotusvälineitä arvostellaan usein siitä, että ne yksinkertaistavat liikaa itsemurhien syitä ja jättävät huomiotta joitakin riskitekijöitä. Tämän väitteen tueksi ei kuitenkaan ole riittävästi empiiristä näyttöä. Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia Hongkongissa (HK) julkaistujen uutisraporttien tarkkuutta ja erityisesti sitä, stereotypisoidaanko tällaisissa raporteissa uhreja sukupuolen ja itsemurhamenetelmän mukaan. Menetelmät: Tutkimuksessa käytettiin 150 HK:n itsemurhasta tehdyn psykologisen ruumiinavauksen (PA) tapaus-verrokkitutkimuksen tietoja. Viidestä suuresta HK:n sanomalehdestä kerätyt PA-tapauksia koskevat raportit kerättiin ja käytiin läpi sen selvittämiseksi, oliko tapausten profiilin ja riskitekijöiden osalta vastaavuutta. Tulokset: Itsemurhien ikä, sukupuoli ja tekotapa raportoitiin suurelta osin oikein (> 70 %), mutta riskitekijöiden kuvaukset olivat harvoin tarkkoja (b 46 %). Tabloidityyppisten ja muiden kuin tabloidityyppisten sanomalehtien tarkkuuden välillä ei havaittu merkittävää eroa. Tiedotusvälineissä havaittiin stereotypioita sukupuolisidonnaisista itsemurhista ja hiilipoltetuista itsemurhista. Rajoitukset: Tutkimus perustui HK:n otokseen, joten tulokset eivät välttämättä ole sovellettavissa muualle. HK:n joukkotiedotusvälineet osoittivat yleisesti ottaen huonoa tarkkuutta itsemurhien riskitekijöiden raportoinnissa. Niiden raportointi oli ongelmallista myös sukupuoleen ja menetelmiin liittyvien itsemurhien stereotyyppisen esittämisen osalta. Kliinisten lääkäreiden tulisi olla tietoisia näistä havainnoista työskennellessään tiedotusvälineiden kanssa. He voivat myös ottaa käyttöön tämän uudenlaisen PA-tietojen käytön poimimaan lisätietoja muista PA-tutkimuksista ja siten laajentaa itsemurhien raportointitarkkuuden ja stereotyyppisyyden tutkimusta erilaisempiin sosiaalisiin konteksteihin.

**Tulos**

Itsemurhauutisten raportoinnin tarkkuus ja stereotypiat Hongkongissa

**Esimerkki 1.3919**

Taustaa. Viimeaikaiset tiedot viittaavat siihen, että ihmisen koronaviruksen (HCoV) aiheuttama keuhkokuume liittyy merkittävään kuolleisuuteen hematopoieettisten solujen siirron (HCT) vastaanottajilla. Pitkittyneen irtoamisen riskitekijöiden ja isäntäkehän sisäisen genomin kehittymisen tutkiminen voi antaa ratkaisevaa tietoa uusien hoitomuotojen kehittämistä varten. Menetelmät. Tarkastelimme takautuvasti HCT-vastaanottajia, joilla oli todettu HCoV nenänäytteistä polymeraasiketjureaktiolla (PCR). HCoV-kannat tunnistettiin kantaspesifisellä PCR:llä. Levinneisyyden kesto määriteltiin ensimmäisen positiivisen ja ensimmäisen negatiivisen näytteen välisenä aikana. Logistisia regressioanalyysejä tehtiin arvioitaessa tekijöitä, jotka vaikuttivat pitkittyneeseen irtoamiseen (≥21 päivää). Metagenominen seuraavan sukupolven sekvensointi (mNGS) suoritettiin, kun käytettävissä oli ≥4 näytettä, joiden syklin kynnysarvo oli <28. Tulokset. Seitsemällätoista potilaalla 44:stä oli pitkittynyt irtoaminen. Käytettävissä olleista 31 näytteestä 35 % oli OC43-, 32 % NL63-, 19 % HKU1- ja 13 % 229E-kantoja; vuodon mediaanikesto oli samankaltainen eri kantojen välillä (P = .79). Bivariable logistiset regressioanalyysit osoittivat, että korkea viruskuormitus, suurten steroidien saanti ja myeloablatiivinen ilmastointi liittyivät pitkittyneeseen irtoamiseen. 5 koehenkilön mNGS:ssä havaittiin yhden nukleotidin polymorfismit OC43:sta ja NL63:sta, jotka alkoivat 1 kuukauden kuluttua irtoamisen alkamisesta. Päätelmät. Korkea viruskuorma, suuri annos steroideja ja myeloablatiivinen ilmastointi liittyivät HCoV:n pitkittyneeseen irtoamiseen HCT:n vastaanottajilla. Genomimuutokset olivat HCoV:n odotetun molekyylikellon mukaisia.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen pitkäaikainen irtoaminen hematopoieettisten solujen siirron saaneilla henkilöillä: Riskitekijät ja viruksen genomin kehitys

**Esimerkki 1.3920**

Nisäkässolut tunnistavat viruksesta peräisin olevat nukleiinihapot käyttämällä määriteltyä joukkoa solunsisäisiä antureita, joihin kuuluvat DNA-anturit syklinen GMP-AMP (cGAMP) -syntaasi (cGAS) ja interferonigamma (IFNγ) -indusoituva proteiini 16 (IFI16) sekä viruksen RNA-reseptorit, jotka kuuluvat retinohappoindusoituvan geenin I (RIG-I) kaltaiseen reseptoriperheeseen (RLR). Synnynnäisen immuunijärjestelmän tunnistamisen jälkeen nämä sensorit käynnistävät immuunivasteen, jolle on ominaista monien antiviraalisten molekyylien, kuten proinflammatoristen sytokiinien, kemokiinien ja IFN:n stimuloimien geenien transkriptiivinen ylössäätely. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että näiden sensoreiden käynnistämää signaalinsiirtoa säädellään hienostuneesti posttranslationaalisilla modifikaatioilla (PTM), mikä johtaa vankkaan mutta "viritettävissä olevaan" sytokiinivasteeseen, jolla ylläpidetään immuunijärjestelmän homeostaasia. Tässä esitetään yhteenveto viimeaikaisista edistysaskelista, jotka koskevat ymmärrystämme siitä, miten PTM:t ja säätelyentsyymit säätelevät RLR:ien, cGAS:n ja IFI16:n sekä niiden läheisten adaptaattoriproteiinien signalointiaktiivisuutta. [1, 5] . In vitro -tutkimukset ja hiirillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että RIG-I:n ja MDA5:n suorittama viruksen RNA PAMP:ien tunnistaminen antaa resistenssin laajalle joukolle RNA-viruksia, mukaan lukien flavivirukset, influenssavirukset, rabdovirukset, paramyxovirukset ja pikornavirukset. Lisäksi RLR:t osallistuvat DNA-virusinfektioiden havaitsemiseen, ja tämä mekanismi perustuu RIG-I:n tapauksessa RNA-polymeraasi III:n tuottamien virustranskriptien tunnistamiseen ainakin joidenkin DNA-virusten (esim. adenovirusten ja Epstein-Barr-viruksen) osalta. RIG-I ja MDA5 ovat DExD/H-boxia sisältäviä RNA-helikaseja, joilla on samankaltainen rakenne: molemmilla on kaksi N-terminaalista kaspaasin aktivointi- ja rekrytointidomeenia (CARD), jotka käynnistävät alavirtaan suuntautuvan signaloinnin, sekä keskimmäinen helikaasidomeeni ja karboksiterminaalinen domeeni (CTD) [RIG-I:n tapauksessa myös "repressoridomeeni" (RD)], joita molempia tarvitaan RNA:n sitoutumiseen. Vaikka ne tunnistavat eri ligandeja, RIG-I ja MDA5 ovat vuorovaikutuksessa yhteisen adaptoriproteiinin, mitokondriaalisen antiviraalisen signalointiproteiinin (MAVS) (tunnetaan myös nimillä IPS-1, CARDIF tai VISA) kanssa, joka toimii telineenä proteiinikompleksien kokoamiselle mitokondrioissa ja mitokondrioiden yhteydessä olevilla kalvoilla (MAM) antiviraalisen ohjelman laukaisemiseksi [6] . On osoitettu, että RIG-I:n vuorovaikutus chaperoniproteiinin 14-3-3ε kanssa välittää RIG-I:n translokaation sytosolista mitokondrioihin ja MAM-membraaneihin signaloinnin käynnistämiseksi [7] . Tämän jälkeen MAVS rekrytoi IKK:hen liittyvät seriini/treoniinikinaasit TANK-sitova kinaasi 1 (TBK1) ja IKKε, jotka fosforyloivat ja aktivoivat IRF3:n tai IRF7:n. Lisäksi MAVS aktivoi kolmiosaisen IKKα-IKKβ-IKKγ-kompleksin, mikä johtaa lopulta ydintekijä kappa B:n (NF-κB) aktivoitumiseen. NF-κB ja IRF:t siirtyvät sitten tumaan ja indusoivat yhteistyössä tyypin I IFN:ien (IFNα-alatyypit ja IFNβ), proinflammatoristen sytokiinien (esim. tuumorinekroositekijän superperheen proteiinit ja interleukiinit) ja kemokiinien geeniekspressiota, jotta viruksenvastainen vaste käynnistyy. Viime aikoina cGAS ja IFI16 on tunnistettu solunsisäisiksi DNA-antureiksi, jotka välittävät tyypin I IFN-vastetta rekrytoimalla ja aktivoimalla niiden yhteisen adaptoriproteiinin, IFN-geenien stimulaattorin (STING) (tunnetaan myös nimellä MITA tai TMEM173), rekrytoinnin ja aktivaation kautta [8-10]. Viruksen dsDNA:n tunnistamisen jälkeen - joka on peräisin joko DNA-viruksesta (esim. herpesviruksista) tai retrovirusinfektiosta - sytoplasminen cGAS katalysoi toisen lähettilään cGAMP:n muodostumista, joka sitoutuu STINGiin ja aktivoi sen. cGAMP:n sitoutuminen STINGiin johtaa adaptoriproteiinin translokaatioon endoplasmisesta retikulumista Golgiin ja perinukleaarisiin alueisiin. Aktivoitunut STING dimeroituu ja sitoutuu TBK1:een, mikä johtaa IRF3:n aktivoitumiseen ja IFNα/β-geenin ilmentymiseen. Sensori IFI16:n kerrotaan lokalisoituvan sekä sytoplasmaan että ytimeen ja havaitsevan viruksen dsDNA:n sen hematopoieettisen ilmentymisen, IFN-indusoituvan luonteen ja ydinalueen lokalisoinnin (HIN) kautta, minkä jälkeen se signaloi STINGille IFN-välitteisen antiviraalisen vasteen käynnistämiseksi. Sen lisäksi, että IFI16 kykenee saamaan aikaan tyypin I IFN:n induktion, se johtaa myös IL-1β:n eritykseen kaspaasi 1 -riippuvaisten inflammasomien aktivoitumisen kautta (tarkasteltu artikkelissa [4]). PTM:t ovat keskeisiä säätelytapahtumia, joissa proteiineja muutetaan entsymaattisesti, jotta kohde-proteiinin aktiivisuutta, subcellulaarista lokalisaatiota, konformaatiota ja/tai proteiini-proteiini-interaktioita voidaan muuttaa palautuvasti. Näin ollen PTM:t ovat ratkaisevan tärkeitä signaalinsiirtoreittien dynaamisen säätelyn kannalta. Solunsisäisten patogeenien tunnistuspolkujen jokaista vaihetta säädellään monimutkaisella PTM-verkostolla, jonka tuloksena syntyy hallittu mutta tehokas viruslääke Chiang ja Gack

**Tulos**

Solunsisäisten taudinaiheuttajien tunnistuspolkujen translaation jälkeinen valvonta HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.3921**

Kehitimme paneelin monoklonaalisia vasta-aineita (MAb) kanan b2-mikroglobuliinia (chb2M) vastaan fuusioimalla SP2/0-myeloomasoluja ja pernasoluja hiiristä, jotka oli immunisoitu syntetisoidulla peptidillä, joka vastaa chb2M:n COOH-domeenin positioita 91-119. Kaksi niistä, 6E7 ja 3D1, jotka tunnistettiin IgG1/k:ksi, pystyivät reagoimaan chb2M-proteiinin kanssa lintujen makrofagien HD11-soluista ja ihmisen 293T-soluista, jotka oli transfektoitu pcDNA3.1-chb2M:llä, immunofluoresenssimäärityksissä. Western blot -analyysissä HD11- ja 293T/chb2M-solulysaateissa voitiin havaita vain 12 kDa:n proteiinikaista chb2M:stä. Seerumissa ja plasmassa oleva chb2M pystyttiin löytämään Western blotissa MAb 3D1:llä. Lisäksi MAb 3D1 tunnisti chb2M-antigeenin myös solukalvoilla virtaussytometriassa. Immunohistokemiallinen värjäys näillä MAb:eilla osoitti, että chb2M:ää esiintyi kanan kateenkorvassa, pernassa ja bursaassa. Nämä MAb:t ovat hyviä välineitä kanan immuunijärjestelmän mekanismin analysointiin.

**Tulos**

Syntetisoidun peptidin avulla kehitetyt kanan b2-mikroglobuliinia vastaan suunnatut monoklonaaliset vasta-aineet

**Esimerkki 1.3922**

Interferoni-indusoituvat transmembraaniproteiinit 1, 2 ja 3 (IFITM 1, 2 ja 3) ovat viruksen rajoitustekijöitä, jotka välittävät solujen vastustuskykyä useita viruksia vastaan. Olemme genotyypittäneet IFITM3-geenin mahdollisen yhdysnukleotidipolymorfismin (rs12252) 34 potilaalla, joilla oli H1N1-influenssa ja vakava keuhkokuume, sekä >5000 henkilöllä, jotka koostuivat potilaista, joilla oli yhteisössä saatu lievä alempien hengitysteiden infektio, ja vastaavista kaukasialaista syntyperää olevista kontrolleista. Löysimme näyttöä rs12252:n harvinaisen alleelin homotsygoottien ja alttiuden sairastua lievään influenssaan (perusterveydenhuollossa käyvillä potilailla) välisestä yhteydestä, mutta emme pystyneet vahvistamaan aiemmin raportoitua yhteyttä tämän yksittäisen nukleotidin polymorfismin ja alttiuden sairastua vakavaan H1N1-infektioon välillä.

**Tulos**

IFITM3 ja alttius hengitystievirusinfektioille yhteisössä.

**Esimerkki 1.3923**

Tässä tutkimuksessa selvitimme koirien bocavirusten (CBoV) esiintymistä 105 ripuloivan kissan ja 92 oireettoman kissan ulostenäytteissä Koillis-Kiinassa. Yksi oireettomasta kissasta kerätty ulostenäyte, 17CC0312, osoittautui positiiviseksi koiran bocavirukselle 1 (CBoV1). Tämän viruksen lähes täydellinen genomi kloonattiin ja sekvensoitiin. Viruksen genomin pituus oli 5069 nukleotidia (nt), ja siinä oli neljä avointa lukukehystä (ORF) järjestyksessä 5′-NS1-ORF4-NP1-VP1/VP2-3′. 17CC0312-viruksella oli yli 90,3 prosentin nukleotidisekvenssi-identiteetti CBoV1-vertailusekvenssien kanssa, ja se sijoitettiin CBoV1-ryhmään täydellisiin genomisekvensseihin perustuvassa fylogeneettisessä puussa. VP2-geenin pääteltyyn aminohapposekvenssiin perustuva fylogeneettinen analyysi osoitti, että tämä kissan CBoV1-kanta kuuluu CBoV1-linjaan 3. Nämä tiedot ovat ensimmäinen molekulaarinen todiste CBoV1:n esiintymisestä kotikissassa ja viittaavat siihen, että kissat saattavat olla CBoV1:n kantajia.

**Tulos**

Täydellinen genomin sekvenssianalyysi koiran bocavirus 1:stä, joka on tunnistettu ensimmäistä kertaa kotikissoista.