**Esimerkki 1.3924**

Hiljattain osoitettiin, että aminopeptidaasi N (E.C. 3.4.11.2, CD13) säätelee toimintaa perifeeristen T-solujen mitogeenisen stimulaation aikana. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että APN:n mRNA:n puoliintumisaika pidentyi huomattavasti näissä soluissa, mikä johti APN:n transkriptiotason 2,7-kertaistumiseen. APN-transkriptin näennäinen puoliintumisaika tutkittiin RNA-synteesin inhibiittori-chase-menetelmällä käyttäen aktinomysiini D:tä. APN:n mRNA:n tasainen taso määritettiin myös kilpailevan promoottorin aktiivisuuden avulla. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että APN-geenin ilmentymistä kontrolloidaan promoottorivälitteisen säätelyn lisäksi posttranskriptiotasolla. © 1997 Federation of European Biochemical Societies.

**Tulos**

APN-(CD13):n aktivoitumisesta riippuvainen induktio T-soluissa kontrolloidaan eri geeniekspressiotasoilla.

**Esimerkki 1.3925**

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. J. Dairy Sci. 96 :981-992 http://dx. Viljelijöiden, jotka pyrkivät vähentämään ensikoiden poikimakautta (FCA), on ymmärrettävä, mitkä kasvatuksen hallintatekijät vaikuttavat FCA:han ja ensilaktatiiviseen maidontuotantoon (FLP). FCA:n alentaminen saattaa olla yhteydessä alhaisempaan FLP:hen. Tässä tutkimuksessa kuvataan karjan FCA:n, FLP:n ja useiden karjatason terveys- ja kasvatuksenhallintamuuttujien välistä yhteyttä ja kuvataan FCA:n ja FLP:n välistä yhteyttä lehmätasolla. Tutkimuksessa käytetään tietoja, jotka saatiin vuonna 2010 tehdystä kyselytutkimuksesta, johon osallistui 100 alankomaalaista maitotilaa ja jotka koskivat yleistä hoitoa, ternimaidon ja maidon ruokintaa, pitoa, puhtautta, terveydenhuoltoa, sairauksia ja jalostusta. Siinä käytettiin myös saatavilla olevia tietoja FCA:sta ja 305-d FLP:stä sekä lehmä- että karjatasolla. Karjan FCA:n ja FLP:n mediaanin sekä karjatason terveys- ja kasvatuksen hallintamuuttujien väliset yhteydet määritettiin monimuuttujaisen regressioanalyysin avulla. FCA:n mediaani oli yhteydessä ensimmäisen siemennyksen vähimmäisikään, hukkamaidon syöttämiseen ja ennen vieroitusta annetun maidon määrään. FLP:n mediaani oli yhteydessä FCA:n mediaaniin ja naudan hengitystieoireyhtymäviruksen rokotustilanteeseen. FCA:n ja FLP:n välinen yhteys (8 454 hiehon perusteella) analysoitiin yhden vaikutuksen lineaarisella sekamallilla, jossa riippuvainen muuttuja oli joko FCA tai suhteellinen FCA (määritelty hiehon FCA:n ja sen karjan, johon hieho kuului, FCA:n mediaanin erotuksena). Hiehot, joiden FCA oli 24 kuukautta, tuottivat keskimäärin 7 164 kg maitoa 305 d:tä kohti, ja 1 kuukautta aikaisemmin poikineet hiehot antoivat 143 kg vähemmän maitoa 305 d:tä kohti. Kun FCA ei poikennut karjan FCA:n mediaanista, hiehot tuottivat keskimäärin 7 272 kg maitoa 305 d:tä kohti. Karjan FCA:n mediaanista hiehot, jotka poikivat 1 kuukautta aikaisemmin, tuottivat 90 kg maitoa 305 d:tä kohti vähemmän, ja hiehot, jotka poikivat 1 kuukautta myöhemmin, tuottivat 86 kg maitoa 305 d:tä kohti enemmän. Tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa FLP selitetään suhteellisen FCA:n avulla. Siinä oletetaan, että samalla tilalla kasvatettujen hiehojen kehitys on samanlainen, koska niitä hoidetaan samalla tavalla. Samanlaista hoitoa kuvastaa karjan FCA:n mediaani, ja hiehon FCA:n poikkeama FCA:n mediaanista kuvastaa hiehon kehitystä suhteessa karjan keskiarvoon. Suhteellisen FCA:n käytön etuna oli se, että siinä otetaan huomioon tilojen väliset erot kasvatuksen hallinnassa. Se osoitti, että aikaisempi siemennys ilman, että hoitoa mukautetaan riittävän kehityksen varmistamiseksi, alentaa FLP:tä. Kasvatuskustannusten, FCA:n ja FLP:n välillä vallitsee taloudellinen optimi, minkä vuoksi nuorkarjan hoitoa koskevat päätökset olisi tehtävä huolellisesti.

**Tulos**

Ensimmäisen poikimisen ikä ja ensimmäisen lypsyn maidontuotanto alankomaalaisilla maitotiloilla

**Esimerkki 1.3926**

Kemoterapia; ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC); vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) Tiivistelmä Tavoitteenamme oli kuvata vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) vaikutusta kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden tilaan ja kemoterapiaan sekä tarkastella, miten SARS:n oireet ja merkit voidaan erottaa keuhkosyövästä ja sen hoitoon liittyvistä toksisuuksista. Tutkittiin prospektiivista tapaussarjaa, johon kuului 79 NSCLC-potilasta, jotka olivat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin ja jotka saivat kemoterapiaa Taipein veteraanien yleissairaalassa 1. huhtikuuta ja 15. heinäkuuta 2003 välisenä aikana. Tutkimuksessa kirjattiin, oliko suunniteltu kemoterapia viivästynyt, jätetty väliin tai kieltäydytty siitä. Kirjattiin ylös, oliko potilailla epäilty SARSia tai oliko heitä hoidettu SARSin vuoksi. Potilaat täyttivät kyselylomakkeet, jotka koskivat keuhkosyövän hoitoa ja riskiä saada SARS sairaalasta. Näistä potilaista viisi sijoitettiin eristysyksikköön SARS-infektion poissulkemiseksi tänä aikana, eikä yhdenkään potilaan todettu saaneen SARS-infektiota tutkimusten jälkeen. 373:sta suunnitellusta kemoterapiapistoksesta 79 potilaalle hoidon viivästyminen tapahtui vain 10 kertaa. Kolme potilasta kieltäytyi kemoterapian jatkamisesta, koska he pelkäsivät saavansa SARSin, jos he kävisivät sairaalassa. Viisikymmentäkahdeksan potilasta vastasi kyselylomakkeisiin. Kolmekymmentäseitsemän potilasta (63,8 %) pelkäsi sairaalassa käyntiä SARS-infektion aikana. Kaksikymmentäyksi potilasta (36,2 %) piti SARS-infektiota vakavampana ja kuolemaan johtavampana kuin keuhkosyöpää. Yhteenvetona voidaan todeta, että SARS on uusi tautikokonaisuus, joka on erittäin tarttuva. Sen kliiniset oireet ovat päällekkäisiä keuhkosyövän oireiden kanssa. Näin ollen näiden kahden sairauden välillä on tehtävä selvä ero, erityisesti niiden potilaiden osalta, jotka ovat aktiivisessa syövänvastaisessa hoidossa.

**Tulos**

Vaikean akuutin hengitystieoireyhtymän vaikutus keuhkosyövän kemoterapiapotilaiden tilaan ja oireiden korrelaatio

**Esimerkki 1.3927**

Phaseolus vulgaris "Cloud Bean" -kasvin kuivatuista siemenistä puhdistettiin sienilääkkeeksi peptidi, jolla on defensiinin kaltainen sekvenssi ja jonka molekyylimassa on 7,3 kDa. Eristysmenetelmään kuului anioninvaihtokromatografia DEAE-selluloosalla, affiniteettikromatografia Affi-gel-sinigeelillä, kationinvaihtokromatografia SP-sefaroosilla ja geelisuodatus nopealla proteiininestekromatografialla Superdex 75:llä. Vaikka antifungaalinen peptidi ei adsorboitunut DEAE-selluloosaan, se adsorboitui sekä Affi-gel-sinigeeliin että SP-Sepharoosiin. Sienilääkepeptidillä oli sienilääkeaktiivisuutta Mycosphaerella arachidicolaa vastaan IC 50 -arvolla 1,8 M. Se oli aktiivinen myös Fusarium oxysporumia vastaan IC 50 -arvolla 2,2 M. Sillä ei ollut estävää vaikutusta HIV-1:n käänteiseen transkriptaasiin, kun sitä testattiin 100 M:iin asti. Sienilääkepeptidi esti hiiren leukemiasolujen L1210:n ja lymfoomasolujen MBL2:n proliferaatiota IC 50 -arvoilla 10 M ja 40 M.

**Tulos**

Phaseolus vulgaris cv. 'Cloud Bean' -lajin sienilääkkeestä peräisin oleva sienilääkkeellinen defensiini.

**Esimerkki 1.3928**

Tavoitteet: Monilla influenssaa sairastavilla potilailla on useampi kuin yksi viruksen aiheuttaja, ja samanaikaisen tartunnan osuus on jopa 20 prosenttia. Hengitystievirusten kopatogeenien vaikutus influenssatautiin on epäselvä. Pyrimme selvittämään, muuttaako hengitystieviruksen ja pandemiallisen H1N1-viruksen yhteisinfektio kliinistä tautia. Menetelmät: Hengitystietnäytteistä, jotka otettiin 229 potilaalta, joilla oli H1N1-influenssa, ja 267 potilaalta, joilla ei ollut H1N1-influenssaa, seulottiin 13 kausiluonteisen hengitystieviruksen esiintyminen multiplex RT-PCR:llä. Tautien vakavuus rinnakkaisinfektoituneiden ja monoinfektoituneiden H1N1-potilaiden välillä kvantifioitiin käyttämällä standardoitua kliinisen vakavuuden asteikkoa. Influenssaviruksen viruskuorma laskettiin kvantitatiivisella RT-PCR:llä. Tulokset: Kolmekymmentä (13,1 %) influenssanäytettä oli positiivisia 31 viruksen kopatogeenin esiintymisen suhteen. Merkittävimmät kopatogeenit olivat rinovirus (61,3 %) ja koronavirukset (16,1 %). Sekä monoinfektio- että koinfektioryhmien kliinisen vakavuuden mediaani oli 1. Rhinoviruksen kanssa yhteisinfektoituneilla potilailla kliinisen vakavuuden aste oli yleensä alhaisempi (mediaani 0), kun taas muiden kuin rinovirusten aiheuttamien yhteisinfektioiden kliinisen vakavuuden aste oli huomattavasti korkeampi (mediaani 2). H1N1-viruskuormituksessa ei havaittu eroa koinfektoituneiden ja monoinfektoituneiden ryhmien välillä. Päätelmät: Hengitystievirukset infektoivat yhdessä influenssatautia sairastavia potilaita. Rhinoviruksen kanssa yhteisinfektoituneilla potilailla tauti oli lievempi, kun taas muiden kuin rinovirusten yhteisinfektiot liittyivät huomattavasti vakavampaan taudin vakavuuteen ilman, että influenssavirustitteri muuttui.

**Tulos**

Hengitystievirusten samanaikaisen tartunnan määrä ja vaikutus pandemiaan (H1N1) liittyvään influenssatautiin \*

**Esimerkki 1.3929**

Tavoite: (ICAM-1), mutta ei interleukiini-21:n (IL-21) ja interleukiini-23:n (IL-23) roolista puutiaisaivotulehduksessa (TBE) ja neuroborrelioosissa (NB). Oletamme, että nämä kaksi interleukiinia voivat osallistua TBE:n ja NB:n varhaisvaiheeseen. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata ICAM-1:n, IL-21:n ja IL-23:n seerumin ja aivo-selkäydinnesteen (CSF) pitoisuuksia TBE- ja NB-potilailta ennen hoitoa ja arvioida niiden käyttökelpoisuutta TBE:n ja NB:n tulehdusprosessin diagnosoinnissa ja seurannassa. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin mukaan 43 potilasta, jotka olivat sairaalahoidossa. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään: TBE, NB ja CG. Kaikilta potilailta otettiin ennen hoitoa veri- ja aivoselkäydinnäytteet. IL-21:n, IL-23:n ja sICAM-1:n pitoisuuksien mittaamiseen käytettiin ELISA-pakkauksia (DRG Instruments, Saksa). Tulokset: Merkittäviä eroja sICAM-1:n pitoisuuksien välillä TBE/CG ja NB/CG havaittiin ainoastaan CSF:ssä. NB:ssä CSF:n IL-21-pitoisuudet olivat alhaisemmat kuin TBE:ssä. TBE:ssä havaittiin vahva negatiivinen korrelaatio IL-21:n ja IL-23:n CSF-pitoisuuksien ja CSF:n monosyyttien määrän välillä. Negatiivinen korrelaatio havaittiin myös CSF:n IL-21:n ja neutrofiilien määrän välillä. Seerumin IL-23 korreloi positiivisesti seerumin leukosyyttien ja verihiutaleiden määrän kanssa. NB:ssä havaittiin vahva positiivinen korrelaatio seerumin IL-21:n ja verihiutaleiden määrän välillä sekä negatiivinen korrelaatio seerumin ja CSF:n IL-21:n ja pleosytoosin välillä. Päätelmät: Lisääntynyt sICAM-1-pitoisuus TBE:ssä ja NB:ssä voi olla osoitus aivo-veri-esteen häiriöistä näiden sairauksien varhaisvaiheessa. IL-21:llä ja IL-23:lla ei näytä olevan merkittävää roolia TBE:n ja NB:n varhaisvaiheen patogeneesissä.

**Tulos**

Sytokiini

**Esimerkki 1.3930**

TRIM-motiivia (tripartite motif) sisältävillä proteiineilla on yleensä tärkeä säätelytehtävä useiden biologisten prosessien aikana. TRIM8:n on osoitettu olevan RING-domeenin sisältävä E3-ubikitiiniligaasi, jolla on kriittinen rooli tulehduksessa ja syövässä. Tässä tutkimuksessa kloonattiin TRIM8-homologi Epinephelus coioides -lajista (EcTRIM8) ja tutkittiin sen vaikutuksia kalavirusreplikaatioon. Täyspitkä EcTRIM8-cDNA koodasi 568 aminohapon polypeptidiä, joka oli 92-prosenttisesti identtinen ison keltakrokotiilin (Larimichthys crocea) TRIM8-homologin kanssa. Sekvenssikohdistusanalyysi osoitti, että EcTRIM8 sisälsi konservoituja RING-sormi-, B-box- ja coiled-coil-domeeneja. Ekspressiomallien analyysi osoitti, että EcTRIM8 oli vallitsevana munuaisissa, kiduksissa, evissä, maksassa, pernassa ja aivoissa. Kun EcTRIM8:n transkripti lisääntyi merkittävästi injektion alkuvaiheessa sen jälkeen, kun se oli haastettu Singaporen särkikalojen iridoviruksella (SGIV) tai polyinosiinipolysytidyylihapolla (poly I:C). Fluoresenssimikroskopiassa havaitsimme EcTRIM8:n erilaisia jakautumistapoja särkikalojen pernan (GS) soluissa, mukaan lukien pistemäinen fluoresenssi, joka sijaitsi tasaisesti koko sytoplasmassa, ja kirkkaat aggregaatit. EcTRIM8:n ektooppinen ilmentyminen in vitro esti merkittävästi SGIV:n ja punatäpläisen särkikalojen hermosolujen nekroosiviruksen (RGNNV) replikaatiota, mistä osoituksena oli sytopaattisen vaikutuksen (CPE) vakavuuden selvä väheneminen ja viruksen geenien transkription ja proteiinisynteesin merkittävä väheneminen. Lisäksi EcTRIM8 sääteli eri tavoin proinflammatoristen tekijöiden ja interferoniin liittyvien immuunitekijöiden transkriptiota SGIV- tai RGNNV-infektion aikana. Lisäksi EcTRIM8:n yliekspressio lisäsi merkittävästi interferonin säätelytekijä 3:n (IRF3) ja IRF7:n transkriptiota ja lisäsi IRF3:n tai IRF7:n indusoimaa interferonistimuloidun vaste-elementin (ISRE) promoottoriaktiivisuutta. Yhdessä tuloksemme osoittivat ensimmäistä kertaa, että kalojen TRIM8 voisi harjoittaa virusten vastaista toimintaa säätelemällä proinflammatoristen sytokiinien ja interferoniin liittyvien transkriptiotekijöiden ilmentymistä vasteena kalaviruksille.

**Tulos**

Kalan TRIM8:lla on viruksenvastaisia tehtäviä proinflammatoristen tekijöiden ja interferonisignaalin säätelyn kautta.

**Esimerkki 1.3931**

Seitsemän kuukauden ikäinen rokottamaton lyhytkarvainen kotikissa esiteltiin, koska hänellä oli ollut ruokahaluttomuutta ja hypersalivaatiota. Kliinisessä tutkimuksessa todettiin kuumetta, ientulehdusta ja suun haavaumia. Ensimmäisessä verinäytteessä todettiin vakava leukopenia ja neutropenia sekä kissan panleukopenia-viruksen (FPV) titteri 1:640; toinen titteri 10 päivää myöhemmin oli 1:2560. Kissan kalikivirus (FCV) -titteri oli 1:320, ja ensimmäiset kliiniset oireet ja laboratoriotulokset johtuivat FPV:n ja FCV:n yhteisinfektiosta. Kissaa hoidettiin interferoni-omegalla. Kymmenen päivää myöhemmin otetussa verinäytteessä todettiin vakava trombosytoosi 3 448 × 10 9 /l (viitealue 200-500 × 10 9 /l), joka vahvistettiin verikokeella. Trombosyyttien määrä päivänä 35 oli 4 990×10 9 /L. Luuydintutkimusta ei tehty. Äärimmäisen trombosytoosin kaksi erotusdiagnoosia ovat reaktiivinen trombosytoosi tai essentiaalinen trombosytemia (ET). ET on heminen neoplasia, joka aiheuttaa vaikean ja pysyvän trombosytoosin, ja se on poissulkeva diagnoosi. Reaktiivinen trombosytoosi on yleensä lievästä keskivaikeaan ja lyhytaikaisempi kuin tässä kuvattu, mutta liiallinen vaste on voinut johtua infektiosta. Muiden tekijöiden, kuten alkuperäisen trombosytopenian, iän ja interferonihoidon vaikutus ei ole selvä, mutta sitä voidaan spekuloida. Vaikka tämän tapauksen tarkka patofysiologia on edelleen epäselvä, kissoilla ei ole raportoitu näin suuria, pysyviä trombosyyttimääriä ilman kasvainprosessia. Seitsemän kuukauden ikäinen, urosmainen, kastroitu lyhytkarvainen kotikissa esitti eläinlääkärille valituksen, jossa hänellä oli ruokahaluttomuutta ja huojuvaa kävelyä. Kissa sai käydä ulkona, ja se oli rokottamaton. Kissa asui samassa taloudessa naaraspentueen kanssa, joka oli saanut vain perusrokotuksen ensimmäisen osan kolme kuukautta aiemmin. Kissaa tutkittaessa sen todettiin olevan pyreksinen (lämpötila 41 °C), ja suuontelon tutkimuksessa todettiin haavainen gingivostomatiitti. Eläinlääkäri tunnisti kävelyn poikkeavuuden takaraajojen ataksia. Verinäyte otettiin ja lähetettiin InVitro Diagnostic Laboratoryyn. Hematologinen tutkimus tehtiin (CELL-DYN. 3500 with Veterinary Package Software, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA), ja siinä todettiin vakava leukopenia (WBC 1,0×10 9 /l, vertailuväli 6,0-15,0×10 9 /l).

**Tulos**

Äärimmäinen trombosytoosi nuorella kissalla

**Esimerkki 1.3932**

Tässä katsauksessa esitetään kokonaisvaltainen skenaario tärkeimmistä näkökohdista, jotka liittyvät luonnollisista lähteistä saatavien käyttökelpoisten lääkkeiden kehittämiseen, sekä viimeaikaisista edistysaskelista mikrobilääkkeinä käytettävien peptidien biosynteesissä ja rakennesuunnittelussa. Infektiolääkkeillä on ollut keskeinen asema nykymaailmassa, ja ne ovat osaltaan vähentäneet merkittävästi tartuntatautien aiheuttamaa kuolleisuutta maailmanlaajuisesti. Antimikrobiset peptidit (AMP:t) ovat limakalvopintojen synnynnäisen immuunijärjestelmän monitoimisia vaikuttajia, ja niillä on antimikrobista aktiivisuutta useita patogeenisiä viruksia, bakteereja ja sieniä vastaan. Uusien antibakteeristen lääkkeiden löytäminen ja kehittäminen on kuitenkin ratkaisevan tärkeää antibioottiresistenssin kehittymisen aiheuttaman suuren haasteen voittamiseksi. Tässä katsauksessa hahmotellaan viimeaikaisia edistysaskeleita sellaisten uusien AMP-lääkkeiden kehittämisessä, joilla on parannettu mikrobilääkkeiden antimikrobisia vaikutuksia ja jotka on saatu aikaan ominaisella rakennesuunnittelulla. Lisäksi kuvaamme viimeaikaista edistystä joidenkin peptidien biosynteesiä estäneiden suurimpien rajoitusten voittamisessa.

**Tulos**

Seuraavan sukupolven antimikrobiset peptidit (AMP:t) molekyyliterapeuttisina välineinä sosiaalisesti ja taloudellisesti merkittävien sairauksien hoidossa.

**Esimerkki 1.3933**

Viruksen kvasilajien kehittyminen voi vaikuttaa viruksen patogeneesiin ja vasteeseen viruslääkehoitoihin. Tartunnan saaneiden organismien mutaatiopilvet edustavat ensimmäistä vaihetta RNA-virusten, kuten suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV), joka on tärkeä eläinpatogeeni, geneettisessä ja antigeenisessä monimuotoistumisessa. Suu- ja sorkkatautiviruksen antigeenivariantit on klassisesti diagnosoitu immunologisilla tai RT-PCR-pohjaisilla menetelmillä. DNA-mikrosirut ovat yhä käyttökelpoisempia geeniekspression ja yhden nukleotidin polymorfismien (SNP) analysoinnissa. Äskettäin kuvattiin FMDV-mikrosarja, jolla voidaan havaita samanaikaisesti seitsemän FMDV-serotyyppiä. Nämä tulokset kannustavat kehittämään uusia oligonukleotidimikrosiruja, joilla voidaan tutkia suu- ja sorkkatautiviruksen hienojakoista geneettistä ja antigeenistä koostumusta diagnosointia ja rokotteiden suunnittelua varten sekä saada tietoa tämän taudinaiheuttajan molekyyliepidemiologiasta. FMDV-mikrosarja suunniteltiin ja optimoitiin havaitsemaan SNP:t viruksen tärkeimmässä antigeenikohdassa. FMDV:n C-S8c1:n antigeenistä paikkaa A koodaavan genomialueen pistemutaatioiden seulonta onnistui. Mutantin hybridisaatiokuvio sisältää spesifisiä positiivisia ja negatiivisia signaaleja sekä ristiinhybridisaatiosignaaleja, joiden intensiteetti vaihtelee kunkin koetin-kohdeparin termodynaamisen vakauden mukaan. Lisäksi hybridisaatiosignaalien arvioimiseksi kehitettiin array-bioinformatiikan luokittelumenetelmä. Tämä tilastollinen analyysi osoittaa, että menettely mahdollistaa erittäin tarkan luokittelun muunnosgenomia kohti. Kehitettiin erityinen mikrosarray-alustaan perustuva lähestymistapa, jonka tarkoituksena on erottaa pistemutaatiot tärkeässä antigeenisyyden ja isäntäsolun trooppisuuden määräävässä tekijässä, nimittäin kapsidiproteiini VP1:n G-H-silmukassa. Menetelmä on yleisesti sovellettavissa useita oligonukleotidikoettimia käyttävien mikrosirupohjaisten diagnostisten menetelmien spesifisyyden ja erottelukyvyn testaamiseen.

**Tulos**

BMC Genomics Suu- ja sorkkatautiviruksen antigeenivarianttien tunnistaminen mikrosirupohjaisesti: bioinformatiikan laadunarviointi.

**Esimerkki 1.3934**

Terveydenhuoltoviranomaiset ovat viime vuosina kiinnittäneet yhä enemmän huomiota uusiin ja uudelleen ilmeneviin infektioihin sekä bioterrorismin riskiin, koska jotkin niistä voivat aiheuttaa epidemioita, mikä tekee niistä todellisen kansanterveyshaasteen. Näitä erittäin tarttuvia tauteja esiintyy Euroopassa yhä useammin, ja huolimatta monista aloitteista, joita on tehty niiden torjumiseksi, monet ongelmat ovat edelleen ratkaisematta, ja koordinoituja toimia tartuntatautien torjumiseksi on toteutettava. Koordinoimattomat toimenpiteet johtaisivat vain osittaiseen ja huonoon vastaukseen näihin uusiin uhkiin, mutta verkostoituminen on arvokas lähestymistapa näihin tauteihin: (i) varmistaa nopea ja tehokas reagointi, ii) edistää täydentävyyttä ja estää päällekkäisyyksiä, iii) edistää kansainvälistä yhteistyötä, kokemusten, hyvien käytäntöjen ja pöytäkirjojen vaihtoa ja iv) tukea Euroopan yhteisön vähemmän valmistautuneita maita.

**Tulos**

Korkean tarttuvuusasteen tautien uhkaan vastaaminen Euroopassa: verkostoitumisen tarpeellisuus

**Esimerkki 1.3935**

Tausta ja tavoite: Lintujen koronaviruksella on monenlaisia isäntiä kanoista ja kalkkunoista luonnonvaraisiin lintuihin. Tämä virus aiheuttaa taloudellisesti ja mahdollisesti myös ympäristön kannalta merkittäviä tappioita siipikarjateollisuudelle. Sen vuoksi lintujen koronaviruksen tutkiminen eri lintulajeissa on tarpeen. Eclectus-papukaija (Eclectus roratus) on Indonesiassa ja Pohjois-Australiassa endeeminen lintu, jota pidetään usein lemmikkeinä. Tällä hetkellä lintujen koronavirusinfektioista on vain vähän tietoa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää Indonesiassa eleklektuspapukaijoista eristetyn lintujen koronaviruksen esiintyminen ja luonnehtia sitä. Kloakaalipyyhkäisynäytteet otettiin 10 terveeltä Eclectus-papukaijalta (E. roratus). Kukin isolaatti lisättiin spesifisiin patogeenivapaisiin kananmuniin. Lintujen koronaviruksen esiintyminen määritettiin käyttämällä kolmea alukesarjaa, jotka kohdistuivat lintujen koronaviruksen 3' untranslatoituun alueeseen (3'-UTR) (UTR41+/11-), tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen N-geeniin (IBVN+/-) ja IBV:n S1-geeniin (XCE2+/XCE2-). Positiivisena kontrollina käytettiin tarttuvan keuhkoputkentulehduksen rokotekantaa H120. Tuloksena saadut positiiviset kaistat sekvensoitiin S1-geenin osalta. Tulokset: Yksikään isolaateista ei ollut positiivinen 3'-UTR:n suhteen, neljä isolaattia oli positiivinen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen N-geenin suhteen ja kaksi isolaattia oli positiivinen IBV:n S1-geenin suhteen. Kuitenkin vain yhdestä isolaatista (papukaija/Indonesia/BX9/16) sekvensoitiin S1-geenin osa alukkeilla XCE2+/XCE2-. Tämän isolaatin osittainen nukleotidisekvenssi osoitti 100-prosenttista homologiaa IBV GI-13 -linjan kanssa, erityisesti israelilaisen 4/91-variantin 1 kenttäisolaatin ja 4/91-rokotteen kanssa S1-geenin hypervariaabelin alueen 3 kohdalla. IB:n kaltainen lintujen koronavirus eristettiin terveistä Eclectus-papukaijoista. Tuloksemme osoittavat, että IBV:llä on laaja valikoima isäntiä, mikä vaatii ymmärtämään paremmin tämän viruksen lajien välistä yhteyttä.

**Tulos**

Lintujen koronaviruksen eristäminen ja karakterisointi terveistä Eclectus-papukaijoista (Eclectus roratus) Indonesiasta.

**Esimerkki 1.3936**

Korkean affiniteetin antigeenispesifisillä T-soluilla on kriittinen rooli suojaavassa immuunivasteessa. Epitopin vahvistaminen voi saada aikaan voimakkaampia T-soluvasteet ja johtaa myöhemmin vahvempaan muistipooliin; tällaisen vahvistamisen molekulaarinen perusta on kuitenkin epäselvä. Käytimme konsensuspeptidiä sitovaa peptidisidosmotiivia suurimman histokompatibiliteettikompleksin molekyylin H-2K b:n molekyyliin suunnitellaksemme hiiren hepatiittivirusspesifisen S598-determinantin heterokliinisen version. Osoitamme, että yhden aminohapon vaihto sekundaarisessa ankkurijäämässä (Q:sta Y:ksi asemassa 3) lisäsi suunnitellun determinantin vakautta kompleksissa H-2K b:n kanssa. Tämän lisääntyneen vakauden rakenteellinen perusta liittyi pMHC:n konformaation paikallisiin muutoksiin, jotka johtuivat Q:n vaihtumisesta Y:ksi. Tätä muunneltua determinanttia koodaavat rekombinantti-virukset käynnistivät CTL-vasteet, jotka reagoivat myös villityyppiseen epitooppiin huomattavasti suuremmalla toiminnallisella aviditeetilla, ja ne suojasivat toisen CTL-determinantin kohdalla mutatoituneen viruksen valikoitumiselta ja siitä johtuvalta taudin etenemiseltä pysyvästi tartunnan saaneissa hiirissä. Yhdessä havaintomme tarjoavat perustan muunnetun determinantin tehostetulle immunogeenisyydelle, joka toimii mallina ohjaamaan sellaisten heterokliinisten T-solujen determinanttien kehittämistä, joita voidaan käyttää CTL-tapausten estämisessä kroonisissa virusinfektioissa ja kasvainten immuniteetissa.

**Tulos**

Sytotoksisten T-solujen pakenemisen estäminen käyttämällä heterokliinistä subdominoivaa virusperäistä T-solun determinanttia.

**Esimerkki 1.3937**

Proteiinien translaation jälkeinen muokkaus on tärkeä strategia solun proteomin säätelyssä, joka on riippumaton uusien geenien ilmentymisen tarpeesta. Ubikitiini ja ubikitiinin kaltaiset modifioijat säätelevät proteiinien tasoja, signaalireittejä, vesikkeliliikennettä ja monia muita soluprosesseja kovalenttisen konjugaationsa kautta proteiineihin. Interferonin stimuloima geeni 15 (ISG15) on tyypin I interferonin indusoima ubikitiinin kaltainen modifioija. Sen lisäksi, että ISG15 konjugoituu mahdollisesti satoihin kohdeproteiineihin, sitä esiintyy konjugoimattomassa muodossa sekä solun sisällä että interferonin stimuloimista soluista solunulkoiseen ympäristöön. Koska ISG15 ilmentyy voimakkaasti tyypin I interferonistimulaation jälkeen ja koska se kohdistuu laajaan joukkoon proteiineja, se on herättänyt paljon huomiota mahdollisena immuunivasteen säätelijänä, ja sen on osoitettu välittävän suojaa useissa eri virusinfektiomalleissa. Seuraavassa tarkastelemme ISG15:n nykytilaa, viruksia, joita vastaan ISG15 välittää suojaa, ja mekanismeja, joilla ISG15 harjoittaa virusten vastaista toimintaa.

**Tulos**

ISG15:n antiviraalinen toiminta

**Esimerkki 1.3938**

Osoitamme, että malliantigeeni, ovalbumiini (OVA), voidaan konjugoida kemiallisesti pienen lämpösokkiproteiinihäkkiin (sHsp), jolla on rakenteellisia yhtäläisyyksiä viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) kanssa. OVA-sHsp-konjugaation tehokkuus riippui käytetyn pienen molekyylilinkkerin stoikiometriasta ja pituudesta sekä kiinnittymispaikasta sHsp-häkissä. Kun konjugoitua OVA-sHsp:tä annettiin intranasaalisesti naiiveille hiirille, syntynyt immuunivaste OVA:lle nopeutui ja voimistui, ja OVA-spesifiset IgG1-vasteet ilmenivät 5 päivän kuluessa yksittäisestä immunisoivasta annoksesta, mikä osoittaa sen hyödyllisyyden rokotteen kehittämisessä. Jos eläimiä esikäsiteltiin erilaisella VLP:llä, P22:lla (ei-replikatiivinen bakteriofagi-kapsidi), ennen OVA-sHsp-konjugaatti-immunisointia, OVA-spesifiset IgG1-vasteet ilmenivät jo 4 päivän kuluttua konjugaatin kerta-immunisointiannoksesta OVA-naivilla hiirillä. Lisäksi P22:lla esikäsitellyt hiiret tuottivat korkean titterin limakalvon IgA:ta ja isotyyppikytkentäistä OVA-spesifistä seerumin IgG:tä. Samoin sHsp-esikäsittely lisäsi keuhkojen itukeskusten B-solujen ja T-follikulaaristen auttajasolujen kertymistä ja lisäsi polymeeristen Ig-reseptorien ilmentymistä, mikä valmisti keuhkot myöhempiä IgG- ja IgA-vasteita varten influenssaviruksen aiheuttamaan haasteeseen. Näin ollen sHsp-nanopartikkelit saivat aikaan nopeat ja voimakkaat vasta-ainevasteet, ja nämä kiihtyneet vasteet voidaan samalla tavoin saada aikaan sHsp:hen kemiallisesti konjugoidulla antigeenillä. Hiirten esikäsittely P22:lla kiihdytti entisestään vasta-ainevasteen alkamista OVA-sHsp:lle, mikä osoittaa, että antigeenien konjugoiminen VLP:iin on käyttökelpoista keuhkoaltistusta edeltävässä tai mahdollisesti sen jälkeisessä keuhkoprofylaksiassa, ja kaikki tämä ilman adjuvanttien tarvetta.

**Tulos**

Viruksen kaltaisten hiukkasten rokotealusta saa aikaan kohonneen ja nopeutetun paikallisen vasta-ainetuotannon keuhkojen limakalvolla kerta-annoksen jälkeen NIH Public Access Author Manuscript -käsikirjoitus

**Esimerkki 1.3939**

Zoonoosit ovat merkittävin uusien tartuntatautien aiheuttaja. Tuoreessa artikkelissa R. S. Shabman ym. (mSphere 1[1]:e00070-15, 2016, 10.1128) raportoivat uuden gammaherpesviruksen tunnistamisesta mikrobatti Myotis velifer incautus -lajin solulinjasta. Tämä on ensimmäinen raportti lepakoista peräisin olevasta replikoituvasta, tarttuvasta gammaherpesviruksesta. Uusi virus on nimeltään lepakon gammaherpesvirus 8 (BGHV8), joka tunnetaan myös nimellä Myotis gammaherpesvirus 8, ja se pystyy infektoimaan useita solulinjoja, myös ihmisperäisiä. Seuraavan sukupolven sekvensointitekniikan avulla kirjoittajat rakensivat BGHV8:n täyspitkän annotoidun genomikartan. BGHV8:n useiden geenien fylogeneettinen analyysi osoitti samankaltaisuutta useiden nisäkkäiden gammaherpesvirusten, kuten Kaposin sarkoomaan liittyvän herpesviruksen (KSHV) kanssa. Viittaus Host KM, Damania B. 2016. Uuden lepakon gammaherpesviruksen löytyminen. mSphere 1(1):e00016-16.

**Tulos**

Uuden lepakon gammaherpesviruksen löytyminen

**Esimerkki 1.3940**

Maailma odottaa huolestuneena ennustettua H5N1-(lintu-)influenssapandemiaa, sillä yhä useammat maat Aasiassa, Euroopassa ja Afrikassa raportoivat influenssatapauksista muuttolinnuissa. Kaikki ei kuitenkaan ole "epätoivoista". Antiviraalisten lääkkeiden kohdennettu ja hallittu antaminen, yksin tai yhdistelmänä, kontakteille ja tautitapauksille yhdessä hyväksi havaittujen kansanterveystoimenpiteiden kanssa hidastanee tartunnan leviämistä ja antaa aikaa rokotteiden kehittämiselle, mikä estää vuoden 1918 kaltaisen maailmanlaajuisen pandemian.

**Tulos**

Influenssa on nyt ehkäistävissä oleva sairaus

**Esimerkki 1.3941**

Tiivistelmä： Vuonna 2012 FHV-1:n kaltainen virus eristettiin tiikeristä, jolla oli kliinisiä oireita, kuten sialorrea, aivastelu ja märkivä nuha. Eristys suoritettiin FK81-solulinjalla, ja virus tunnistettiin PCR:llä, transmissioelektronimikroskopialla (TEM) ja osittaisen tymidiinikinaasi- (TK) ja glykoproteiini B (gB) -geenien fylogeneettisellä analyysillä. Tiikerin henkitorvesta monistettiin PCR/RT-PCR-menetelmällä yhteensä 253 bp TK-geenistä ja 566 bp gB-geenistä. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että isolaatti kuului samaan klusteriin muiden GenBankista saatujen FHV-1-kantojen kanssa. Tiikeristä otetuilla näytteillä inokuloitujen FK81-solujen kasvatusnesteissä havaittiin herpeksen kaltaisia viruksia, joiden kuori oli halkaisijaltaan noin 200 nm. FHV-1-infektio vahvistettiin eläinkokeella kissamallissa. Virukset 2014, 6 Löydöksemme laajentaa FHV-1:n isäntäaluetta, ja sillä on vaikutuksia FHV-1-infektioon ja Etelä-Kiinan tiikerin suojeluun.

**Tulos**

Tyypin 1 kissan herpesviruksen eristäminen ja tunnistaminen Etelä-Kiinan tiikeristä Kiinassa.

**Esimerkki 1.3942**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on uusi zoonoosipatogeeni. Vuonna 2012 Saudi-Arabiassa MERS-CoV:n aiheuttama tartuntatauti levisi yli 1600 potilaaseen 26 maassa ja johti yli 600 kuolemaan. Ilman matkahistoriaa vain harvat kliiniset ja radiologiset piirteet voivat luotettavasti erottaa MERS:n SARS:sta. Todellisuudessa MERS-virus on kuitenkin SARSiin verrattuna epämääräisemmän epidemiologian, vakavampien oireiden ja korkeamman kuolleisuusasteen omaava. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista havainnoista MERS-CoV:n alalla, erityisesti sen molekyylivirologiasta, lajien välisistä mekanismeista, kliinisistä piirteistä, viruslääkehoidoista ja tämän taudin jatkotutkimuksista. Koska kyseessä on vastikään ilmaantunut virus, moniin kysymyksiin ei ole vielä saatu täydellistä vastausta, mukaan lukien tarkka siirtoketjun tapa, maantieteellinen levinneisyys ja eläinten alkuperä. Lisäksi on käynnistettävä uusi protokolla, jonka avulla voidaan nopeasti arvioida todistamattomien viruslääkkeiden ja rokotteiden vaikutuksia, jotta uusien lääkkeiden kliinistä käyttöä voidaan nopeuttaa.

**Tulos**

SARSista MERSiin: todisteita ja spekulaatioita

**Esimerkki 1.3943**

Taustaa: Positiiviset piirteet, kuten elämäntyytyväisyys, optimismi ja keskeinen itsearviointi (CSE), ovat saaneet yhä enemmän huomiota tutkijoilta ja ammattilaisilta. Niiden välinen kolmenvälinen suhde on kuitenkin edelleen epäselvä. Tavoite: Tässä tutkimuksessa tarkastellaan dispositionaalisen optimismin vaikutusta elämäntyytyväisyyteen ja todennetaan ensisijaisesti CSE: n välittäjärooli. Menetelmät: Kuusisataa kolmekymmentä korkeakouluopiskelijaa kahdesta yleisestä yliopistosta täytti kyselylomakepaketin, joka sisälsi elämänsuuntautuneisuustestin tarkistetun (LOT-R), keskeiset itsearvioinnit ja tyytyväisyys elämään -asteikon. LOT-R:n ulottuvuuden arvioimiseksi tehtiin konfirmatorinen tekijäanalyysi (CFA). Rakenneyhtälömallinnuksessa käytettiin Bootstrap-menetelmää välitysvaikutuksen analysoimiseksi. Tulokset: Tulokset osoittivat, että dispositionaalinen optimismi ja keskeiset itsearvioinnit korreloivat merkittävästi elämäntyytyväisyyden kanssa. CFA tunnisti dispositionaalisen optimismin kaksiulotteisen rakenteen. SEM osoitti, että keskeiset itsearvioinnit välittivät osittain dispositionaalisen optimismin vaikutusta elämäntyytyväisyyteen. Lopullinen malli paljasti myös merkittävät polut optimismista ja pessimismistä elämäntyytyväisyyteen keskeisten itsearviointien kautta. Tulokset laajensivat aiempia tutkimuksia ja valaisivat sitä, miten dispositionaalinen optimismi vaikuttaa elämäntyytyväisyyteen. Tämä tutkimus tarjoaa arvokasta näyttöä siitä, miten ihmisten elämäntyytyväisyyttä voidaan edistää positiivisessa psykologiassa. Jatkotutkimuksessa voidaan tutkia täysin niiden välistä suhdetta monikulttuurisissa seurantatutkimuksissa.

**Tulos**

Keskeiset itsearvostukset välittävät dispositionaalisen optimismin ja elämäntyytyväisyyden välisiä yhteyksiä.

**Esimerkki 1.3944**

Vasta-aineet ovat tärkeä osa isännän immuunivastetta viruspatogeeneja vastaan. Ainutlaatuisen kypsymisprosessinsa ansiosta vasta-aineet voivat kehittyä erittäin spesifisiksi virusantigeeneille. Lääkärit ja tutkijat ovat tukeutuneet tällaiseen korkeaan spesifisyyteen pyrkiessään ymmärtämään isännän ja viruksen välistä vuorovaikutusta ja viruspatogeneesin mekanismeja sekä löytääkseen mahdollisia parannuskeinoja virusinfektioihin ja -sairauksiin. Viimeisten 20 vuoden aikana on kehitetty yli 60 rekombinanttista monoklonaalista vasta-ainetta, ja monoklonaalisia vasta-aineita pidetään nykyään käyttökelpoisena hoitomuotona tartuntatautien kohteissa, mukaan luettuina äskettäin ilmaantuneet viruspatogeenit, kuten Ebola, jotka aiheuttavat suurta huolta kansanterveydelle, sekä jo pitkään tunnetut patogeenit, kuten ihmisen sytomegalovirus. Tässä esitetään yhteenveto viimeaikaisista edistysaskelista kliiniseen arviointiin soveltuvien monoklonaalisten vasta-aineiden tunnistamisessa ja karakterisoinnissa sekä katsaus joihinkin kehitystyön alla oleviin lupaaviin ehdokkaisiin.

**Tulos**

Virusinfektioiden ehkäisyyn ja hoitoon käytettävät vasta-ainehoidot

**Esimerkki 1.3945**

Taustaa: Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on yksi sikatalouden tärkeimmistä taudinaiheuttajista, ja se aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita. Tehokkaita viruslääkkeitä sitä vastaan ei ole kaupallisesti saatavilla. Raportoimme hiljattain, että Actinobacillus pleuropneumoniae -bakteerin, sian pleuropneumonian aiheuttajan, viljelmän supernatantilla on in vitro antiviraalista aktiivisuutta PRRSV:tä vastaan SJPL-soluissa. Tämän tutkimuksen tavoitteet olivat i) tunnistaa A. pleuropneumoniae -bakteerin antiviraalisen aktiivisuuden taustalla oleva mekanismi ja ii) luonnehtia bakteeriviljelyssä olevan supernatantin aktiivisia molekyylejä. Menetelmät: Vasta-aineiden mikroarray-analyysia käytettiin A. pleuropneumoniaen supernatantin muokkaamien solureittien osoittamiseksi. Tämän jälkeen käytettiin virtaussytometria-analyysiä ja solusyklin estäjiä vasta-aineita sisältävien mikrosirujen tietojen vahvistamiseksi ja niiden yhdistämiseksi A. pleuropneumoniae -ylimäärän antiviraaliseen aktiivisuuteen. Lopuksi A. pleuropneumoniae -ylijäämäaineen karakterisointi saavutettiin osittain massaspektrometrian avulla. Tulokset: Vasta-aineiden mikrosirujen avulla havaitsimme muutoksia G2/M-vaiheen solusyklin säätelyreitillä, kun SJPL-soluja käsiteltiin A. pleuropneumoniae -viljelmän supernatantilla. Nämä modulaatiot vahvistettiin solusyklin pysähtymisellä G2/M-vaiheessa, kun soluja käsiteltiin A. pleuropneumoniae -viljelmän supernatantilla. Lisäksi kaksi G2/M-vaiheen solusyklin estäjää osoittivat kykenevänsä estämään PRRSV-infektiota, mikä osoittaa PRRSV-infektion mahdollisen keskeisen roolin. Lopuksi massaspektrometrialla tunnistettiin kaksi molekyyliä (m/z 515,2 ja m/z 663,6), joita esiintyi ainoastaan viljelmän supernatantissa. Päätelmät: Osoitimme ensimmäistä kertaa, että A. pleuropneumoniae kykenee häiritsemään SJPL-solusykliä, mikä johtaa PRRSV:tä estävään vaikutukseen. Lisäksi viljelmän supernatantista tunnistettiin kaksi putatiivista molekyyliä. Tämä tutkimus korosti solusyklin merkitystä PRRSV:lle ja mahdollistaa uusien ennaltaehkäisevien tai terapeuttisten lähestymistapojen kehittämisen PRRSV:tä vastaan.

**Tulos**

Actinobacillus pleuropneumoniae aiheuttaa SJPL-solusyklin pysähtymisen G2/M-vaiheessa ja estää sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen replikaation.

**Esimerkki 1.3946**

Taustaa: Tämä on vaikuttanut osaltaan siihen, että globaalissa terveydenhuollossa on vallalla terveyden turvallistamiseen ja pandemiavalmiuteen liittyviä kertomuksia, jotka edellyttävät terveydenhuolto-, eläinlääkintä- ja ympäristöalan yhteistyön lisäämistä jatkuvasti kehittyvässä One Health -liikkeessä. Kymmenen vuotta myöhemmin One Health -liikkeen kannattajiin kohdistuu yhä enemmän paineita muuttaa lähestymistapa teoriasta toiminnaksi. Menetelmät/pääasialliset tulokset: Kvalitatiivista tapaustutkimusmenetelmää käytettiin tarkasteltaessa kansainvälisen One Health -vuoropuhelun ja sen käytännön toteuttamisen välisiä suhteita afrikkalaisessa terveyspoliittisessa kontekstissa. Nigeriassa, Tansaniassa ja Ugandassa toimivien poliittisten päättäjien, hallituksen virkamiesten ja tutkijoiden kanssa tehdyt avainhenkilöhaastattelut (n = 32) esitetään kolmena erillisenä tapaustutkimuksena. Kussakin tapauksessa tarkastellaan merkittävää näkökohtaa Yhden terveyden toteuttamisessa, joka liittyy sekä uusien että laiminlyötyjen zoonoositautien, kuten HPAI:n, ihmisen afrikkalaisen trypanosomiasiksen ja raivotaudin, valvontaan. Tutkimuksessa havaittiin, että vaikka yhden terveysstrategian lähestymistapa on yleisesti ottaen innostunut ja se on vahvasti kannatettava Afrikassa, vaihtoehtoisten toimintaympäristöjen määrittäminen, joissa ei keskitytä pelkästään pandemioihin, auttaa laajentamaan sen vetovoimaa erityisesti kansallisten tai alueellisesti merkittävien endeemisten ja laiminlyötyjen tautien osalta, joita ei tavallisesti käsitellä "globaalin" tehtävänannon puitteissa. Päätelmät/merkitys: Ei ole olemassa yhtä ainoaa lähestymistapaa, jonka avulla voitaisiin saavuttaa yhden terveyden lähestymistavan toteuttamiseen tarvittava monialainen yhteistyö, merkittävä resurssien mobilisointi ja poliittinen yhteistyö. Yksittäisten maiden tarpeita ei voida aliarvioida, jättää huomiotta tai määrätä ylhäältä alaspäin. Tämä artikkeli osallistuu kasvavaan keskusteluun siitä, pitäisikö One Health -strategia ottaa käyttöön, mutta miten se voidaan toteuttaa.

**Tulos**

Yksi terveys: Menneet onnistumiset ja tulevat haasteet kolmessa afrikkalaisessa kontekstissa.

**Esimerkki 1.3947**

Neutraalien aminohappojen imeytymistä suolen enterosyyttien lumenaalisen kalvon läpi välittää laaja neutraalien aminohappojen kuljettaja B 0 AT1 (SLC6A19). Sen ilmentyminen suolistossa riippuu kalvoon angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2) samanaikaisesta ilmentymisestä, ja sitä lisää lisäksi aminopeptidaasi N (CD13). Tässä tutkimuksessa tutkittiin B 0 AT1:n ja sen apupeptidaasien ilmentymistä sekä sen kuljetustoimintaa rotan ohutsuolessa. Lisäksi testasimme sen mahdollista lyhyen ja pitkän aikavälin säätelyä ravinnon proteiineilla ja aminohapoilla. Osoitimme immunofluoresenssilla, että B 0 AT1, ACE2 ja CD13 ovat yhdessä lokalisoituneet ohutsuolen pienten suoliston solukkojen luminaaliselle kalvolle, ja Western blotting -menetelmällä, että niiden proteiinien ilmentyminen lisääntyy distaalisessa suunnassa. Lisäksi havaitsimme neutraalin aminohapon L-isoleusiinin kuljetusaktiivisuuden lisääntyneen yöllisen aktiivisen vaiheen aikana verrattuna inaktiiviseen vaiheeseen. Mahalaukun tyhjeneminen viivästyi aminohappokoktailin antamisella mahalaukun sisään, mutta emme havainneet akuuttia ruokavaliolla tapahtuvaa B 0 AT1-proteiinin ilmentymisen ja L-isoleusiinin kuljetuksen säätelyä. B 0 AT1:n, ACE2:n ja CD13:n kroonisen säätelyn tutkiminen eri ruokavalioiden avulla osoitti, että B 0 AT1-proteiinin ilmentyminen lisääntyi aminohappoja sisältävän ruokavalion yhteydessä proksimaalisessa osassa mutta ei distaalisessa osassa, ja ACE2-proteiinin ilmentymisen osalta vaikutus oli päinvastainen. CD13-proteiinin ilmentymisen säätely ruokavalion avulla ei ollut yhtä erilaista kuin kahden muun proteiinin osalta. Rengasimeytymiskokeet osoittivat, että L-isoleusiinin imeytyminen lisääntyi aminohappoja sisältävällä ruokavaliolla, ja in vivo L-isoleusiinin imeytyminen oli tehokkaampaa proteiinipitoisella ja aminohappoja sisältävällä ruokavaliolla. Lisäksi haaraketjuisten aminohappojen pitoisuudet plasmassa olivat koholla proteiinipitoisessa ja aminohappoja sisältävässä ruokavaliossa. Kokeemme eivät paljastaneet akuuttia aminohappojen aiheuttamaa B 0 AT1:n säätelyä, mutta paljastivat kroonisen ruokavalion sopeutumisen, joka rajoittuu pääasiassa ohutsuolen proksimaaliseen segmenttiin.

**Tulos**

Neutraalin aminohapon kuljettajan B 0 AT1 ilmentyminen ja säätely rotan ohutsuolessa

**Esimerkki 1.3948**

Taustaa: Liukoisten proteiiniantigeenien, inaktivoitujen virusten tai viruksen kaltaisten hiukkasten annostelun kielensisäisesti (s.l.) on osoitettu aiheuttavan laajan immuunivasteen limakalvo- ja limakalvon ulkopuolisissa kudoksissa. Rekombinanttiset replikaatiovirusvektorit (rADV:t) infektoivat limakalvon pinnan ja voivat siksi toimia limakalvoantigeenin levitysvälineenä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin, aiheuttaako s.l.-immunisointi SARS-CoV:n (SARS-CoV) piikkiproteiinia (S) koodaavalla rADV:llä (rADV-S) suojaavan immuniteetin SARS-CoV:tä vastaan ja voisiko se toimia turvallisena limakalvotienä rADV:n levittämiseen. Tulokset: Tässä tutkimuksessa osoitamme, että rADV-S:n antaminen s.l. indusoi hiirillä seerumin SARS-CoV:n neutraloivia ja hengitysteiden IgA-vasta-aineita. Nämä vasta-ainevasteet ovat verrattavissa intranasaalisen (i.n.) antamisen aiheuttamiin vasteisiin. Lisäksi s.l.-immunisointi indusoi keuhkoissa antigeenispesifisiä CD8+ T-soluvasteet, jotka ovat parempia kuin lihaksensisäisen immunisoinnin aiheuttamat vasteet. Tärkeää on, että toisin kuin i.n. anto, s.l. immunisointi rADV:llä ei ohjannut rADV-vektoria uudelleen hajulohkoon. Johtopäätökset: Tutkimuksemme osoittaa, että rADV-S:n s.l.-immunisointi on turvallista ja tehokasta laajan immuunivasteen indusoimiseksi ja oletettavasti suojaa SARS-CoV-infektiolta.

**Tulos**

SARS-CoV:n piikkiproteiinia koodaavalla rekombinantilla adenoviruksella suoritettu sublingvaalinen immunisointi aiheuttaa systeemisen ja limakalvojen immuniteetin ilman viruksen uudelleenohjautumista aivoihin.

**Esimerkki 1.3949**

Plasmodium falciparum -malaria on vakavin malarian muoto, johon liittyy useita komplikaatioita. Malarian pigmenttihemotsoiini (Hz) liittyy vakavaan anemiaan, sytokiinihäiriöihin ja immunosuppressioon, mikä tekee siitä mielenkiintoisen kohteen uusien malarialääkitysstrategioiden kehittämiseksi. Verenkierrossa olevat monosyytit (MO) syövät aktiivisesti Plasmodium-parasiittien vapauttamaa Hz:ää ja erittävät pro- ja antiinflammatorisia sytokiineja. M1- ja M2-tyypit edustavat MO:n/makrofagien (MQ) kahta päämuotoa, joilla on erilaiset fenotyypit ja vastakkaiset tehtävät. Näiden tyyppien polarisaation epätasapainosta on raportoitu monissa tartuntataudeissa. Vaikka Hz:n yhteys immunosuppressioon on hyvin dokumentoitu, sen roolia MO:n aktivoinnissa M1/M2-fenotyyppien yhteydessä ei ole vielä selvitetty. Raportoimme tässä, että luonnollinen Hz ohjaa ihmisen MO:ta kohti M2:n kaltaista fenotyyppiä, mikä ilmenee M2-merkkiaineiden ilmentymisenä. Hz:llä ruokittu MO osoitti kohonneita IL-10:n, CCL17:n ja CCL1:n transkriptio- ja eritystasoja, mannoosia sitovan lektiinireseptorin (CD206) ilmentymistä ja arginaasiaktiivisuutta. Hz heikensi HLA-DR-ekspressiota, typpioksidin ja reaktiivisten happilajien tuotantoa, jotka ovat M1-fenotyypin piirteitä. Tietomme viittaavat myös p38 MAPK:n, PI3K/AKT:n ja NF-κB:n signaalireittien osallisuuteen Hz-ruokitun MO:n vinoutumisessa M2-tyyppiseksi ja mitogeenistimuloidun lymfosyyttien proliferaation tukahduttamisessa. Tärkeää on, että malarialääkkeet - klorokiini ja artemisiini - kumosivat osittain Hz:n aiheuttaman MO:n aktivoitumisen M2-fenotyyppiin. Kun otetaan huomioon malarian nykyisten hoitovaihtoehtojen rajoitukset, ehdotamme, että näitä lääkkeitä voidaan tutkia uudelleen niiden potentiaalin kannalta immunomodulaattoreina ja ehdokkaina malarian lisähoitoon. K E Y W O R D S artemisiini, klorokiini, hemozoiini, M2-monosyytit, malaria S U PP O RTI N G I N FO R M ATI O N Lisätukitietoja löytyy verkossa artikkelin lopussa olevasta osiosta Tukitiedot. Miten tätä artikkelia siteerataan: Bobade D, Khandare AV, Deval M, Shastry P, Deshpande P. Hemozoinin aiheuttama ihmisen monosyyttien aktivoituminen M2-kaltaiseen fenotyyppiin kumoutuu osittain malarialääkkeillä - klorokiinilla ja artemisiinilla. MicrobiologyOpen. 2019;8:e651. https://doi.

**Tulos**

Ihmisen monosyyttien hemozoiinin aiheuttama aktivoituminen M2:n kaltaiseen fenotyyppiin kumoutuu osittain malarialääkkeillä - klorokiinilla ja artemisiniinillä.

**Esimerkki 1.3950**

Helikaasit ovat yksi biologisen järjestelmän pienimmistä moottoreista, jotka hyödyntävät ATP:n hydrolyysin kemiallista vapaata energiaa katalysoidakseen energeettisesti stabiilien dupleksisten nukleiinihappojen avautumista ja osallistuvat siten lähes kaikkiin nukleiinihappoaineenvaihdunnan osa-alueisiin, kuten replikaatioon, korjaukseen, rekombinaatioon, transkriptioon, translaatioon ja ribosomien biogeneesiin. Periaatteessa ne rikkovat dupleksikierteen välisen vetysidoksen ja siirtyvät yksisuuntaisesti sidottua säiettä pitkin. Useimmiten kaikki helikaasit sisältävät joitakin konservoituneita tunnusmotiiveja, jotka toimivat moottorina purkautumisessa. Sen jälkeen, kun ensimmäinen prokaryoottinen DNA-eliksaasi löydettiin Escherichia coli -bakteerista vuonna 1976 ja ensimmäinen eukaryoottinen liljakasvista vuonna 1978, on eristetty monia muita (4100). Kaikilla helikaaseilla on joitakin yhteisiä ominaisuuksia, kuten nukleiinihapon sitoutuminen, NTP:n hydrolyysi ja dupleksin purkaminen. Monet helikaasit on kiteytetty, ja niiden rakenteet ovat paljastaneet niiden toiminnan taustalla olevan yhteisen rakenteellisen poimun. Helikaasigeenin vikojen on myös raportoitu olevan vastuussa monista ihmisen geneettisistä häiriöistä, jotka voivat johtaa syöpään, ennenaikaiseen vanhenemiseen tai henkiseen jälkeenjääneisyyteen. Hiljattain on löydetty uusi helikaasin rooli abioottisen stressin signaloinnissa kasveissa. Kaiken kaikkiaan helikaasit toimivat solukoneiston keskeisinä molekulaarisina työkaluina ja auttavat ylläpitämään genomin eheyttä. Tässä on käsitelty yleiskatsaus helikaaseihin, johon sisältyy historia, biokemiallinen määritys, ominaisuudet, luokittelu, rooli ihmisen sairauksissa sekä purkautumisen ja translokaation mekanismi. r r

**Tulos**

Helikaasit molekyylimoottoreina: Holekyylit: käsitys

**Esimerkki 1.3951**

Tässä tutkimuksessa olemme tuottaneet hiiren monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) nimeltä Sal-06 käyttämällä antigeeninä Salmonella enteric subsp. enterica serovar Typhimurium ATCC 14028 -kannan raakaa ulkokalvoproteiinivalmistetta. IgG1-isotyyppiin kuuluva Sal-06mAb osoitti laajaa ristireaktiivisuutta Salmonella-suvun vakiokannoille ja eristetyille kannoille sekä muille lajeille, kuten Escherichia coli, Klebsiella pneumonia ja Proteus mirabilis. Ristireaktiivisuus useiden bakteerisukujen välillä osoitti, että Sal-06mAb:n kanssa reagoivat epitoopit ovat konservoituneita näiden sukujen välillä. Sal-06mAb:n neutraloivaa vaikutusta Salmonellan kasvuun ja eloonjäämiseen arvioitiin in vitro bakteriostaattisella ja bakterisidisella aktiivisuudella komplementin kanssa ja ilman komplementtia sekä bakteerien invaasion estomäärityksellä. Sal-06mAb osoitti bakteriostaattista vaikutusta S. typhimurium ATCC 14028 -kannan kasvuun, joka on sekä ajasta että pitoisuudesta (mAb) riippuvainen. Lisäksi havaittiin, että bakteerien kasvun esto oli komplementista riippumaton. Kun bakteerisolut esi-inkuboitiin Sal-06mAb:n kanssa, se vähensi bakteerisolujen tarttumista ja invaasiota A549-epiteelisolulinjaan. Tämä vahvistettiin CFU-laskenta-analyysillä, faasikontrasti- ja fluoresenssimikroskopialla. Pyyhkäisyelektronimikroskooppikuvaus (SEM) vahvisti Sal-06mAb:n antimikrobiset vaikutukset S. typhimurium ATCC 14028:aan. Laajasti reagoivan ja ristiin suojaavan Sal-06mAb:n kehittäminen avaa uusia mahdollisuuksia gramnegatiivisten Enterobacteriaceae-heimon jäsenten aiheuttaman sepsiksen immunoterapiaan.

**Tulos**

Salmonella typhimuriumin ulkokalvoproteiinia (OMP) vastaan suunnatun laajan ja voimakkaan neutraloivan monoklonaalisen vasta-aineen toiminnallinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.3952**

N95-hengityssuojainten käyttö ehkäisee hengitystieinfektioiden leviämistä, mutta vuotaminen heikentää sen suojaa. Valmistajat suosittelevat käyttäjän suorittamaa tiivisteen tarkastusta, jotta paikan päällä tapahtuva karkea vuoto voidaan tunnistaa. Tästä ei kuitenkaan ole empiiristä näyttöä. Tämän vuoksi tässä tutkimuksessa pyritään tutkimaan käyttäjän sinettitarkastuksen pätevyyttä karkean vuodon havaitsemisessa yleisesti käytetyissä N95-hengityssuojaintyypeissä. Menetelmät: Tutkimukseen valittiin 638 sairaanhoitajaopiskelijan otos. Kolmea erilaista N95-hengityssuojainta, 3M-1860s, 3M-1862 ja Kimberly-Clark 46827, käytettäessä suoritettiin standardoitu käyttäjän tiivisteen tarkastusmenettely karkean vuodon tunnistamiseksi. Vuodon toistuvaa testausta seurasi kvantitatiivisen istuvuustestauslaitteen (QNFT) käyttö normaali- ja syvähengitysharjoituksia suoritettaessa. Herkkyys, spesifisyys, ennustearvot ja todennäköisyyssuhteet laskettiin vastaavasti. Tulokset: QNFT:n mukaan todellisen bruttovuodon esiintyvyys oli 31,0-39,2 % 3M:n hengityssuojaimilla ja 65,4-65,8 % Kimberly-Clarkin hengityssuojaimilla. Käyttäjän tiivisteen tarkistuksen herkkyys ja spesifisyys todellisen karkean vuodon tunnistamiseksi oli noin 27,7 % ja 75,5 % 3M-1860:n osalta, 22,1 % ja 80,5 % 3M-1862:n osalta ja 26,9 % ja 80,2 % Kimberly-Clark 46827:n osalta. Todennäköisyyssuhteet olivat lähellä yhtä (vaihteluväli 0,89-1,51) kaikkien hengityssuojaintyyppien osalta. Tulokset eivät tukeneet käyttäjän tekemiä tiivistetarkastuksia, joiden avulla voitaisiin havaita todellisia karkeavuotoja N95-hengityssuojainten pukemisessa. Tällainen tarkastus voisi kuitenkin varoittaa terveydenhuollon työntekijöitä siitä, että tiiviisti istuvan hengityssuojaimen pukeminen olisi tehtävä huolellisesti.

**Tulos**

Käyttäjän tiivisteen tarkistuksen arviointi 3 erimallisen N95-suodatinkotelon karkean vuodon havaitsemisessa.

**Esimerkki 1.3953**

Yhä verkottuneemmassa maailmassamme on ratkaisevan tärkeää ymmärtää, millainen riski on, että tautipesäke saa alkunsa jostakin maasta tai alueelta ja leviää muualle maailmaan. ProMEDin ja HealthMapin kaltaisilla digitaalisilla taudinvalvontatyökaluilla on mahdollisuus toimia tärkeinä varhaisvaroitusjärjestelminä ja täydentää kenttävalvontaa meneillään olevan taudinpurkauksen aikana. Esittelemme tässä joustavan tilastollisen mallin, jossa käytetään digitaalisten seurantatyökalujen (ProMED ja HealthMap) tuottamia tietoja lyhyen aikavälin tautitapausten esiintyvyyssuuntausten ennustamiseen alueellisesti eksplisiittisellä tavalla. Mallia sovellettiin ProMEDin ja HealthMapin keräämiin tietoihin Länsi-Afrikan Ebola-epidemian aikana 2013-2016. Malli pystyi ennustamaan jokaisen kansainvälisen leviämisen 1 - 4 viikkoa etukäteen. Tutkimuksessamme korostetaan julkisesti saatavilla olevien digitaalisten valvontatietojen käytön mahdollisuuksia ja rajoituksia epidemioiden dynamiikan arvioimiseksi reaaliajassa.

**Tulos**

Digitaalisten seurantatyökalujen käyttö lähes reaaliaikaisen kartoituksen tekemiseen tartuntatautien kansainvälisen leviämisen riskistä: Ebola tapaustutkimuksena

**Esimerkki 1.3954**

Taustaa: Enkefaliitin etiologia tunnistetaan nykyisten arvioiden mukaan alle puolessa kliinisistä tapauksista, vaikka resursseja olisi eniten. On tunnustettu, että tämän puutteen korjaaminen edellyttää tiukkaa näytteenottoa ja parempaa diagnostiikkateknologiaa. Seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmät (NGS) ovat tehokkaita välineitä, joiden avulla taudinaiheuttajat voidaan havaita kattavasti ja puolueettomasti kliinisistä näytteistä. Tarkastelimme tämän uuden teknologian käyttöä epäillyn tarttuvan enkefaliitin diagnosoinnissa ja pohdimme NGS-menetelmien käyttöönoton toteutettavuutta etulinjan diagnostisena testinä. Menetelmät: Suoritettiin systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jossa käytettiin MESH- ja tekstisanahakuja "sequencing" ja "encephalitis" -muunnosten varianteille Medline- ja EMbase-tietokannoissa ja etsittiin bibliografioita ja viittauksia Web of Science -tietokannan avulla. Kaksi kirjoittajaa tarkisti, poimi ja tiivisti tiedot toisistaan riippumatta. Katsauksessa löydettiin 25 artikkelia, joissa raportoitiin 44 tapausselostusta potilaista, joilla epäiltiin enkefaliittia ja joilla NGS:ää käytettiin diagnostisena välineenä. Esittelemme tiedot ja tuomme esiin näistä tapauksista nousevia teemoja. Ei ole olemassa satunnaisesti kontrolloituja tutkimuksia, joissa voitaisiin arvioida NGS:n hyödyllisyyttä diagnostisena välineenä. Tulkinta: On yhä enemmän näyttöä siitä, että NGS:llä on merkitystä diagnosoimattoman enkefaliitin tutkimuksessa. Kustannusten aleneminen ja näiden tekniikoiden saatavuuden lisääntyminen helpottavat näitä potilaita koskevien laajempien tutkimusten tekemistä. Suosittelemme, että NGS:ää tulisi harkita etulinjan diagnostisena \* Vastaava kirjoittaja. Microbiology and Virology, Level 4 Camelia Botnar Labs, artikkeli CC BY-NC-ND -lisenssillä (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). kroonisissa ja toistuvissa tautitapauksissa ja, kun otetaan huomioon nykyiset näytteistä tuloksiin kuluvat ajat, toisena linjan testinä akuuteissa enkefaliittitapauksissa.

**Tulos**

Enkefaliitin diagnosointi metagenomiikan avulla: seuraavan sukupolven sekvensoinnin soveltaminen diagnosoimattomiin tapauksiin.

**Esimerkki 1.3955**

Energiatehokkuussopimushankkeisiin liittyvien suorituskykyriskien asianmukaisen arviointimenetelmän puute on yksi syy, joka estää energiapalveluyritysten markkinoiden kehittymistä. Tässä asiakirjassa ehdotetaan simulointipohjaista menetelmää, jolla arvioidaan energiansäästön alittumisen todennäköisyyttä ottaen huomioon vaikutusparametrien, kuten sääolosuhteiden, asukasmäärän, käyttötuntien ja termostaatin asetuspisteen, vaihtelut sopimuskauden aikana. Ehdotettuun menetelmään kuuluu yksityiskohtaisen rakennuksen energiasimulointiohjelman, herkkyysanalyysin ja Monte Carlo -simulointitekniikoiden käyttö. Empiirisiä tietoja käytetään myös tunnistettujen parametrien todennäköisyysjakaumafunktioiden kehittämiseksi, jotta voidaan simuloida todellisia vuosittaisia vaihteluita jälkiasennuksen jälkeisissä olosuhteissa. Tämän todennäköisyyslaskentamenetelmän soveltamista havainnollistetaan todellisessa tapaustutkimuksessa, jossa vaihdettiin lämmönpoistojärjestelmä Hong Kongissa sijaitsevan jäähdytyskeskuksen jäähdytyslaitteistoon. Tulokset osoittavat, että yhden vuoden jälkiasennusjakson jälkeen saavutettavat energiansäästöt vaihtelevat 393 000 kWh:sta (2,86 %) 1098 000 kWh:iin (10,8 %) 90 prosentin tilastollisella merkitsevyydellä.

**Tulos**

Energiansäästön vajeen todennäköisyysperusteinen riskinarviointi energiatehokkuussopimushankkeissa - tapaustutkimus.

**Esimerkki 1.3956**

RNAi-pohjaisten terapeuttisten lääkkeiden kehittäminen voi mullistaa useiden ihmisten sairauksien hoitovaihtoehdot. Kuten geeniterapian kohdalla, merkittävä este edistymiselle on kuitenkin se, että ei ole menetelmiä, joilla voitaisiin saavuttaa ja mitata tehokas toimitus systeemistä antoa varten. Olemme kehittäneet positiivisen lukeman omaavan farmakodynaamisen siirtogeenisen reportterihiirimallin, joka mahdollistaa siRNA:n aktiivisuuden ei-invasiivisen reaaliaikaisen arvioinnin. Mallissa yhdistetään luciferaasi-reportterigeeni Escherichia colin lac-operonin säätelyelementtien ohjaamana. Lac-repressoriin kohdistuvan siRNA:n käyttöönotto johtaa lisääntyneeseen luciferaasi-ekspressioon soluissa, joissa siRNA on biologisesti aktiivinen. Viisi perustajaluciferaasia ilmentävää ja kolme perustajapitsiä ilmentävää linjaa tuotettiin ja karakterisoitiin. Ubiikvitaalisesti ilmentävien luciferaasi- ja lac-linjojen pariutuminen tuotti jälkeläisiä, joissa luciferaasi-ekspressio väheni merkittävästi verrattuna emolinjaan. Isopropyyli β-D-1-tiogalaktopyranosidin antaminen joko juomavedessä tai vatsan sisäisesti lisäsi luciferaasi-ekspressiota kahdeksalla tutkituista hiiristä, ja se laski nopeasti, kun se peruutettiin. Lac:hen kohdistuvan siRNA:n antaminen vatsansisäisesti yhdessä Lipofectamine 2000:n kanssa johti lisääntyneeseen luciferaasi-ekspressioon maksassa, kun taas kontrollointiin ei kohdistuvalla siRNA:lla ei ollut vaikutusta. Uskomme, että herkkä positiivisen lukeman farmakodynamiikan raportointimalli on hyödyllinen tutkimusyhteisölle RNAi-pohjaisten vektorien kehittämisessä.

**Tulos**

Viittaus: (2013) 2, e133.

**Esimerkki 1.3957**

Tämän asiakirjan tarkoituksena on paljastaa kolmen keuhkokuumeen leviämissäännöt: COVID-19, SARS ja MERS. Vertaamme COVID-19:n uusia leviämisominaisuuksia SARSin ja MERSin ominaisuuksiin. Ottaen huomioon tartuntatautien kasvunopeuden ja estovakion laaditaan niiden leviämisen kasvumalli. Kolmen koronaviruksen leviämisen kasvumallin parametrit saadaan epälineaarisella sovituksella. Parametrinen analyysi osoittaa, että COVID-19:n kasvunopeus on noin kaksi kertaa suurempi kuin SARSin ja MERSin, ja COVID-19:n kaksinkertaistumissykli on kahdesta kolmeen päivää, mikä viittaa siihen, että COVID-19-potilaiden määrä kaksinkertaistuisi kahdessa tai kolmessa päivässä ilman ihmisen toimenpiteitä. Infektion estovakio on Hubeissa kaksi kertaluokkaa pienempi kuin muilla alueilla, mikä selittää kohtuullisesti COVID-19-taudin puhkeamisen tilanteen Hubeissa.

**Tulos**

Journal Pre-proof Matemaattinen infektiokinetiikan malli ja sen analyysi COVID-19:n, SARS:n ja MERS:n osalta Matemaattinen infektiokinetiikan malli ja sen analyysi COVID-19:n, SARS:n ja MERS:n osalta.

**Esimerkki 1.3958**

Vinkuminen on yleinen tila lastenlääketieteellisessä käytännössä, ja se voidaan määritellä musiikilliseksi ääneksi, joka on korkea ja jatkuva ja joka lähtee rintakehästä uloshengityksen aikana. Vaikka lähes 50 prosentilla lapsista esiintyy hengityksen vinkumista ensimmäisten kuuden elinvuoden aikana, vain 40 prosenttia heistä ilmoittaa vinkumisoireiden jatkuvan lapsuuden jälkeen. Esikouluikäisten lasten hengityksen vinkumisen luokittelu on vaikeampaa kuin kouluikäisten lasten. Se perustuu oireiden alkamiseen ja kestoon, ja lapset jaetaan kolmeen luokkaan: ohimenevä varhainen hengityksen vinkuminen, ei-atopaattinen hengityksen vinkuminen ja atooppinen hengityksen vinkuminen/astma. Anamneesi ja fyysinen tutkimus, ihopistokoe, uloshengityksen typpioksidi ja keuhkojen toimintakoe ovat parametreja, joiden avulla voidaan arvioida hengityksen vinkumista sairastavia lapsia. Vinkumisen hoidon tavoitteena on saada oireet hallintaan, vähentää pahenemisvaiheita ja parantaa elämänlaatua. Kaikissa ohjeissa korostetaan, että alle viisivuotiaiden astman diagnosointi on monimutkaista ja että on tarpeen tunnistaa fenotyypit, jotka voivat auttaa lastenlääkäreitä hoitovalinnoissa.

**Tulos**

Hinkuyskät esikouluikäisillä lapsilla ☆

**Esimerkki 1.3959**

Taustaa: UID-tunnisteilla (unique identifier), jotka liittyvät polynukleotideihin ja proteiineihin, varustetaan yhä useampia biologisia tietoja, jotta voidaan varmistaa tietojen tehokas tietokonevälitteinen tallennus, ylläpito ja käsittely. Nämä tunnisteet, jotka eivät ole informatiivisia useimmille ihmisille, korvataan usein biologisesti merkityksellisillä nimillä erilaisissa esityksissä, jotta helpotetaan sekvenssipohjaisen tiedon hyödyntämistä ja levittämistä. Tämä korvaaminen tehdään yleensä manuaalisesti, mikä voi olla työlästä ja altista virheille ja laiminlyönneille. Tässä esitellään SNAD (Sequence Name Annotation-based Designer), jonka avulla sekvenssin UID-tunnukset (jotka liittyvät moninkertaiseen kohdistukseen tai fylogeneettiseen puuhun tai jotka toimitetaan tavallisena tekstiluettelona) muunnetaan automaattisesti biologisesti merkityksellisiksi nimiksi ja lyhenteiksi. Muunnosta ohjataan valmiiksi kootuilla tai käyttäjän määrittelemillä malleilla, joissa hyödynnetään ulkoisten tietokantojen vastaavissa merkinnöissä olevaa runsaasti merkintöjä. Esimerkkien avulla osoitamme, miten tätä työkalua voidaan käyttää nimien tuottamiseen käytännön tarkoituksiin, erityisesti virologian alalla. On kehitetty ja otettu käyttöön työkalu, jolla sekvenssin UID-tunnukset voidaan muuntaa biologisesti merkityksellisiksi nimiksi ja lyhenteiksi annotaatiopohjaisesti ja joka edistää sekvenssin annotaation laadun sekä tutkijoiden välisen viestinnän ja tiedon levittämisen tehokkuuden välistä yhteyttä.

**Tulos**

SNAD: sekvenssin nimen annotaatioon perustuva suunnittelija

**Esimerkki 1.3960**

Ihmisen koronavirus (HCoV) on yksi yleisimmistä hengitystieinfektioiden aiheuttajista kaikkialla maailmassa. Tutkiaksemme HCoV:n epidemiologista ja geneettistä vaihtelua Guangzhoussa, Etelä-Kiinassa, keräsimme yhteensä 13048 kurkun ja nenän pyyhkäisynäytettä aikuisilta ja lapsilta, joilla oli kuumetta ja akuutteja ylähengitystieinfektio-oireita Gunazhoussa, Etelä-Kiinassa heinäkuun 2010 ja kesäkuun 2015 välisenä aikana, ja HCoV:n epidemiologiset piirteet ja lajit tutkittiin. Näytteistä seulottiin HCoV reaaliaikaisella RT-PCR:llä, ja 7 muuta yleistä hengitystievirusta testattiin samanaikaisesti PCR:llä tai reaaliaikaisella PCR:llä. HCoV todettiin 294 tapauksessa (2,25 %) 13048 näytteestä, joista suurin osa oli sairaalahoidossa olevia potilaita (251 tapausta, 85,4 % HCoV-positiivisista tapauksista) ja pikkulapsia, jotka eivät olleet päiväkodissa (53,06 %, 156 tapausta 294 HCoV-positiivisesta tapauksesta). Neljä HCoV:tä, OC43, 229E, NL63 ja HKU1, havaittiin Guangzhoussa vuosina 2010-2015, ja HCoV-positiivisista tapauksista 60,20 prosenttia oli OC43-, 16,67 prosenttia 229E-, 14,97 prosenttia NL63- ja 7,82 prosenttia HKU1-tauteja. Kuukausijakauma osoitti, että HCoV:tä esiintyi talvella, mutta eri lajeissa oli eroja. HCoV:n viisivuotisjakaumassa oli havaittavissa laaksomaisen huippujakautuman suuntaus, jossa havaintomäärät olivat korkeammat vuosina 2011 ja 2013 ja alhaisemmat vuosina 2010, 2012 ja 2014. Ikäjakaumasta kävi ilmi, että lapset (erityisesti <3-vuotiaat) ja vanhukset (>50-vuotiaat) olivat molemmat suuria riskiryhmiä saada HCoV-tartunta. 294 HCoV-positiivisesta potilaasta 34,69 prosentilla (101 tapausta) oli muita yleisiä hengitystieviruksia, ja influenssavirus oli yleisin samanaikainen virus (30/101, 29,70 %). Viisitoista HCoV-OC43-positiivista näytettä vuosilta 2013-2014 valittiin S-geenin sekvensointia varten PLOS ONE | https://doi., et al. (2018) Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. PLoS ONE 13(1): e0191789. ja fylogeneettinen analyysi, ja tulokset osoittivat, että 15 kantaa voitiin jakaa fylogeneettisessä puussa kahteen klusteriin, joista 12 kantaa muodosti erillisen klusterin, joka oli lähempänä Malesiassa todettua genotyyppiä G. Ensimmäistä kertaa paljastui, että HCoV-OC43:n genotyyppi B ja genotyyppi G esiintyivät yhdessä, ja vastikään määritelty genotyyppi G esiintyi epidemiana hallitsevana genotyyppinä vuosina 2013-2014 Guanzhoussa, Etelä-Kiinassa.

**Tulos**

Ihmisen koronavirusten epidemiologiset ominaisuudet hengitystieinfektio-oireista kärsivillä potilailla ja HCoV-OC43:n fylogeneettinen analyysi vuosina 2010-2015 Guangzhoussa.

**Esimerkki 1.3961**

Naudan hengitystieoireyhtymävirus (Bovine respiratory syncytial virus, BRSV) on merkittävä vasikoiden hengitystiesairauksien aiheuttaja Tanskan karjankasvatuksessa. Kokeellista BRSV-infektiomallia käytettiin vasikoiden taudin patogeneesin tutkimiseen. Keuhkoputkien huuhtelu (BAL) tehtiin 28 Jersey-vasikalle, joista 23 sai kokeellisen BRSV-tartunnan ja ®viidelle annettiin koe-eläininokulaatio. Sytokiini tuumorinekroositekijä a:n (TNF-a) esiintyminen BAL¯uidessa havaittiin ja kvantitoitiin ELISA-menetelmällä. TNF-a havaittiin 21:ssä tartunnan saaneessa eläimessä. TNF-a:n määrä inokulaatiopäivän (PID) 2 ja 4 jälkeen kuolleiden vasikoiden BAL¯uidissa oli samalla hyvin alhaisella tasolla kuin infektoitumattomilla vertailueläimillä. Suuria määriä TNF-a:ta havaittiin PID 6:lla, TNF-a:n enimmäispitoisuudet saavutettiin PID 7:llä, ja pienempiä määriä TNF-a:ta havaittiin PID 8:lla. Suuria TNF-a-pitoisuuksia esiintyi päivinä, jolloin vakavat keuhkovauriot ja kliiniset oireet olivat ilmeisiä ja BRSV-antigeenin määrät suurimmillaan. Vaikka joistakin BRSV-tartunnan saaneista vasikoista eristettiin Pasteurellaceae-bakteereja, antibiooteilla ennen tartuntaa ja koko tartunnan ajan hoidetut vasikat sekä bakteereista vapaat BRSV-tartunnan saaneet vasikat saavuttivat saman TNF-a-tason kuin eläimet, joiden keuhkoista eristettiin bakteereja. Päätellään, että vasikoiden keuhkoissa tuotetaan merkittäviä määriä TNF-a:ta Veterinary Immunology and Immunopathology 76 (2000) 199±214 Lyhenteet: PID, inokulaation jälkeinen päivä; BRSV, bovine respiratory syncytial virus; Mock, koe-inokulaatio; BAL, broncho alveolaarinen keuhkohuuhtelu; TNF-a, tuumorinekroositekijä-a.

**Tulos**

Kasvainten nekroositekijä-a:n lisääntynyt keuhkojen eritys vasikoilla, jotka on tartutettu kokeellisesti naudan hengitystieoireyhtymäviruksella.

**Esimerkki 1.3962**

Taustaa: Tautien seurannassa manuaalinen tiedonkeruu paperipohjaisilla kyselylomakkeilla voi olla aikaa vievää ja altista virheille. Otimme käyttöön älypuhelimella tapahtuvan tiedonkeruun, jolla korvattiin paperipohjainen tiedonkeruu influenssan vartiointiseurantajärjestelmässä neljässä sairaalassa Keniassa. Vertailimme tiedonkeruun laatua, kustannuksia ja ajantasaisuutta älypuhelimen ja paperisen järjestelmän välillä. Menetelmät: Vuodesta 2006 lähtien Kenian terveysministeriö on toteuttanut Kenian lääketieteellisen tutkimuslaitoksen (KEMRI/CDC) teknisellä tuella sairaalapohjaista influenssan vartiointiseurantaa Keniassa. Toukokuussa 2011 terveysministeriö korvasi paperipohjaisen tiedonkeruun sähköisellä tiedonkeruujärjestelmällä, jossa käytettiin Field Adapted Survey Toolkit (FAST) -työkalupakettia HTC Touch Pro2 -älypuhelimilla neljässä valvontakohteessa. Vertailimme 880 paperista kyselylomaketta tammikuun 2010 ja kesäkuun 2011 väliseltä ajalta ja 880 älypuhelimen kyselylomaketta toukokuun 2011 ja kesäkuun 2012 väliseltä ajalta neljältä valvontakohteelta. Vertailimme kunkin kohteen osalta kunkin tiedonkeruujärjestelmän laatua, kustannuksia ja ajantasaisuutta. Tulokset: Puutteellisia tietoja esiintyi todennäköisemmin kynällä ja paperilla kerätyissä tiedoissa kuin älypuhelimilla kerätyissä tiedoissa (mukautettu ilmaantuvuussuhde (aIRR) 7, 95 prosentin CI: 4,4-10,3). Virheitä ja epäjohdonmukaisia vastauksia esiintyi myös todennäköisemmin kynällä ja paperilla kerätyissä tiedoissa kuin älypuhelimilla kerätyissä tiedoissa (aIRR: 25, 95 prosentin CI: 12,5-51,8). Älypuhelimilla kerätyt tiedot ladattiin tietokantaan keskimäärin 7 päivässä, kun taas paperilla kerättyjen tietojen syöttäminen kesti keskimäärin 21 päivää (p < 0,01). Älypuhelimen tiedonkeruujärjestelmän perustaminen maksoi 1 501 Yhdysvaltain dollaria (9,4 %) enemmän (17 500 dollaria) kuin kynä-paperi-järjestelmän (15 999 dollaria). Kahden vuoden aikana älypuhelimen tiedonkeruujärjestelmän käyttö oli kuitenkin 3 801 dollaria (7 %) halvempaa (50 200 dollaria) verrattuna kynä-paperi-järjestelmään (54 001 dollaria). Päätelmät: Paperiseen tiedonkeruuseen verrattuna sähköinen tiedonkeruujärjestelmä tuotti vähemmän epätäydellisiä tietoja, vähemmän virheitä ja epäjohdonmukaisia vastauksia ja toimitti tiedot nopeammin. Vaikka aloituskustannukset olivat korkeammat, sähköisen tiedonkeruujärjestelmän perustamisen ja käytön kokonaiskustannukset olivat pienemmät kuin paperisen tiedonkeruujärjestelmän. Älypuhelimia käyttävällä sähköisellä tiedonkeruulla voidaan parantaa tietojen ajantasaisuutta ja eheyttä sekä vähentää kustannuksia.

**Tulos**

Älypuhelinten ja paperipohjaisten kyselylomakkeiden vertailu rutiininomaisessa influenssan vartiointiseurannassa, Kenia, 2011-2012.

**Esimerkki 1.3963**

Tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa polyproteiini (Pp) 1 ab:n sisältämät peptidit, jotka tunnistetaan eri tavoin kissoissa, joilla on joko suolistosairaus tai systeeminen sairaus kissan koronaviruksen aiheuttaman infektion jälkeen. Koko Pp1ab:n päällekkäiset 12-meripeptidit (n = 28 426) järjestettiin peptidisirujen päälle ja reagoitiin koronavirusseropositiivisten kissojen ja yhden seronegatiivisen kissan yhdistettyjen seerumien kanssa. Yksitoista peptidiä testattiin edelleen ELISA-testillä yksittäisillä seeruminäytteillä, ja kolme valittiin jatkoseulontaan. Lopullista testausta varten tunnistettiin kaksi peptidiä (16433 ja 4934) nsp3-alueella, joka koodaa papaiini 1- ja 2-proteaaseja. Peptidi 4934 reagoi yhtä hyvin terveiden kissojen ja kissojen, joilla on kissojen tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP), positiivisten seerumien kanssa, kun taas peptidi 16433 tunnistettiin pääasiassa FIP:hen sairastuneissa kissoissa. Näihin peptideihin perustuvien vasta-ainetestien arvo erotettaessa toisistaan kissan coronavirusinfektion suolistoperäinen muoto ja FIP-muoto on vielä selvittämättä.

**Tulos**

Terveiden kissojen ja kissojen tarttuvaa vatsakalvotulehdusta sairastavien kissojen seerumien erilainen tunnistaminen kissan coronaviruksen polyproteiini 1 ab:n sisältämien peptidien välillä.

**Esimerkki 1.3964**

Nipah-virus (NiV) nousi hiljattain valokeilaan Intian Keralassa puhjenneen taudinpurkauksen vuoksi. NiV aiheuttaa ihmisille vakavia sairauksia ja kuolemantapauksia, joihin kuolee yli 75 prosenttia ihmisistä. Se on kansanterveydellinen huolenaihe, ja siitä voi tulla maailmanlaajuinen pandemia. Hoidon puute on pakottanut rajoittumaan eristämiseen ja valvontaan. WHO:n "R&D Blueprint -luettelo ensisijaisista sairauksista" (2018) osoittaa, että NiV:n torjumiseksi tarvitaan kiireellisesti nopeutettua tutkimus- ja kehitystyötä. NiV:n lääkkeenkaltaisten inhibiittorien (NVI) etsimiseksi tehtiin perusteellinen kirjallisuushaku, jota seurasi systemaattinen tietojen kuratointi. Kuratoitujen NVI:iden avulla tehtiin tiukka data-analyysi lääkkeenkaltaisten yhdisteiden priorisoimiseksi. Samaa varten laskettiin yli 1800 NVI:n kuvaajaa ja suoritettiin vertaileva analyysi FDA:n hyväksymien pienten molekyylien ja viruslääkkeiden kanssa. Näitä yhdisteitä arvioitiin edelleen PAINS-suodattimen avulla niiden toksisuusprofiilin tutkimiseksi. Samalla yhdisteet priorisoitiin myös niiden määritysten kestävyyden perusteella, joiden avulla ne tunnistettiin. Ponnistelujemme tuloksena saatiin luotua 182 NVI:tä sisältävä hyvin jäsennelty tietopankki, jossa on 98 pienimolekyylistä inhibiittoria. Joidenkin näistä inhibiittoreista raportoidut IC50/EC50-arvot ovat nanomolaarisella alueella - jopa 0,47 nM. Näiden inhibiittoreiden priorisoimiseksi suoritimme useita testejä ja sovelsimme suodattimia lääkkeiden kaltaisten myrkyttömien yhdisteiden tunnistamiseksi. 98:sta muutama yhdiste läpäisi DruLito- ja PAINS-suodattimet, joilla oli lääkkeen kaltaisia ominaisuuksia, ja ne priorisoitiin myös riippumattomassa seulassa, joka perustui ainoastaan määrityksen kestävyyteen. NVI-yhdisteillä on erilaisia rakenteellisia ominaisuuksia, ja ne tarjoavat laajan kirjon tapoja, joilla niitä voidaan kehittää edelleen lääkkeen kaltaisiksi molekyyleiksi. Raportoimme tietopohjan NVI:iden kehittämisen edistämiseksi. Alustassa on monipuolinen joukko 98 NVI:tä, joista muutama on priorisoitu yhdistetyn näyttöstrategian perusteella. Alustassa on mahdollisuus lähettää uusia inhibiittoreita sitä mukaa kuin yhteisö ilmoittaa niistä, jotta NiV:n inhibiittorimaisemaa voidaan parantaa edelleen.

**Tulos**

Yhdistetty näyttöä koskeva lähestymistapa Nipah-viruksen estäjien priorisoimiseksi.

**Esimerkki 1.3965**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) epidemiologiaa ja patogeenisuutta Kiinassa tutkittiin kattavasti molekyylitutkimuksella, jossa S1-geeni karakterisoitiin 46:sta tätä tutkimusta varten saadusta isolaatista ja 174:stä 15 vuoden aikana eristetystä vertailukannasta. S1-geenin sekvenssianalyysin ja fylogeneettisen tutkimuksen perusteella löydettiin yhdeksän tyyppiä. Useiden IBV-tyyppien rinnakkaiskierto ja IBV-varianttien jatkuva ilmaantuminen ovat epidemiologisia haasteita Kiinassa. Jatkuvaan syntyyn vaikuttavat muun muassa S1-proteiinigeenien mutaatiot, lisäykset ja poistot, rekombinaatio Kiinan kanaparvissa kiertävien paikallisten IBV-kantojen välillä sekä rekombinaatio paikallisten kantojen ja rokotekantojen välillä. Rokotushaasteanalyysi kentällä kiertävien kantojen ja Mass-tyyppisen H120-rokotteen välillä osoitti, että paikallisista IBV-kannoista on kehitettävä uusia rokotteita. Nämä tulokset korostavat myös IBV:n jatkuvan seurannan tärkeyttä Kiinassa. ß

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronaviruksen molekyyliepidemiologian 15 vuoden analyysi Kiinassa.

**Esimerkki 1.3966**

Systeemilääketiede edistää erilaisia lähestymistapoja ja strategioita, joilla tutkitaan ihmisten terveyttä ja sairauksia systeemitasolla tavoitteena parantaa (terveiden) yksilöiden yleistä hyvinvointia ja ehkäistä, diagnosoida tai parantaa sairauksia. Tässä luvussa käsitellään sitä, miten bioinformatiikka vaikuttaa ratkaisevasti systeemilääketieteeseen. Ensin selvitetään bioinformatiikan rooli tietojen hallinnassa ja analysoinnissa. Erityisesti osoitamme, miten tärkeitä julkisesti saatavilla olevat biologiset ja kliiniset tietovarastot ovat systeemilääketieteen tutkimusten tukemisessa. Toiseksi keskustelemme siitä, miten erityyppisten omics-tietojen integrointi ja analysointi integratiivisen bioinformatiikan avulla voi helpottaa ennakoivampien ja vankempien tautisignatuurien määrittämistä, johtaa parempaan ymmärrykseen (pato)fysiologisista molekyylimekanismeista ja helpottaa yksilöllistä lääketiedettä. Kolmanneksi keskitymme verkostoanalyysiin ja keskustelemme siitä, miten geeniverkostoja voidaan rakentaa omics-datasta ja miten nämä verkostot voidaan purkaa pienempiin moduuleihin. Keskustelemme siitä, miten tuloksena syntyviä moduuleja voidaan käyttää kokeellisesti testattavien hypoteesien tuottamiseen, sairauksien mekanismeihin perehtymiseen ja ennustemallien luomiseen. Esitämme useita esimerkkejä siitä, miten bioinformatiikka edistää systeemilääketiedettä, ja keskustelemme bioinformatiikan tulevista haasteista, jotka on ratkaistava systeemilääketieteen edistämiseksi.

**Tulos**

Luku 2 Bioinformatiikan siirtäminen systeemilääketieteeseen

**Esimerkki 1.3967**

Talouden nopean kehityksen ja kiihtyneen globalisaatioprosessin myötä ilmailualalla on yhä tärkeämpi rooli nykymaailmassa sekä kehittyneissä että kehitysmaissa. Lentoasemaverkosto on ilmailuteollisuuden infrastruktuurina yksi tärkeimmistä talouskasvun indikaattoreista. Tässä asiakirjassa tutkimme Kiinan lentoasemaverkoston (CAN) kehitystä kompleksisen verkkoteorian avulla. Vaikka CAN:n topologia on pysynyt vakaana viime vuosina, verkoston sisällä on tapahtunut monia dynaamisia muutoksia, jotka ovat muuttaneet lentoasemien ja lentoyhtiöiden suhteellista merkitystä. Lisäksi tutkimme liikennevirtojen (matkustajien ja rahdin) kehitystä CAN-verkossa. Liikenteen kasvun havaitaan jatkuvan eksponentiaalisena, ja siinä on selviä kausivaihteluita. Havaittiin myös, että rahtiliikenne ja matkustajaliikenne ovat positiivisessa yhteydessä toisiinsa, mutta korrelaatiot ovat varsin erilaisia erityyppisissä kaupungeissa.

**Tulos**

Physica A Kiinan lentoasemaverkon kehitys

**Esimerkki 1.3968**

bioRxiv preprint 2 Tässä tutkimuksessa kehitimme lepakot-isännät-säiliö-ihminen -tiedonsiirtoverkostomallin, jolla simuloidaan mahdollista siirtymistä tartuntalähteestä (todennäköisesti lepakot) ihmisen tartuntaan. Koska lepakot-isännät-säiliö -verkostoa oli vaikea tutkia selkeästi ja julkiset huolenaiheet keskittyivät tartunnan siirtymiseen merenelävistä (säiliö) ihmisiin, yksinkertaistimme mallia säiliö-ihminen-siirtoverkostomalliksi. RP-mallista laskettiin perusmonistumisluku (R 0 ) 2019-nCoV:n tarttuvuuden arvioimiseksi.

**Tulos**

Matemaattinen malli Wuhanin uuden koronaviruksen leviämisen simuloimiseksi.

**Esimerkki 1.3969**

Proteiinimikrosarjat ovat tehokkaita välineitä, joita käytetään laajalti systeemibiologisessa tutkimuksessa. Tartuntatautien osalta patogeenien proteiineista kootuilla proteomimikrosarjoilla on yhä tärkeämpi rooli diagnostisten merkkiaineiden, rokotteiden ja terapeuttisten aineiden löytämisessä. Eri sovelluksia varten on kehitetty erilaisia proteiinimikrosarjojen formaatteja, kuten runsauteen ja toimintaan perustuvia menetelmiä. Sovelluksesta riippuen on otettava huomioon suunnitteluun liittyvät seikat, kuten tarve moninkertaistamiseen ja leimattujen tai leimattomien detektiomenetelmien käyttöön. Tartuntatautitutkimuksen uudet kehityssuuntaukset, haasteet ja tulevat vaatimukset vaikuttavat proteiinimikrosirujen soveltamiseen biomarkkerien löytämiseksi ja validoimiseksi.

**Tulos**

Proteiinimikrosarjat ja tartuntatautien biomarkkerit

**Esimerkki 1.3970**

Taudeille on ominaista, että useimmat taudinaiheuttajat pystyvät tarttumaan useampaan kuin yhteen isäntälajiin. Useimpien taudinaiheuttajien osalta meillä on kuitenkin edelleen vain vähän tietoa siitä, miten tämä vaikuttaa infektioiden epidemiologiaan, pysyvyyteen ja virulenssiin - mukaan luettuina useat zoonoottiset taudinaiheuttajat, jotka elävät luonnonvaraisten eläinten reservaareissa ja leviävät ihmisiin. Tässä luvussa tarkastellaan nykytietämystä sinisorsasta (Anas platyrhynchos) patogeenien isäntänä. Tämä laji on laajalle levinnyt ja asuu usein ihmisten ja karjan läheisyydessä, ja se on tärkeä riistalintulaji ja kotieläiminä pidettävien sorsien esi-isä. Näin ollen se on erinomainen mallilaji, jonka avulla voidaan tuoda esiin luonnonvaraisten eläinten ja kotieläinten rajapinnan näkökohtia ja merkitystä ihmisten terveydelle. Keskustelemme sinisorsasta useiden patogeenien isäntänä, mutta keskitymme syvällisemmin siihen influenssa A -viruksen (IAV) reservoari-isäntänä. Viime vuosikymmeninä IAV-tutkimus on lisääntynyt voimakkaasti, mikä johtuu osittain sellaisten erittäin patogeenisten virusmuunnosten synnystä ja leviämisestä, jotka ovat olleet tuhoisia kotieläiminä pidetylle siipikarjalle ja aiheuttaneet useita ihmisiin levinneitä tartuntoja. Tämän luvun tavoitteena on koota yhteen ja tarkastella IAV:n epidemiologiaa ja evoluutiota säätelevien viruksen, isännän ja ympäristötekijöiden monimutkaisia vuorovaikutussuhteita.

**Tulos**

Ankoista ja miehistä: Zoonoosin aiheuttajan ekologia ja evoluutio luonnonvaraisessa säiliöisännässä.

**Esimerkki 1.3971**

Streptococcus pneumoniae on merkittävä keuhkokuumeen, sepsiksen ja aivokalvontulehduksen aiheuttaja. Huokosia muodostava toksiini pneumolysiini on S. pneumoniaen keskeinen virulenssitekijä, jonka NLRP3-inflammasomi voi aistia. Yli 90 serotyypin joukosta serotyypin 1 pneumokokit (erityisesti MLST306) ovat nousseet maailmanlaajuisesti merkittäväksi invasiivisten sairauksien aiheuttajaksi. Sen erityispiirteen syy on kuitenkin puutteellisesti ymmärretty. Siksi tutkimme pneumokokki-infektiota ihmisen soluissa ja ihmisen keuhko-elinviljelyjärjestelmässä, joka jäljittelee alempien hengitysteiden infektiota. Osoitimme, että eri pneumokokin serotyypit aktivoivat eri tavoin inflammasomista riippuvaista IL-1β-tuotantoa ihmisen keuhkokudoksessa ja soluissa. Täysin hemolyyttisiä pneumolysiinejä ilmentävät serotyyppien 2, 3, 6B ja 9N pneumokokit aktivoivat NLRP3-inflammasomista riippuvaisen vasteen, kun taas ei-hemolyyttisiä toksiineja ilmentävät serotyyppien 1 ja 8 kannat aktivoivat heikosti IL-1β-tuotantoa. Näin ollen puhdistettu hemolyyttinen pneumolysiini mutta ei serotyypin 1 ei-hemolyyttinen toksiini aktivoi voimakkaan IL-1β-tuotannon ihmisen keuhkoissa. Tietomme viittaavat siihen, että serotyypin 1 pneumokokkien väistäminen inflammasomista riippuvaisten synnynnäisten immuunivasteiden tieltä saattaa osaltaan vaikuttaa niiden kykyyn aiheuttaa invasiivisia sairauksia ihmisissä.

**Tulos**

Serotyypin 1 ja 8 pneumokokit välttävät ihmisen keuhkokudoksen inflammasomien havaitsemisen.

**Esimerkki 1.3972**

Sellaisia diagnostisia välineitä, jotka mahdollistavat näytteiden samanaikaisen seulonnan useiden taudinaiheuttajien varalta, tarvitaan yhä enemmän, koska ne poistavat muiden menetelmien rajoitukset, joilla voidaan seuloa vain yksi tai muutama taudinaiheuttaja kerrallaan. Mikrosirujen etuna on, että niillä voidaan testata suuri määrä näytteitä samanaikaisesti, seuloa useita patogeenityyppejä näytettä kohti ja niiden herkkyys on verrattavissa nykyisiin menetelmiin, kuten PCR:ään. Joukon suunnittelua pidetään usein tärkeimpänä prosessina kaikissa mikrojoukkokokeissa, ja se voi olla ratkaiseva tekijä tutkimuksen onnistumisen kannalta. Tällä hetkellä ei ole olemassa mikrosarjoja jyrsijöiden levittämien patogeenien samanaikaiseen havaitsemiseen. Tämän raportin tavoitteena on selittää sellaisen seulontatyökaluna käytettävän mikroarray-alustan suunnittelua, kehittämistä ja arviointia, jossa yhdistyvät helppokäyttöisyys ja useiden jyrsijöiden levittämien zoonoottisesti merkittävien patogeenien nopea tunnistaminen. Nukleiinihappo monistettiin moninkertaisella biotinylointi-PCR:llä ennen hybridisointia mikrosarjoille. Joukkojen herkkyys oli verrattavissa tavanomaiseen PCR:ään, vaikkakin vähemmän herkkä kuin reaaliaikainen PCR. Tässä esitelty array on prototyyppi mikroarray-tunnistusjärjestelmästä zoonoottisille patogeeneille, jotka voivat tartuttaa jyrsijälajeja.

**Tulos**

DNA-pohjaisen mikrosirun kehittäminen zoonoottisten taudinaiheuttajien havaitsemiseksi jyrsijölajeissa.

**Esimerkki 1.3973**

Rekombinanttisekvenssien tunnistaminen suurten genomitietokantojen aikakaudella on haastavaa, sillä se edellyttää tehokasta algoritmia rekombinanttiehdokkaiden ja vanhempien tunnistamiseksi sekä sopivia tilastollisia menetelmiä suoritettujen vertailujen suuren määrän korjaamiseksi. Vuonna 2007 esiteltiin laskenta tarkalle ei-parametriselle mosaiikkitilastolle, jolla saatiin erittäin tarkat P-arvot oletetuille rekombinanteille. Tämä tarkka laskutoimitus tarkoitti, että myös moninkertaisten vertailujen perusteella korjatuilla P-arvoilla oli suuri tarkkuus, mikä on ratkaisevan tärkeää, kun tehdään miljoonia tai miljardeja testejä suurissa tietokannoissa. Tässä esitämme parannuksen tämän laskennan algoritmiseen monimutkaisuuteen O(mn 3 ):stä O(mn 2 ):een, jossa m ja n ovat rekombinaation kannalta informatiivisten rekombinaatiokohtien lukumäärät rekombinanttiehdokkaassa. Tämä uusi laskutapa mahdollistaa rekombinaatioanalyysin suorittamisen linjauksissa, joissa on tuhansia polymorfisia kohtia. Vertailukokeet esitetään virusgenomien sekvenssikohdistuksilla, esitellään uusia ominaisuuksia ja keskustellaan rekombinaatioanalyysin ulkopuolisista sovelluksista.

**Tulos**

3SEQ-rekombinaation havaitsemisalgoritmin parantunut algoritmin monimutkaisuus

**Esimerkki 1.3974**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin 10 serologisen määrityksen suorituskykyä Mycoplasma pneumoniae -infektion diagnosoinnissa. Yhteensä testattiin 145 seerumia 120 potilaalta. Ne saatiin potilailta, jotka olivat serologisesti positiivisia M. pneumoniae -infektion suhteen, sekä potilailta, jotka olivat saaneet infektion mikro-organismeilla, jotka voivat aiheuttaa interstitiaalista keuhkokuumetta. Seuraavia määrityksiä käytettiin: SeroMP IgM ja IgG, SeroMP rekombinantti IgM, IgA ja IgG, Liaison M. pneumoniae IgM ja IgG ja M. pneumoniae IgM, IgA ja IgG ELISA Medac. Sekä SeroMP-rekombinantti- että Liaison-määritykset osoittivat matalaa IgM-spesifisyyttä, ja ristireaktiivisuutta havaittiin pääasiassa potilasryhmissä, joilla oli akuutti sytomegalovirus- ja Epstein-Barr-virusinfektio. IgA:n osalta Medac-määritys oli vähemmän spesifinen kuin SeroMP Recombinant -määritys. IgG-analyyseissä havaittiin ristiriitaisuuksia neljän testin välillä, ja kultaisen standardin puuttumisen vuoksi 22 tulosta poistettiin ennen herkkyyden ja spesifisyyden määrittämistä. Näin ollen IgG-määritysten yleistä suorituskykyä saatetaan yliarvioida; SeroMP-määritys osoitti kuitenkin, että herkkyys oli puutteellinen. IgG:n seroprevalenssi näyttää olevan hyvin alhainen, mikä herättää huolta siitä, pystytäänkö serologisilla menetelmillä havaitsemaan IgG-tasot ajan mittaan. Serologia on edelleen ensisijainen biologinen väline M. pneumoniae -infektion diagnosoimiseksi, mutta määrityksiä on parannettava ja standardoitava erityisesti IgG:n määrittämiseksi.

**Tulos**

10 serologisen määrityksen arviointi Mycoplasma pneumoniae -infektion diagnosoimiseksi ☆.

**Esimerkki 1.3975**

Perkinsus-suvun fylogeneettinen asema on epävarma. Saadaksemme paremman käsityksen Perkinsus-suvun, dinoflagellaattien ja muiden alveolaattien välisestä suhteesta analysoimme ydinkoodattua spliced-leader (SL) RNA:ta ja mitokondriaalisia geenejä, intronien esiintyvyyttä ja moniproteiinifylogenioita. Toisin kuin dinoflagellaateissa esiintyvä kanoninen 22 nt:n SL (DinoSL), P. marinuksella on lyhyempi (21 nt) ja pidempi (22 nt) SL, jonka sekvenssit eroavat hieman DinoSL:stä. Tärkeimpien SL-RNA:n transkriptien koko vaihtelee P. marinuksessa 80-83 nt:n ja P. chesapeakissa ,83 nt:n välillä, mikä on huomattavasti suurempaa kuin dinoflagellaattien tyypillinen #56 nt:n SL-RNA. Useimmissa 41 ennustettuun proteiinisekvenssiin perustuvissa fylogeneettisissä puissa P. marinus haarautui dinoflagellaattiklaadin juurelle, johon kuuluivat muinaiset taksonit Oxyrrhis ja Amoebophrya, apicomplexans-klaadin sisariksi, ja joissakin tapauksissa apicomplexans-klaadin sisariksi apicomplexans-klaadille. Tutkituista 104:stä Perkinsus spp:n geenistä 69,2 prosentilla oli introneja, mikä on suurempi intronien esiintyvyys kuin dinoflagellaateilla. Perkinsus spp. mitokondrioiden sytokromi B:n ja sytokromi C:n oksidaasi I-alayksikön geenien ja niiden cDNA:iden tutkimuksessa ei havaittu mRNA:n muokkausta, mutta nämä transkriptit voidaan kääntää vain, jos jokaiseen AGG- ja CCC-kodoniin lisätään frameshifti, ikään kuin AGGY koodaisi glysiiniä ja CCCCU proliinia. Nämä tulokset yhdessä lukuisten luonnehtimattomien "merialveolaattiryhmä I:n" ja Perkinsuksen kaltaisten sukulinjojen läsnäolon kanssa, jotka erottavat perkinsidit ydindinoflagellaateista, laajentavat tukea Perkinsus-suvun kuulumiselle itsenäiseen sukulinjaan (Perkinsozoa), joka sijoittuu Apicomplexa- ja Dinoflagellata-sukujen väliin.

**Tulos**

Splikoidut johtavat RNA:t, mitokondrion geenien kehyssiirtymät ja moniproteiinifylogenia laajentavat tukea Perkinsus-suvulle ainutlaatuisena Alveolaattiryhmänä.

**Esimerkki 1.3976**

Potyviridae-heimoon kuuluu noin 30 prosenttia kasviviruksista, ja se aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita maailmanlaajuisesti. Hiljattain havaittiin, että pieni päällekkäinen koodaava sekvenssi, jota kutsutaan pipoksi, on konservoitunut kaikkien potyvirusten genomissa. PIPO ilmentyy osana frameshift-proteiinia, P3N-PIPO:ta, joka on välttämätön viruksen solusta soluun siirtymiselle. Frameshift-ekspressiomekanismia ei kuitenkaan ole toistaiseksi tunnettu. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että viruksen RNA-polymeraasille ominainen transkriptionaalinen lipsahdus johtaa transkriptioiden populaatioon, jossa on ylimääräinen A-kirjain erittäin konservoituneessa GAAAAAA-sekvenssissä, mikä mahdollistaa P3N-PIPO:n ilmentymisen. Liukumisen tehokkuus on ~2 % nauriin mosaiikkiviruksessa, ja GAAAAAA-sekvenssin mutaatiot estävät liukumisen. Vaikka transkriptionaalisen liukumisen hyödyntäminen tunnetaan hyvin negatiivisen sensorisen RNA:n viruksissa, kuten Ebola-, sikotauti- ja tuhkarokkoviruksissa, tämä on tietojemme mukaan ensimmäinen raportti sen laajamittaisesta hyödyntämisestä geeniekspressiossa positiivisen sensorisen RNA:n viruksissa.

**Tulos**

Transkriptionaalinen liukuminen positiivisen sensorisen RNA-viruksen Potyviridae-perheessä.

**Esimerkki 1.3977**

Kasvirusproteinaasit tuote, mutta myös säätelevät sen aktiivisuutta tai subcellulaarista lokalisaatiota poistamalla toiminnallisia domeeneja. Alphalike-, carmolike- ja sobemolike-virusten geenit ilmentyvät erilaisten strategioiden yhdistelmillä, jotka vaikuttavat transkription (subgenomisten (sg) RNA:iden synteesi) ja/tai translaation (vaihtoehtoiset translaation aloituskohdat, frameshifting ja läpilukeminen tukahdutettavissa olevilla terminaatiokodoneilla) tasolla. Joissakin tapauksissa geeniekspressio saatetaan päätökseen posttranslationaalisesti viruksen koodaaman proteolyysin välityksellä. Proteiinien esiasteiden proteolyyttistä prosessointia on havaittu myös kasvien pararetroviruksissa. Näillä viruksilla on kaksijuosteinen (ds) DNA-genomi, joka replikoituu RNA-välikappaleiden kautta (Hohn ja FOtterer, 1997). Tässä tapauksessa viruksen koodaama proteinaasi kuuluu asparagiiniperheeseen, ja isännän kysteiiniproteinaasi näyttää osallistuvan virusproteiinin kypsyttämiseen. Olemme tässä pyrkineet antamaan kokonaiskuvan siitä, miten eri kasvivirusryhmät käyttävät proteolyyttistä prosessointia genomiensa ilmentämisessä.

**Tulos**

Kasvivirusten genomin ilmentymiseen osallistuvat proteinaasit

**Esimerkki 1.3978**

Arvioimme pysyvien infektioiden aikana tapahtuvia muutoksia virusgeenien ilmentymisessä kloonaamalla tuhkarokkoviruksen (MV) geenien täyspitkät transkriptit kahden subakuuttia sklerosoivaa panenkefaliittia sairastavan potilaan ja yhden tuhkarokkoviruksen aiheuttamaa inkluusiokehon enkefaliittia sairastavan potilaan aivojen ruumiinavauksista. Näiden MV-geenien sekvenssi paljasti, että todennäköisesti lähes 2 prosenttia nukleotideista oli mutatoitunut pysyvyyden aikana, ja 35 prosenttia näistä eroista johti aminohappomuutoksiin. Yksi näistä nukleotidikorvauksista ja yksi deletio johtivat kahden fuusiogeenin lukukehysten muuttumiseen, mikä vahvistettiin synteettisten mRNA:iden in vitro -translaatiolla. Yksi mutaatioryhmä oli poikkeuksellinen; MIBE-tapauksen matriisigeenissä 50 prosenttia U-jäännöksistä oli muuttunut C:ksi, mikä saattaa johtua erittäin vinoutuneesta kopiointitapahtumasta, joka vaikuttaa yksinomaan tähän geeniin. Ehdotamme, että MIBE-tapauksen mutaatioryhmä ja muut mutaatioyhdistelmät muissa tapauksissa suosivat MV-infektioiden leviämistä aivosoluissa antamalla valikoivan edun mutaatiogenomille. c c c c Kuva 3. MIBE-tapauksen mutaatioryhmä. Tapausten A, 8 ja C M-geenien sekvenssit verrattuna muihin M-geenien sekvensseihin.

**Tulos**

Vääristynyt hypermutaatio ja muut geneettiset muutokset viallisissa tuhkarokkoviruksissa ihmisen aivoinfektioissa.

**Esimerkki 1.3979**

Ihmisravinnoksi tarkoitetun bushmeat-lihan ja muiden luonnonvaraisten eläinten ja kasvien kauppa asettaa ainutlaatuisia haasteita poliittisille päättäjille, jotka joutuvat tekemään kompromisseja suojelun, elintarviketurvan, elintarviketurvallisuuden, kulttuurin ja perinteiden välillä. Näissä monimutkaisissa kysymyksissä kvantitatiiviseen tietoon perustuvat riskinarvioinnit helpottaisivat näyttöön perustuvaa päätöksentekoa. Ehdotamme käsitteellistä mallia tautien leviämisen riskianalyysille, joka sisältää nämä monet muut näkökohdat. Kvantifioidaksemme useita tähän käsitteelliseen malliin sisältyviä prosesseja teimme kyselylomaketutkimuksia luonnonvaraisten eläinten kuluttajille ja myyjille Laosin demokraattisen kansantasavallan (Laos, Laos) puolikaupunkimaisissa keskuksissa ja teimme suoraa havainnointia kuluttajakäyttäytymisestä. Markkinakojujen suoran havainnoinnin perusteella arvioitiin, että keskimäärin 10 kilogrammaa j o u u r i n a l l e n h o m e p a g e : w w w w . e l s e v i e r . c o m / l o c a t e / s c i t o t o t t e n v bushmeat biomassaa kojua kohden tunnissa. Sosiodemografiset tiedot viittasivat siihen, että bushmeat-lihan kulutus kaupunkialueilla ei ollut toimeentulon turvaamista, vaan pikemminkin ruokavalion mieltymysten ja perinteiden aiheuttamaa. Kuluttajien käyttäytymistä koskevat havainnot osoittivat, että kukin eläin saa keskimäärin 7 kontaktia tunnissa. Esitämme muita keskeisiä parametreja, joiden avulla voidaan arvioida bushmeat-lihan kulutuksesta aiheutuvaa tautien leviämisriskiä, ja havainnollistamme niiden käyttöä arvioitaessa bushmeat-lihan kulutuksen kokonaisvaikutuksia kansanterveyteen ja sosioekonomisiin tekijöihin. Integroivien lähestymistapojen soveltaminen bushmeat-lihan kulutuksen tutkimiseen on olennaisen tärkeää, jotta voidaan kehittää tehokkaita ja tasapainoisia politiikkoja, jotka tukevat luonnonsuojelun, kansanterveyden ja maaseudun kehittämisen tavoitteita.

**Tulos**

Kohti riskien kvantifiointia luonnonsuojelun ja terveyden yhteydestä: Laosin demokraattisen kansantasavallan bushmeat-markkinoiden tapaus.

**Esimerkki 1.3980**

Tyypin II transmembraaniset seriiniproteaasit TMPRSS2 ja HAT aktivoivat influenssaviruksia ja SARS-koronavirusta (TMPRSS2) soluviljelmissä, ja niillä voi olla tärkeä rooli viruksen leviämisessä ja patogeneesissä tartunnan saaneessa isännässä. Tällä hetkellä on kuitenkin suurelta osin epäselvää, missä määrin nämä proteaasit ilmentyvät viruksen kohdesoluissa ihmiskudoksissa. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että sekä HAT että TMPRSS2 ekspressoituvat yhdessä 2,6-sidoksissa olevien sialiinihappojen, ihmisen influenssavirusten tärkeimmän reseptorimääritteen, kanssa kaikkialla ihmisen hengitysteissä. Samoin SARS-koronaviruksen reseptorin ACE2:n ja TMPRSS2:n yhteisekspressiota havaittiin usein ylemmissä ja alemmissa aerodigestiivisissa trakteissa, lukuun ottamatta äänihuulten taitteita, epiglottista ja henkitorvea. Lopuksi influenssaviruksen aktivointi oli konservoitunut ihmisen, lintujen ja sian TMPRSS2:n välillä, mikä viittaa siihen, että tämä proteaasi saattaa aktivoida influenssaviruksen reservoari-, väli- ja ihmisisännissä. Yhteenvetona tuloksistamme voidaan todeta, että TMPRSS2 ja HAT ilmentyvät tärkeissä influenssa- ja SARS-koronaviruksen kohdesoluissa ja voivat siten tukea viruksen leviämistä ihmisisännässä.

**Tulos**

Influenssa- ja SARS-koronaviruksen aktivoivat proteaasit TMPRSS2 ja HAT ilmentyvät useissa paikoissa ihmisen hengitysteissä ja ruoansulatuskanavissa.

**Esimerkki 1.3981**

Länsi-Afrikan EBOV-epidemia 2013-2016 oli tähän mennessä suurin EBOV-epidemia. Virusspesifisen CD8+ T-soluimmuniteetin analyysi 30 eloonjääneellä osoitti, että 26:lla näistä henkilöistä oli CD8+-vaste vähintään yhdelle EBOV-proteiinille. Vallitseva vaste (25/26 koehenkilöä) oli spesifinen EBOV:n nukleokapsidiproteiinille (NP). On ehdotettu, että EBOV:n NP:n epitoopit voisivat muodostaa tärkeän osan tehokkaasta T-solurokotteesta Ebola Zaire -bakteeria vastaan. Osoitamme, että EBOV NP:n konservoituneella alueella sijaitseva 9-aminohappoinen peptidi NP44-52 (YQVNNLEEI) suojaa sairastuvuudelta ja kuolleisuudelta hiirelle adaptoidun EBOV-haasteen jälkeen. Yksittäinen rokottaminen C57BL/6 : bioRxiv preprint -hiirellä käyttäen NP44-52:ta sisältävää adjuvantoitua mikrosfääristä peptidirokotevalmistetta riittää antamaan hiirille immuniteetin. Työmme viittaa siihen, että CD8+ T-solujen immuniteettiin perustuva peptidirokote EBOV:n eloonjääneillä on konseptuaalisesti järkevä ja toteuttamiskelpoinen. SARS-CoV-2:n nukleokapsidiproteiinit sisältävät useita luokan I epitooppeja, joiden ennustetut HLA-rajoitteet ovat sopusoinnussa laajan väestöpeiton kanssa. Samankaltainen lähestymistapa CTL-rokotteen suunnitteluun voi olla mahdollinen tämän viruksen osalta.

**Tulos**

Tehokas CTL-peptidirokote Ebola Zaire -bakteeria vastaan, joka perustuu eloonjääneiden CD8+-ihmisten CD8+-kohdistamiseen tiettyyn nukleokapsidiproteiiniepitooppiin, jolla on potentiaalisia vaikutuksia COVID-19-rokotteen suunnitteluun.

**Esimerkki 1.3982**

Kahdenkymmenen perinteisen kiinalaisen lääkkeen (TCM) antimikrobista aktiivisuutta arvioitiin neljää yleistä suun bakteeria vastaan. TCM-lääkkeiden herkkyys Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans ja Porphyromonas gingivalis -bakteereille testattiin. Kunkin bakteerilajin suspensiota inokuloitiin hevosveriagarilevylle, jossa TCM:t oli liotettu erikseen 6 mm:n paperilevyille. Levyjä inkuboitiin 48 tuntia anaerobisesti ja saatiin kolmen eri alueen keskimääräiset kasvun estohalkaisijat. Positiivisena kontrollina käytettiin 0,2 % (w/v) klooriheksidiiniä. Pienin inhiboiva pitoisuus ja pienin bakterisidinen pitoisuus määritettiin liemi-mikrolaimennusmäärityksellä. Fructus armeniaca mume oli tehokas kaikkia neljää bakteeria vastaan. Kolmetoista TCM:ää osoitti antimikrobista aktiivisuutta Porphyromonas gingivalis -bakteeria vastaan, mukaan lukien Cortex magnoliae officinalis, Cortex phellodendri, Flos caryophylli, Flos lonicerae japonicae, Fructus armeniaca mume, Fructus forsythiae suspensae, Herba cum radice violae yedoensitis, Herba menthae haplocalycis, Pericarpium granati, Radix et rhizoma rhei, Radix gentianae, Ramulus cinnamomi cassia ja Rhizoma cimicifugae. Cortex phellodendri osoitti antimikrobista aktiivisuutta Streptococcus mutansia vastaan, kun taas Radix et rhizoma rhei tehosi Streptococcus mitisiin ja Streptococcus sanguisiin. Fructus armeniaca mume vaikutti estävästi Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans ja Porphyromonas gingivalis -bakteereihin in vitro.

**Tulos**

Kiinalaisen lääketieteen yrttien antimikrobinen aktiivisuus suun biofilmissä esiintyviä yleisiä bakteereja vastaan. Pilottitutkimus

**Esimerkki 1.3983**

Erilaisia viruksia voidaan pitää yhtenä yleisimmistä ihmisten sairauksien aiheuttajista, lievistä sairauksista todella vakaviin, kuolemaan johtaviin sairauksiin. Lukuisat virukset ovat patogeenisiä myös eläimille ja kasveille, ja monet niistä muuttuvat mutaatioiden myötä patogeenisiksi myös ihmisille. On vahvistettu useita tapauksia, joissa alun perin eläimistä peräisin olevat virukset ovat vaikuttaneet ihmisiin. Virusinfektiot aiheuttavat ihmisillä merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta, jonka lisääntyminen johtuu maailman väestön yleisestä immunosuppressiosta, ilmastonmuutoksesta ja yleisestä globalisaatiosta. Huolimatta siitä, että lääketeollisuus kiinnittää suurta huomiota ihmisen virusinfektioihin, monilla kliinisesti käytetyillä viruslääkkeillä on myös lisääntynyttä toksisuutta ihmissoluille, rajoitettua biologista hyötyosuutta eivätkä ne siten ole täysin sopivia terapeuttiseen profiiliin. Lisäksi resistenssin vuoksi henkeä uhkaavissa infektioissa tarvitaan viruslääkkeiden yhdistelmiä. Näin ollen uusien viruslääkkeiden kehittäminen on erittäin tärkeää viruksen leviämisen hillitsemiseksi. Toisaalta rakenteellisesti uusien viruslääkkeiden löytämiseen ja kehittämiseen liittyy riskejä. Siksi kehitetään toista strategiaa, nimittäin olemassa olevien viruslääkkeiden uudelleenmuotoilua nanomuotoisiksi ja erilaisten metalli- ja metalloidinanohiukkasten tutkimista niiden diagnostisten, ennaltaehkäisevien ja terapeuttisten viruslääkesovellusten osalta. Tässä luvussa keskitytään nanokokoluokan materiaaleihin/valmisteisiin, joita voidaan käyttää ihmisen immuunikatoviruksen, influenssa A -virusten (alatyypit H3N2 ja H1N1), lintuinfluenssa- ja sikainfluenssavirusten, hengitystieoireyhtymäviruksen, herpes simplex -viruksen, hepatiitti B- ja C-virusten, Ebola- ja Marburg-virusten, Newcastlen tautiviruksen, dengueviruksen ja zikaviruksen sekä pseudorabies-viruksen aiheuttamien virustautien hoitoon tai leviämisen estämiseen. Keskustellaan tehokkaista pitkävaikutteisista ja kohdeselektiivisistä viruslääkkeistä, jotka on kehitetty suun kautta, suonensisäisesti, lihaksensisäisesti, intranasaalisesti, intrarektaalisesti, intravaginaalisesti ja ihonsisäisesti käytettäviksi. Lisäksi hahmotellaan nanohiukkaspohjaisten rokotevalmisteiden etuja, jotka voivat varmistaa ristikkäissuojan eri viruksia vastaan.

**Tulos**

Nanoformulaatiot: Ihmisiin ja eläimiin tarttuvien virustautien hoidossa arvokas väline.

**Esimerkki 1.3984**

Insertiosekvenssin IS/ koodaama transposaasi syntyy kahdesta vaiheesta poikkeavasta lukukehyksestä (insA ja B'-insB) translaatiokehyksen siirrolla, joka tapahtuu kuuden adeniinin -1-suuntaisen juoksun sisällä. Frameshiftingin kannalta olennaisen sekvenssin määrittämiseksi adeniinijuoksun sisältävälle alueelle tuotiin substituutiomutaatioita, joiden vaikutusta frameshiftingiin tutkittiin. Substituutiot jokaisessa kolmessa (2., 3. ja 4.) adeniinijäämässä, jotka tRNA:n Lys-lukemisinsA tunnistaa, aiheuttivat vakavia vikoja kehysten siirtymisessä, mikä osoittaa, että nämä kolme adeniinijäämää ovat välttämättömiä kehysten siirtymiselle. Adeniinijuoksua reunustavalle alueelle ja juoksun alapuolella sijaitseviin sekundäärirakenteisiin tehtyjen substituutiomutaatioiden vaikutukset olivat kuitenkin vähäisiä, mikä osoittaa, että tällainen alue ja tällaiset rakenteet eivät ole välttämättömiä kehysten siirtymiselle. InsA:n terminaatiokodonin sisältävän alueen poistaminen aiheutti fi-galaktosidaasiaktiivisuuden vähenemisen, joka oli määritelty lacZ-fuusioplasmidilla B'-insB:n kanssa samassa kehyksessä. InsA:n villityyppisen terminaatiokodonin vaihtaminen toiseen tai ylimääräisen terminaatiokodonin lisääminen natiivin terminaatiokodonin ylävirtaan sijaitsevalle alueelle aiheutti fi-galaktosidaasiaktiivisuuden lisääntymisen, mikä osoittaa, että insA:n terminaatiokodoni vaikuttaa kehystensiirron tehokkuuteen.

**Tulos**

DNA-sekvenssit, joita tarvitaan IS1:n koodaaman transposaasin tuotannossa tapahtuvaan translaatiokehysten siirtymiseen.

**Esimerkki 1.3985**

Tartuntataudit, etenkin kun ne ovat uusia ja erittäin tarttuvia, voivat olla tuhoisia ja aiheuttaa epidemioita ja pandemioita. Tällaisten tapahtumien seurausten ennustaminen suhteessa mahdollisiin toimenpiteisiin on ratkaisevan tärkeää yhteiskunnan ja terveydenhuollon suunnittelun ja resurssitarpeiden ennakoinnin kannalta. Deterministisillä ja mekanistisilla malleilla voidaan kuvata tärkeimmät tunnetut epidemioiden ilmiöt ja samalla mahdollistaa tulosten mielekäs tulkinta. Tässä työssä kehitettiin deterministinen mekanistinen väestötasapainomalli. Malli kuvaa väestön yksilöitä infektiovaiheen ja ikäryhmän mukaan. Populaatiota käsitellään tiiviinä, hyvin sekoittuneena yhteisönä, jossa ei esiinny muuttoliikkeitä. Tartuntanopeudet sekä kliiniset ja epidemiologiset tiedot säätelevät taudin vaiheiden välisiä siirtymiä. Nykyinen malli tarjoaa ponnahduslaudan, jonka varaan voidaan rakentaa, ja sen nykyinen vähäinen monimutkaisuus mahdollistaa sen, että muut kuin asiantuntijat ja poliittiset päättäjät voivat ymmärtää muuttujat ja ilmiöt.

**Tulos**

Mekanistinen populaatiotasapainomalli, jolla arvioidaan tartuntatautiepidemioiden torjuntatoimien vaikutusta: COVID19:n tapaus

**Esimerkki 1.3986**

Ihmisen parainfluenssavirukset (HPIV) ovat yleisiä lasten vaikeiden hengitystievirustautien aiheuttajia. Luonnehdimme villityyppistä HPIV2-infektiota ihmisen hengitysteiden epiteelin (HAE) in vitro -mallissa ja havaitsimme, että virus replikoituu korkeaan titteriin, irtoaa apikaalisesti, kohdistuu säikeisiin ja aiheuttaa minimaalisen sytopatologian. Kokeellisen, elävän heikennetyn HPIV2-rokotekannan, joka sisälsi sekä lämpötilaherkkiä (ts) että ei-ts-vaimennettuja mutaatioita, replikaatio rajoittui >30-kertaisesti rHPIV2-WT:hen verrattuna HAE:ssä 32 °C:ssa, ja sen replikaatio oli vain vähän tuottavaa 37 °C:ssa. Tämä rajoitus oli samansuuntainen kuin heikentyminen afrikkalaisten vihreiden apinoiden ylä- ja alahengitysteissä, mikä tukee HAE-mallia sopivana ja kätevänä järjestelmänä HPIV2-rokotekandidaattien karakterisointiin.

**Tulos**

Kokeellisen elävän heikennetyn ihmisen parainfluenssaviruksen tyypin 2 rokotteen kasvun rajoittuminen ihmisen säikeisilmäepiteelissä in vitro vastaa kasvun rajoittumista afrikkalaisilla vihreillä apinoilla.

**Esimerkki 1.3987**

Solureseptorivälitteisillä signaalireiteillä on kriittinen rooli ihmisen sytomegalovirusinfektion (HCMV) alkuvaiheen immuunivasteessa. Tyypin I transmembraaniglykoproteiinin CD147/EMMPRIN (ekstrasellulaarisen matriksin metalloproteinaasi-induktori) osuutta HCMV-infektion antiviraalisessa vasteessa ei kuitenkaan vielä tunneta. Tässä osoitimme, että CD147:n spesifinen knockdown vähensi merkittävästi HCMV:n aiheuttamaa NF-κB:n ja interferoni-beetan (IFN-β) aktivaatiota, jotka vaikuttavat solujen antiviraalisiin vasteisiin. Seuraavaksi vahvistimme, että HCMV:n koodaama miR-US25-1-5p voi kohdistua CD147-mRNA:n 3 UTR:ään (Untranslated Region) ja siten helpottaa HCMV:n lyyyttistä leviämistä alhaisella infektiokertoimella (MOI). Syklofiliini A:n (sCyPA), joka on CD147:n ligandi ja proinflammatorinen sytokiini, ilmentyminen ja eritys lisääntyivät vasteena HCMV-ärsykkeille. Lopuksi vahvistimme, että CD147 välitti HCMV:n käynnistämää antiviraalista signalointia sCyPA-CD147-ERK (solunulkoisesti säädellyt proteiinikinaasit)/NF-κB-akselin signalointireitin kautta. Nämä havainnot paljastavat tärkeän HCMV:n mekanismin, jolla se kiertää antiviraalista synnynnäistä immuniteettia koodatun mikroRNA:nsa kautta kohdistamalla transmembraaniglykoproteiini CD147:ään, ja mahdollisen syyn HCMV:n aiheuttamiin tulehduksellisiin häiriöihin, jotka johtuvat proinflammatorisen sytokiinin CyPA:n erityksestä.

**Tulos**

Ihmisen sytomegaloviruksen koodaama miR-US25-1-5p heikentää CD147/EMMPRIN-välitteistä varhaista antiviraalista vastetta.

**Esimerkki 1.3988**

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. David A Warrell - Merenpistojen kipua lievittää kuuma (45 °C) vesi. Skorpionikalojen ja laatikkomeduusojen aiheuttamiin myrkytyksiin valmistetaan vastamyrkkyjä Keskeiset ominaisuudet MYRKYLLISET KALAT [1-3] Vaikka yli 1200 kalalajin uskotaan olevan myrkyllisiä, vain noin 200 lajia voi aiheuttaa vaarallisia pistoja. Harvoin kuolemaan johtavia pistoja aiheuttavat rustokalat (Chondrichthyes-luokka), kuten hait ja koirasimpukat (Squaliformes-luokka), rauskut ja mantat (Rajiformes-luokka); ja luiset kalat (yläluokka Osteichthyes), kuten rauskukalat (luokka Actinopterygii), jotka kuuluvat luokkiin Siluriformes (monni), Perciformes [perheet Trachinidae (näätäkalat), Uranoscopidae (tähti- tai kivinostajat) ja muut] ja Scorpaeniformes (skorpionikalat, kivimonnit, leijonakalat-Synanceja/Synanceia spp.) (kuvat 134.

**Tulos**

34 Ihmisille vaaralliset eläimet

**Esimerkki 1.3989**

SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n ilmaantuminen johti lepakoiden koronavirusten suuren monimuotoisuuden löytymiseen. Euroopassa tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että koronaviruksia esiintyy lepakoissa Ranskassa, mutta tämä kuvastaa vain murto-osaa koko monimuotoisuudesta. Tässä tutkimuksessa tutkittiin laajasti Länsi-Euroopassa kiertävien koronavirusten monimuotoisuutta. Kymmenen alfakoronavirusta yhdestätoista Miniopteridae-, Vespertilionidae- ja Rhinolophidae-heimoihin kuuluvasta lepakkolajista ja SARS-CoV:hen liittyvä betakoronavirus Rhinolophus ferrumequinumista tunnistettiin. Länsi-Euroopasta tällä hetkellä raportoitujen lepakoiden koronavirusten monimuotoisuus ja esiintyvyys on paljon suurempi kuin aiemmin on kuvattu, ja niihin kuuluu SARS-CoV:n sisäryhmä. Tämä monimuotoisuus osoittaa koronavirusten dynaamisen evoluution ja levinneisyyden tässä lajissa. Tunnistetut koronavirukset liittyivät kuitenkin johdonmukaisesti tiettyyn lepakkolajiin tai -sukuun, ja nämä suhteet säilyivät maantieteellisestä sijainnista riippumatta. Samasta lajista Euroopassa ja Aasiassa peräisin olevien koronavirusten havaittu fylogeneettinen ryhmittyminen korostaa isännän ja patogeenin yhteisevoluution merkitystä tässä ryhmässä.

**Tulos**

SARS-CoV:hen liittyvä Betacoronavirus ja erilaisia Alphacoronavirusjäseniä löydetty läntisestä vanhasta maailmasta ☆.

**Esimerkki 1.3990**

Useimmat eukaryoottiset mRNA:t käännetään käyttämällä cap-riippuvaista translaatiomekanismia. Kuitenkin ;10 % nisäkkäiden mRNA:ista aloittaa translaation cap-riippumattomalla mekanismilla, jota ei tunneta hyvin. Nämä mRNA:t sisältävät sisäisen ribosomin sisäänmenokohdan (IRES, internal ribosome entry site), joka sijaitsee 59:n translaatiota vailla olevalla alueella. CrPV:n (CrPV) intergeenisen alueen IRES (IGR IRES) toimii hiivassa, nisäkkäissä ja kasveissa, eikä se vaadi mitään translaation aloitustekijöitä. Käytimme hiivagenetiikkaa ymmärtääkseen, miten IRES rekrytoi ribosomit suoraan mRNA:lle. Havaitsimme, että Rps25p:llä on olennainen rooli CrPV:n IRRES:n toiminnassa hiivassa ja nisäkässoluissa, mutta ei cap-riippuvaisessa translaatiossa. Puhdistetut 40S-ribosomaaliset alayksiköt, joista puuttuu Rps25, eivät pysty sitoutumaan IGR IRES:ään in vitro. Myös hepatiitti C -viruksen (HCV) IRES vaatii Rps25:tä, mikä osoittaa, että Rps25:n toiminta on konservoitunut eri IRES-tyypeissä. Hiivakannoilla, joista puuttuu Rps25, on vain vähäisiä puutteita globaalissa translaatiossa, läpilukemisessa, ribosomien biogeneesissä ja ohjelmoidussa ribosomaalisessa frameshiftingissä. Tämä työ on ensimmäinen osoitus ribosomiproteiinista, jota tarvitaan erityisesti IRES-välitteiseen translaation käynnistymiseen. Löydöksemme tarjoavat meille alun mallin IRES:n ja ribosomin molekulaarisista vuorovaikutuksista.

**Tulos**

RPS25 on välttämätön Dicistroviridae- ja hepatiitti C -viruksen IRES:ien translaation käynnistämisessä.

**Esimerkki 1.3991**

ARDL-lähestymistapa Talouskasvu Virheenkorjausmalli Yhdysvaltain lentomatkustus- ja rahtikysyntä a b s t r a c t Tässä asiakirjassa tarkastellaan talouskasvun ja markkinashokkien (esim. syyskuun 11. päivän terrori-iskut, Irakin sota, SARS-epidemia ja vuoden 2008 finanssikriisi) lyhyen ja pitkän aikavälin vaikutuksia lentomatkustus- ja rahtiliikenteen palveluihin käyttämällä ARDL-lähestymistapaa (autoregressive distributed lag). Tulokset osoittavat, että pitkällä aikavälillä sekä lentomatkustajaliikenne- että rahtiliikennepalvelut lisääntyvät yleensä talouskasvun myötä. Lyhyellä aikavälillä kuitenkin vain lentomatkustajapalvelut reagoivat talouskasvuun. Lisäksi vain vuoden 2001 syyskuun 11. päivän terrori-iskuilla ja SARS-taudilla on haitallisia vaikutuksia lentomatkustajien kysyntään sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä. Näillä markkinahäiriöillä ei kuitenkaan havaittu olevan juurikaan vaikutusta lentorahtiliikenteen kysyntään.

**Tulos**

Lentoliikenteen kysynnän ja talouskasvun välinen dynaaminen suhde Yhdysvalloissa: Uusi tarkastelu

**Esimerkki 1.3992**

Uusi sian deltacoronavirus (PdCV) havaittiin ensimmäisen kerran Ohiossa ja Indianassa helmikuussa 2014, se levisi nopeasti muihin Yhdysvaltojen ja Kanadan osavaltioihin ja aiheutti merkittäviä taloudellisia menetyksiä sikataloudelle. Tämän uuden sian koronaviruksen alkuperää ja virulenssia ei tunneta. Tässä luonnehdimme yhdysvaltalaisia PdCV-isolaatteja ja määrittelimme niiden virulenssin gnotioottisissa ja tavanomaisissa porsaissa. Genomianalyysit osoittivat, että Yhdysvaltojen PdCV-isolaateilla on ainutlaatuisia geneettisiä ominaisuuksia ja että ne ovat läheisessä sukulaisuussuhteessa Hongkongin ja Etelä-Korean PdCV-kantoihin sekä Aasian leopardikissojen ja kiinalaisten fretti-koronaviruksiin (CoV). PdCV-positiivinen suoliston sisältö (Ohio CVM1) ja soluviljelyyn mukautettu PdCV Michigan (MI) -kanta inokuloitiin suun kautta gnotioottisiin ja/tai tavanomaisesti eläviin porsaisiin. Infektion jälkeen 1-3 vuorokauden kuluessa havaittiin runsasta vesiripulia, oksentelua ja kuivumista. Kliinisiin oireisiin liittyi epiteelin kuolio mahalaukun kuopissa ja ohutsuolessa, joista jälkimmäinen johti vakavaan kylkiluun surkastumiseen. PdCV-tartunnan saaneiden porsaiden keuhkoissa todettiin lievää interstitiaalista keuhkokuumetta. Tartunnan saaneiden porsaiden suolistokudoksissa/suoliston sisällössä ja ulosteessa havaittiin suuria viruksen RNA-pitoisuuksia (8-11 log RNA-kopiota/g), kun taas veressä, keuhkoissa, maksassa ja munuaisissa havaittiin kohtalaisia RNA-pitoisuuksia (2-5 log RNA-kopiota/g), mikä viittaa viruksen monisysteemiseen leviämiseen. PdCV:n vastainen polyklonaalinen immuuniseerumi mutta ei sikojen epidemiaripuliviruksen (PEDV) vastainen immuuniseerumi reagoi PdCV:n infektoimien ohutsuolen epiteelisolujen kanssa, mikä osoittaa, että PdCV eroaa PEDV:stä antigeenisesti. Yhteenvetona osoitamme ensimmäistä kertaa, että PdCV aiheutti vakavia ruoansulatuskanavan sairauksia sioille. Indianassa ja levisi sittemmin nopeasti koko Yhdysvaltoihin ja Kanadaan aiheuttaen merkittäviä taloudellisia menetyksiä. Tässä raportoimme yksityiskohtaisen geneettisen luonnehdinnan, fylogenian ja virulenssin Yhdysvalloissa esiintyvistä PdCV-kannoista. Havaitsimme, että PdCV aiheutti vakavaa ripulia, oksentelua ja nestehukkaa gnotioottisille ja tavanomaisesti eläville porsaille, oireita, jotka eivät kliinisesti eronneet PEDV:n ja TGEV:n aiheuttamista oireista. Laajojen suolistovaurioiden lisäksi PdCV aiheutti merkittäviä vatsavaurioita ja lieviä keuhkovaurioita, joita ei ole raportoitu TGEV:n ja PEDV:n osalta. Havainto, että PdCV on merkittävä sikojen suolistosairaus, korostaa tarvetta kehittää tehokkaita toimenpiteitä tämän taudin torjumiseksi. . 2015. Origin, evolution, and virulence of porcine deltacoronaviruses in the United States. mBio 6(2): e00064-15.

**Tulos**

Sian Deltacoronavirusten alkuperä, kehitys ja virulenssi Yhdysvalloissa

**Esimerkki 1.3993**

Sian deltacoronavirusta (δ-CoV) tutkitaan laajasti useissa maissa, myös Yhdysvalloissa. Sen sijaan δ-CoV:n epidemiologiaa luonnonvaraisissa linnuissa Yhdysvalloissa ei tunneta juurikaan. Tavoitteenamme oli arvioida vertailevasti δ- ja γ-CoV:ien esiintyvyyttä luonnonvaraisissa muuttavissa maa- ja vesilinnuissa Arkansasissa, Illinoisissa, Indianassa, Marylandissa, Mississippissä, Missourissa, Ohiossa, Tennesseessä ja Wisconsinissa. Vuosina 2015-2018 kerätyistä 1236:sta kloaakista/ulosteesta otetusta pyyhkäisynäytteestä testattiin γ- ja δ-CoV:t käyttäen sukukohtaisia käänteisen transkription-PCR:n määrityksiä. Yhteensä 61 (4,99 %) näytettä oli γ-CoV-positiivisia, ja näytteitä oli enintään 29 kussakin osavaltiossa. Sitä vastoin vain 14 näytettä (1,14 %) oli δ-CoV-positiivisia, ja vain 1-4 näytettä oli peräisin samasta osavaltiosta. Toisin kuin aiemmissa Aasiasta saaduissa raporteissa, γ-CoV:t ovat siis yleisempiä kuin δ-CoV:t Yhdysvalloissa, mikä viittaa siihen, että δ-CoV:t voivat levitä linnuissa heikommin. Tämä voi viitata siihen, että δ-CoV:n kehittyvä asema ja epätäydellinen sopeutuminen uusiin isäntälajeihin rajoittavat sen leviämistä. Osittaisen N-geenin fylogeneettinen analyysi osoitti, että äskettäin tunnistetut δ-CoV-kannat olivat läheisimmin sukua HKU20-kannalle (kyyhkynen). Lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta voidaan selvittää vesilintujen δ-CoV:ien merkitystä sikojen ja maalla elävien lintujen δ-CoV:ien epidemiologiassa. Virukset 2019, 11, 897 2 of 11 ja nisäkkäiden, myös sikojen [4] . Porcine deltacoronavirus (PDCoV) ilmaantui Yhdysvalloissa vuonna 2014 uutena enteropatogeenisena CoV:nä, joka aiheuttaa ripulia, oksentelua ja kuolleisuutta vastasyntyneillä porsailla, mikä on aiheuttanut taloudellisia tappioita sikataloudelle [4, 5] . Sen alkuperää ei tunneta, mutta oletetaan, että se on saattanut siirtyä lintuemännästä. δ-CoV ja γ-CoV kiertävät yhdessä luonnonvaraisissa lintulajeissa, mutta niiden epidemiologia (esiintyvyys ja monimuotoisuus) eroaa toisistaan [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] . Seulontatutkimuksessa, johon osallistui 918 Australian luonnonvaraista lintua, 141 lintua testattiin positiivisesti CoV:lle. Sekvensoinnin jälkeen δ-CoV havaittiin Tyynenmeren mustasorsilla, lokkilinnuilla, punakaulahaikaroilla, punakylkirastasilla, punakylkirastasilla ja haikaroilla [6] . γ-CoV (80 % sekvensoiduista näytteistä) tunnistettiin kuitenkin useammin kuin δ-CoV (20 % sekvensoiduista näytteistä) [6] . γ-CoV havaittiin myös viiriäisissä ja fasaaneissa Italiassa [7] . RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) analyyseissä havaittiin, että myös viiriäiset olivat saaneet δ-CoV-tartunnan [7]. Luonnonvaraiset linnut kantavat geneettisesti erilaisia δ-CoV-viruksia, joista osa on mahdollisesti siirrettävissä sikoihin [8] . Aiemmassa raportissa Brasiliasta osoitettiin, että δ-CoV:itä havaittiin kahdessa luonnonvaraisessa maalla elävässä lintulajissa, purppurapapukaijassa ja tavallisessa papukaijassa. Nämä lintujen CoV:t olivat monofyleettisesti sukua varpuslintujen (SPaCoV HKU19) ja sikojen (PorCoV HKU15) CoV:ille, jotka myös todettiin δ-CoV:ksi. Nämä tiedot tukevat hypoteesia, jonka mukaan δ-CoV voi ylittää lajien väliset esteet ja voi siirtyä linnuista sikoihin [8]. Aiemmissa Hongkongin CoV-tutkimuksissa raportoitiin kolmesta uudesta CoV:stä bulbuleissa (BuCoV HKU11), thrushissa (ThCoV HKU12) ja muniassa (MuCoV HKU13), joiden oletettiin kuuluvan uuteen δ-CoV-sukuun [9]. Nämä kolme uutta δ-CoV:tä klusteroituivat Aasian leopardikissoista havaitun δ-CoV:n kanssa [10]; lisätutkimukset ovat kuitenkin tarpeen, jotta voidaan ymmärtää lajien välistä siirtymistä linnuista [9]. Hongkongissa ja Kambodžassa tehdyssä seurantatutkimuksessa δ-CoV:itä löydettiin eri luonnonvaraisista vesilinnuista: harmaahaikaroista, lammikkohaikaroista, merimetsoista, mustapyrstöhaikaroista ja useista sorsalajeista [11] . δ-CoV:t eivät aiheuta vakavia sairauksia linnuille, mikä johtaa niiden endeemiseen luonteeseen lintupopulaatiossa [11] . Kiinassa tehdyssä δ-CoV:ien seulontatutkimuksessa niitä ei löytynyt aasialaisista leopardikissoista, lepakoista, kotikissoista, naudoista, kanoista, koirista, ihmisistä, apinoista ja jyrsijöistä [12] . Tutkijat löysivät seitsemän uutta δ-CoV:tä sioista ja luonnonvaraisista linnuista (valkoselkätikka, varpuslintu, harakka-varpunen, yöhaikara, pyy ja suokukko) [12] . Genomin sekvensointi ja vertaileva genomianalyysi osoittivat, että lintujen ja sikojen δ-CoV:illa oli samanlaiset genomin ominaisuudet ja rakenteet [12] . Vastaavasti hiljattain Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa kuvattiin uusi varpuslintujen δ-CoV, joka klusteroitui yhdessä PDCoV:n [13] ja muiden maa-, mutta vesilintujen δ-CoV:ien kanssa. Brasiliassa tehdyssä seulonnassa havaittiin viinirinta-amatsonissa ja tavallisessa papukaijassa CoV:itä, jotka olivat läheistä sukua linnuista (SpaCoV HKU17) ja sioista (PorCoV) peräisin oleville δ-CoV:ille. Tämä korostaa lisääntynyttä riskiä suoralle lajien väliselle tartunnalle ja sitä, että toisin kuin vesilinnut, maalla elävät linnut voivat toimia väli-isäntinä ja niitä tavataan yleisesti lintujen ja sikojen yhteisesiintymispaikoilla [8]. Suomessa havaittiin kaksi erilaista lintujen δ-CoV-kantaa pikkulokista ja pikkulokista, joilla oli 83 %:n ja 85 %:n nukleotidi-identiteetti lintujen ja nisäkkäiden δ-CoV:n kanssa [14]. Yhteenvetona voidaan todeta, että äskettäin tunnistetut δ-CoV:t, joilla on suuri geneettinen ja antigeeninen muovautuvuus, ovat nousemassa esiin maailmanlaajuisesti. Sian δ-CoV:tä tutkitaan laajasti Yhdysvalloissa ja muualla [4, 5]. Sen sijaan Yhdysvalloissa luonnonvaraisissa linnuissa esiintyvien δ-CoV:ien monimuotoisuus ja epidemiologia ovat suurelta osin tuntemattomia. Sian δ-CoV:n yhteys sikojen suolistosairauksiin ja sen jatkuva leviäminen korostavat kiireellistä tarvetta tutkia edelleen sen pysyvyyden ja leviämisen mekanismeja. Tarvitaan laajoja epidemiologisia tutkimuksia δ-CoV:n esiintyvyyden arvioimiseksi lintulajeissa, sikatiloilla, sikojen ja lintujen sekoittumispaikoissa ja paikoissa, joissa sioilla on paljon liikennettä, kuten teurastamoissa, keräilykeskuksissa ja kuorma-autojen pesupaikoissa. Tässä tutkimuksessa selvitimme δ- ja γ-CoV:ien esiintyvyyttä luonnonvaraisissa muuttavissa maa- ja vesilinnuissa Arkansasissa, Illinoisissa, Indianassa, Marylandissa, Mississippissä, Missourissa, Ohiossa, Tennesseessä ja Wisconsinissa. Kirjoittajan panos: A.N.V.; metodologia, F.C.P., L.M., B.J.F. ja D.M.; ohjelmisto, F.C.P., A.N.V., L.M. ja D.M.; validointi, A.N.V. ja F.C.P.; muodollinen analyysi, A.N.V.; F.C.P.; tutkimus, F.C.P. ja A.N.V.; resurssit, A.S.B. ja A.N.V.; tietojen kuratointi, F.C.P. ja A.N.V.; kirjoittaminen-alkuperäisen luonnoksen valmistelu, F.C.P.; kirjoittaminen-katselmus ja editointi, F.C.P., A.N.V., L.J.S., A.S.B. ja B.J.F.; visualisointi, A.N.V. ja F.C.P.; valvonta, A.N.V. ja L.J.S.; projektin hallinnointi, A.N.V. ja L.J.S.; rahoituksen hankkiminen, A.N.V. ja L.J.S..

**Tulos**

Deltacoronavirusten (δ-CoV) ja gammakoronavirusten (γ-CoV) epidemiologia luonnonvaraisissa linnuissa Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.3994**

Turkissa sijaitsevalla maatilalla tehdyssä kenttäkokeessa testattiin, onko munankeltuaisen vasta-aineilla ennaltaehkäisevä vaikutus vastasyntyneiden ripuliin. Vasta-ainespektrinsa vuoksi tämä munajauhe oli erittäin sopiva tälle tilalle, koska siinä tunnistettiin pääasiassa rotavirus. Annoksesta riippumatta (2 g, 4 g tai 8 g munajauhetta) vasikat (n = 164), jotka saivat spesifisiä munankeltuaisvasta-aineita kokonaisen munan kautta 14 ensimmäisen elinpäivän aikana, osoittivat merkittävää parannusta ripulin riskissä ja kestossa sekä painonnousussa verrattuna kontrolliryhmän vasikoihin (n = 80), jotka eivät olleet saaneet munajauhetta. Nämä merkittävät erot ruumiinpainossa säilyivät vielä 3 kuukauden iän jälkeen. Kuolleisuusriski kontrolliryhmässä oli 8,8 prosenttia, kun taas kaikissa munajauheryhmissä (n = 164) vain yksi vasikka kuoli ripulin seurauksena. Rodusta riippuvia eroja parametreissa ei havaittu.

**Tulos**

ENNALTAEHKÄISEVÄ ELÄINLÄÄKETIETEELLINEN LÄÄKETIEDE Munankeltuaisen spesifisten vasta-aineiden annosriippuvainen vaikutus vastasyntyneiden vasikoiden ripuliin.

**Esimerkki 1.3995**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) serodiagnoosin varmistamiseen kehitettiin Western-immunoblot-määritys, jossa käytettiin SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) viruslysaattiantigeenejä yhdistettynä SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) rekombinanttiseen nukleokapsidiproteiiniin, GST-N:ään (glutationi-S-transferaasi-nukleokapsidi). Viruslysaattiantigeenit erotettiin elektroforeesilla ja transblotattiin nitroselluloosakalvoille. Tuloksena saatuun kalvoon lisättiin tämän jälkeen GST-N-rekombinanttiproteiinia tiettyyn kohtaan. Joitakin kalvolle immobilisoituja rakenneproteiineja vastaavien nauhojen paikat paikannettiin ja tarkistettiin hiiren tai kanin antiseerumeilla, jotka olivat spesifisiä kyseisille proteiineille. Western-immunoblot-testi pystyi osoittamaan SARS-CoV:n vasta-aineet kaikissa 40 SARS-potilaiden seeruminäytteessä ja erottamaan SARS-positiiviset näytteet terveiden luovuttajien tai muiden kuin SARS-potilaiden kontrollinäytteistä (150 näytettä), kun asetettuja kriteerejä noudatettiin. Lisäksi kun immunoblotilla testattiin näytteitä, joiden katsottiin olevan virheellisesti positiivisia sisäisesti kehitetyllä SARS-spesifisellä entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä, saatiin kaistakuvioita, jotka erosivat SARS-potilaiden näytteistä.

**Tulos**

Viruslysaattiantigeenin käyttö yhdistettynä rekombinanttiproteiiniin Western Immunoblot Assay -testissä varmistustestinä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän serodiagnostiikassa.

**Esimerkki 1.3996**

Viimeaikaiset koko genomin sekvenssianalyysit ovat osoittaneet, että proteomiikan monimutkaisuus on mahdollista saavuttaa hyvin pienellä määrällä geenejä. Tämä yllättävä havainto korostaa vaihtoehtoisen pilkkomisen merkitystä, sillä sen avulla yksi geeni voi tuottaa rakenteellisesti ja toiminnallisesti erilaisia proteiini-isomuotoja [ 1 ] . Genominlaajuisen analyysin perusteella 75 % ihmisen geeneistä koodaa vähintään kahta vaihtoehtoisesti splikoitunutta isoformia [ 2, 3 ]. Liitoskohtien käytön säätely tarjoaa monipuolisen mekanismin geenien ilmentymisen ohjaamiseen ja proteomin monimuotoisuuden tuottamiseen, ja sillä on olennainen rooli monissa biologisissa prosesseissa, kuten alkionkehityksessä, solujen kasvussa ja apoptoosissa. Liitospaikat tunnistaa yleensä liitoskoneisto, ribonukleaarinen proteiinikompleksi, joka tunnetaan nimellä spliceosomi. Spliceosomin sitoutuminen määräytyy erilaisten apusäätelyproteiinien, kuten SR-proteiini- tai heterogeenisten ydinribonukleoproteiiniperheiden (hnRNP) jäsenten, kilpailevien toimintojen perusteella. Nämä proteiinit sitovat erityisiä säätelysekvenssejä ja muuttavat spliceosomin sitoutumista tiettyyn splice-kohtaan [ 1, 4 ] . Pre-mRNA:n splikointia säädellään kudos- tai kehitysvaihekohtaisesti [ 5 ] . Liitospaikan valintaa voidaan muuttaa lukuisilla solunulkoisilla ärsykkeillä, kuten hormoneilla, immuunivasteella, hermosolujen depolarisaatiolla ja solustressillä, muuttamalla säätelyproteiinien synteesiä/hajoamista, kompleksien muodostumista ja solunsisäistä lokalisaatiota. SR-proteiinit fosforyloidaan voimakkaasti soluissa ja ne osallistuvat konstitutiiviseen ja vaihtoehtoiseen pilkkomiseen, ja SR-proteiinien fosforylaatiotilat muuttuvat vasteena näihin solunulkoisiin ärsykkeisiin [ 6 ] . Splikointimutaatiot, jotka sijaitsevat joko intronisilla tai eksonisilla alueilla, aiheuttavat usein perinnöllisiä sairauksia, ja yli 15 prosenttia perinnöllisiä sairauksia aiheuttavista mutaatioista

**Tulos**

Johdanto Pre-mRNA:n pilkkomiskuvioiden modulointi synteettisillä kemikaaleilla ja niiden kliiniset sovellukset

**Esimerkki 1.3997**

Taustaa: Tammikuussa 2020 eristettiin uusi koronavirus (2019-nCoV), joka aiheutti keuhkokuumeen puhkeamisen Wuhanissa, Hubein maakunnassa Kiinassa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia sen epidemiologista historiaa ja analysoida 2019-nCoV:n tartunnan saaneiden potilaiden kliinisiä ominaisuuksia, hoito-ohjelmia ja ennustetta tämän taudinpurkauksen aikana. Menetelmät: Kliiniset tiedot 137:stä 2019-nCoV-tartunnan saaneesta potilaasta, jotka otettiin vastaan Hubein maakunnan yhdeksän tertiäärisairaalan hengitystieosastoille 30. joulukuuta 2019-24. tammikuuta 2020, kerättiin takautuvasti, mukaan lukien yleistila, kliiniset ilmenemismuodot, laboratoriokokeiden tulokset, kuvantamisominaisuudet ja hoito-ohjelmat. Tulokset: Yhdelläkään 137 potilaasta (61 miestä, 76 naista, iältään 20-83 vuotta, mediaani-ikä 57 vuotta) ei ollut varmaa tietoa altistumisesta Huanan Seafood Wholesale Marketille. Tärkeimpiä alkuoireita olivat kuume (112/137, 81,8 %), yskä (66/137, 48,2 %) ja lihaskipu tai väsymys (44/137, 32,1 %), ja muita, vähemmän tyypillisiä alkuoireita havaittiin harvemmin, kuten sydämentykytystä, ripulia ja päänsärkyä. Lähes 80 prosentilla potilaista valkosolujen määrä oli normaali tai alentunut, ja 72,3 prosentilla (99/137) oli lymfosytopenia. Keuhkot olivat mukana kaikissa tapauksissa, ja useimmissa rintakehän tietokonetomografiakuvauksissa todettiin vaurioita useissa keuhkolohkoissa, joista osa oli tiheitä; maasälvän peittävyyden lisäksi esiintyi konsolidaatiovarjoja tai johtimellisia varjoja. Tehokkaiden lääkkeiden puuttuessa hoidossa keskityttiin oireiden lievittämiseen ja hengityksen tukemiseen. Joillekin kriittisesti sairaille potilaille annettiin immunoglobuliini G:tä heidän tilansa mukaan. Systeemisestä kortikosteroidihoidosta ei ollut merkittävää hyötyä. Erityisesti varhainen hengityksen tukeminen helpotti taudin toipumista ja paransi ennustetta. Kuoleman riski liittyi ensisijaisesti ikään, kroonisiin perussairauksiin ja mediaaniväliin, joka kului ensimmäisten oireiden ilmaantumisesta hengenahdistukseen. Päätelmät: Suurimmalla osalla 2019-nCoV-pneumoniaa sairastavista potilaista esiintyy ensimmäisenä oireena kuumetta, ja useimmilla heistä oli vielä rintakehän kuvantamisessa tyypillisiä viruspneumonian ilmentymiä. Keski-ikäiset ja iäkkäät potilaat, joilla on perussairauksia, ovat alttiita hengitysvajaukselle, ja heidän ennusteensa voi olla huonompi.

**Tulos**

Uusien koronavirustapausten kliiniset ominaisuudet Hubein maakunnan korkea-asteen sairaaloissa.

**Esimerkki 1.3998**

Sitä, vaikuttaako influenssarokotus sairauden vakavuuteen kliinisen vajaatoiminnan yhteydessä kiinteän elinsiirron saaneilla henkilöillä, jotka saavat influenssarokotteen, ei ole tutkittu laajasti. Tavoitteenamme oli arvioida influenssarokotusten tiheyttä influenssatautia sairastavien SOT-vastaanottajien keskuudessa ja sen vaikutusta sairauden vakavuuteen kaudella 2010-2011. Tutkimukseen otettiin mukaan aikuiset SOT-vastaanottajat, joilla oli vahvistettu influenssatartunta joulukuusta 2010 huhtikuuhun 2011. Seurantatiedot kirjattiin ja vasta-ainetitterit määritettiin mikroneutralisaatiomäärityksellä. Tutkimukseen otettiin mukaan 64 SOT-potilasta, joista kymmenellä (15,6 %) oli vakava sairaus, joka vaati tehohoitoyksikköön ottamista, ja heistä neljä (6,3 %) kuoli. Kaikkiaan 34 (53,1 %) sai kausi-influenssarokotteen 2010-2011 ja 32 (50,0 %) sai pandemiarokotteen 2009-H1N1, eikä kenelläkään ollut havaittavia vasta-aineita influenssaa vastaan influenssainfektion diagnoosin aikaan. Rokotteen saaneista potilaista 23 (67,6 %) tarvitsi sairaalahoitoa, ja heillä esiintyi vähemmän hengenahdistusta (10, 29,4 % verrattuna 14:ään (50,0 %), p 0,09) ja keuhkokuumetta (8, 23,8 % verrattuna 15:een (50,0 %), p 0,03, suhteellinen riski 0,3, 95 %:n CI 0,1-0,9) kuin rokottamattomissa potilailla, ja suhteellinen riski väheni 60 %:lla ja 70 %:lla. Vaikka influenssarokotukset suojaavat SOT-rokotuksen saaneita influenssapneumonian kehittymiseltä, kliinisen epäonnistumisen osuus on edelleen suuri. Tämän potilasryhmän osalta tarvitaan uusia strategioita influenssarokotuksen parantamiseksi.

**Tulos**

Influenssarokotetuilla kiinteän elimen elinsiirron saaneilla henkilöillä, joilla on influenssatauti, esiintyy vähemmän keuhkokuumetta.

**Esimerkki 1.3999**

Tartuntatautien molekyylidiagnostiikkatestit ovat kehittyneet merkittävästi viime vuosikymmenen aikana, ja niiden nopea kehitys jatkuu edelleen. Testeistä on tullut poikkeuksellisen yksinkertaisia suorittaa, sillä näytteen esivalmistelu ja näytteen monistamisen jälkeinen analyysi ovat poistuneet. Tämän ansiosta näitä testejä voidaan tehdä paikoissa, joissa ei ole kehittynyttä molekyylibiologista asiantuntemusta, kuten paikoissa, joissa resurssit ovat rajalliset. Lisäksi näiden testien herkkyys ja spesifisyys ovat erinomaisia, ja monien testien läpimenoaika on erittäin nopea. Näillä testeillä on suuri vaikutus potilaiden hoitoon, mutta niillä on myös joitakin rajoituksia. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Näytteestä tulokseen - molekulaariset tartuntatautimääritykset: kliiniset vaikutukset, rajoitukset ja mahdollisuudet

**Esimerkki 1.4000**

Korkea virhealtis monistumisnopeus johtaa RNA-virusten geneettisen monimuotoisuuden nopeaan lisääntymiseen. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että mutaatiomäärät valitaan optimaalisen viruskunnon saavuttamiseksi ja että replikaasin uskollisuuden vaatimattomat vaihtelut voivat liittyä viruksen heikentymiseen. Niveljalkaisten levittämät virukset (arbovirukset) ovat ainutlaatuisia, koska ne edellyttävät isännän kiertoa, ja ne saattavat edellyttää huomattavaa geneettistä ja fenotyyppistä plastisuutta. Tutkiaksemme perusteellisemmin arbovirusten uskollisuuden korrelaatioita, mekanismeja ja seurauksia valitsimme Länsi-Niilin viruksen (WNV; Flaviviridae, Flavivirus) uskollisuusmuunnoksia käyttämällä valintaa mutageenin läsnä ollessa. Tunnistimme kaksi mutaatiota WNV:n RNA-riippuvaisessa RNA-polymeraasissa, jotka liittyvät lisääntyneeseen uskollisuuteen, V793I ja G806R, ja yhden mutaation WNV:n metyylitransferaasissa, T248I, joka liittyy vähentyneeseen uskollisuuteen. Sekä syväsekvensointi että in vitro -biokemialliset määritykset vahvistivat kantakohtaiset erot sekä uskollisuudessa että mutaatioharhassa. WNV:n fideliteettivariantit osoittivat isäntäkohtaisia muutoksia replikaatiokelpoisuuteen in vitro, ja ne heikensivät sitä vaatimattomasti hyttysten mutta ei selkärankaisten soluviljelmissä. Cx. quinquefaciatus -lajin kolonisoitujen ja kenttäpopulaatioiden kokeelliset infektiot osoittivat, että WNV:n uskollisuusmuunnokset liittyvät merkittävästi heikentyneeseen kykyyn luoda elinkelpoisia infektioita hyttysissä. Yhdessä nämä tutkimukset i) osoittavat allosteristen vuorovaikutusten merkityksen mutaatiomäärien säätelyssä, ii) osoittavat, että mutaatiospektri voi olla sekä sekvenssi- että kantariippuvainen, ja iii) osoittavat, että flavivirusten muuttuneeseen replikaatiokompleksin toimintaan liittyy syvällisiä fenotyyppisiä seurauksia. mutaatiokompleksin muuttumiseen, ja se esiintyy luonnossa geneettisesti monimuotoisina mutanttiparvina. Vaikka monissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on tutkittu viruksen mutaationopeuden ja viruksen kelpoisuuden välistä suhdetta, sitä ei ole aiemmin määritetty WNV:n tai muiden flavivirusten osalta. Tunnistimme WNV-mutaatioita, jotka liittyvät mutaationopeuden vaihteluun, käyttämällä soluviljelypassagea mutageenin läsnä ollessa ja suunnittelimme nämä mutaatiot infektiiviseen WNV-klooniin tutkiaksemme muuttuneen uskollisuuden syitä ja seurauksia. Tuloksemme osoittavat, että WNV:n replikaatiokompleksin muodostavien proteiinien väliset vuorovaikutukset voivat merkittävästi muuttaa sekä esiintyvien mutaatioiden laajuutta että tyyppejä. Lisäksi osoitamme, että sekä WNV:n uskollisuuden lisäämisellä että vähentämisellä on isäntäkohtaisia vaikutuksia replikaatioon soluviljelmissä ja että siihen liittyy WNV-infektion lähes täydellinen häviäminen hyttysvektoreissa. Näillä tuloksilla on merkittäviä vaikutuksia arbovirusten evoluution, replikaatiokompleksin toiminnan ja arboviruksen kelpoisuuden ymmärtämiseen hyttysissä, ja ne tunnistavat tärkeitä kohteita, joiden avulla voidaan tutkia vektorikompetenssin ja arboviruksen uskollisuuden määrääviä tekijöitä ja mekanismeja. WNV:n NS5-geeni kloonattiin pET26Ub-CHIS-bakteerien ekspressioplasmidiin [35] . Tämä järjestelmä mahdollistaa sellaisten ubikitiinifuusioproteiinien tuottamisen, jotka sisältävät karboksyyli- Länsi-Niilin viruksen uskollisuusmutanttien karakterisointi PLOS Pathogens |

**Tulos**

Sekvenssispesifiset uskollisuuden muutokset, jotka liittyvät Länsi-Niilin viruksen vaimenemiseen hyttysissä.

**Esimerkki 1.4001**

Erittäin edullinen viruskonsentrointimenetelmä, joka perustuu adsorptio-eluutioon lasivillalle ja sen jälkeiseen uudelleen konsentrointiin polyetyleeniglykoli 6000 (PEG) saostuksen avulla, optimoitiin siten, että se ei ota talteen ainoastaan kuorettomia viruksia vaan myös kuorellisia viruksia. Hepatiitti A -virusta (HAV) ja tarttuvaa gastroenteriittivirusta (TGEV) käytettiin alastomien virusten ja vaipallisten virusten korvikkeina menetelmän perustamisessa. Alustavat kokeet pienillä näytemäärillä osoittivat, että molemmat hiukkastyypit adsorboituvat helposti positiivisesti varautuneeseen lasivillaan, mutta irtoavat siitä huonosti standardieluuutiossa, jossa käytetään 0,05 M glysiiniä ja 3 % naudanlihauutepuskuria, pH 9,5. Eluointitehokkuus on HAV:n osalta 7,2 % ja TGEV:n osalta 2,6 %. Kuorivirusten talteenoton parantamiseksi testattiin useita eluution muutoksia: eluution pH:n nostaminen, lasivillan ja eluentin kontaktiajan pidentäminen, pesuaineen lisääminen tai eluution suorittaminen kierrättämällä tai sekoittamalla. Käytännöllisyys ja suorituskyky huomioon ottaen eluentin kierrättäminen pH:ssa 11,0 20 minuutin ajan oli valittu eluutiomenetelmä, ja HAV:n ja TGEV:n tehokkuudet olivat 25,7 % ja 18,8 % 50 litrassa vettä. Lisäksi 20 %:n PEG:n käyttö 10 %:n sijasta virusten uudelleenkonsentroinnissa paransi saantoja 47 %:iin ja 51 %:iin. Optimoitua menetelmää sovellettiin luonnossa esiintyvien HAV- ja koronavirusten havaitsemiseen Riadin Wadi Hanifan pintavedestä. HAV havaittiin 38 prosentissa näytteistä, kun taas yksi näyte oli positiivinen alfakoronavirukselle. Tämä halpa virusten havaitsemisjärjestelmä mahdollistaa vesinäytteissä esiintyvien virusten kattavan seurannan.

**Tulos**

Lasivillan konsentraation optimointi vesivälitteisten virusten havaitsemiseksi ja vesivälitteisten virusten tunnistamiseksi

**Esimerkki 1.4002**

Esittelemme ainutlaatuisen ja informatiivisen tapauksen, jossa hengitysteiden synktiovirusinfektio (RSV) liittyi fosfolipidivastaiseen oireyhtymään (APS), ja keskustelemme tästä tapauksesta kirjallisuuden yhteydessä, jossa käsitellään erilaisiin infektioihin liittyvän APS:n immunopatogeneesiä. Kuvaamme tapauksen 43-vuotiaasta miehestä, jolla ei ollut merkittävää aikaisempaa sairaushistoriaa ja joka sai akuutin kuumeen, verenpurkauksen ja laajoja bulloosisia, ekhymoottisia vaurioita molemmissa alaraajoissa. Vaurion pistokoepala osoitti tromboottista vaskuliopatiaa. Lisäarvioinnissa todettiin seerumin fosfolipidivasta-aineita sekä positiivinen RSV PCR nenänielunäytteestä. Kliiniset oireet, positiiviset laboratoriolöydökset ja patologiset löydökset viittasivat vahvasti APS:ään, joka liittyi äskettäiseen RSV-infektioon. Kun APS:n etiologiana pidetään infektiota, RSV olisi myös sisällytettävä erotusdiagnoosiin. 2016 Kirjoittajat. Julkaisija Elsevier Ltd. Tämä on avoin artikkeli CC BY-NC-ND -lisenssillä (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Esittelemme tietojemme mukaan ensimmäisen raportoidun tapauksen fosfolipidivasta oireyhtymästä (APS), joka liittyy hengitystieoireyhtymävirusinfektioon (RSV). APS on häiriö, jolle on ominaista verisuonitromboosi tai raskauteen liittyvä sairastavuus fosfolipidivasta-aineiden (aPL-vasta-aineet) esiintyessä [1]. APS luokitellaan joko primaariseksi tai sekundaariseksi, ja sekundaarinen APS liittyy autoimmuunisairauteen, infektioon, lääkitykseen tai maligniteettiin [2] . RSV on yleinen akuutin virusperäisen ylempien ja alempien hengitysteiden infektion aiheuttaja kaikissa ikäryhmissä. Vaikka RSV:n aiheuttamat hengitystieinfektiot ovat yleisiä, RSV:n ja APS:n välisestä yhteydestä tai mahdollisesta syy-yhteydestä ei ole tietojemme mukaan keskusteltu aiemmin. Raportoimme tapauksesta, jossa etenevä, laaja-alainen ekhymoosi näytti olevan APS:n ensimmäinen ilmenemismuoto, joka ilmeni ajallisesti yhdessä äskettäisen RSV-infektion kanssa ja joka näyttäisi johtuneen siitä. 43-vuotias mies, jolla ei ollut merkittävää aiempaa sairaushistoriaa, sai joulukuussa neljän päivän kuumeen (maksimilämpötila 38,8 C), vapisevia vilunväristyksiä, hemoptyysiä ja pahenevaa hengenahdistusta. Hänellä oli ollut ajoittaista yöhikoilua, kipua ja turvotusta molemmissa ranteissa ja nilkkanivelissä viime kuukausien aikana. Hän ilmoitti myös laihtuneensa 10 kg tänä aikana, mutta ei koskaan hakeutunut lääkärin hoitoon. Hän oli havainnut kivuliaan ekhymoottisen vaurion vasemmassa pohkeessaan päivää ennen sairaalaan tuloa. Seuraavien 24 tunnin aikana potilaalle kehittyi samanlaisia vaurioita vatsaan, selkään, oikeaan olkavarteen ja oikeaan vasikkaan. Potilaan 3-vuotiaalla pojalla oli äskettäin ollut hengitystiesairaus. Fyysisessä tutkimuksessa potilaan lämpötila oli 35,3 C, verenpaine 117/75 mmHg, pulssi 112 lyöntiä/min, hengitystaajuus 29 henkeä/min ja happisaturaatio 96 % huoneilmassa. Keuhkoissa oli molemminpuolisia hengityksen vinkunoita, ja hänen vartalossaan ja raajoissaan oli useita kivuliaita ekhymooseja ja useita hemorragisia rakkuloita (kuva 1) . Verenkuvassa todettiin 9000 WBC/mm3 (87 % neutrofiilejä) ja hemoglobiini 13,4 g/dl, ja kattava metabolinen analyysi, mukaan lukien elektrolyytit, maksa- ja munuaistoiminta, oli kaikki normaalialueella. Merkittäviin laboratoriotietoihin kuuluivat korkea laktaattidehydrogenaasi (799 IU/L), punasolujen laskeutumisnopeus (81 mm/h) ja C-reaktiivisen proteiinin taso (38,5 mg/dl). Röntgenkuvaus ja tietokonetomografia (TT) \* Vastaava kirjoittaja. Nykyinen osoite: Azumabashi 1-23-30, River Pier Azumabashi Room 2707, Sumida-ku,

**Tulos**

Tapausselostus Fulminantti ekhymoosi hengitystiesynktiovirusinfektion (RSV) aiheuttaman fosfolipidivasta-oireyhtymän (APS) alkuvaiheen oireena: Tapausselostus ja kirjallisuuskatsaus

**Esimerkki 1.4003**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin lasten akuutin välikorvatulehduksen (AOM) kliinisiä tuloksia ja etiologiaa virologisten ja bakteriologisten testien perusteella. Tutkimusryhmään kuului 120 6-144 kuukauden ikäistä lasta, joilla oli AOM. Keskikorvaneste (MEF) tutkittiin viruspatogeenien varalta käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja bakteerien varalta gramvärjäyksellä ja viljelyllä. Kliininen vaste arvioitiin 2.-4., 11.-13. ja 26.-28. päivänä. Hengitystieviruksia eristettiin 39 potilaalta (32,5 %). Hengitystieinfektiovirus (RSV) (46,5 %) oli yleisin MEF-näytteistä tunnistettu virus, jota seurasivat ihmisen rinovirus (HRV) (25,6 %), ihmisen koronavirus (HCV) (11,6 %), influenssa (IV), tyyppi A (9,3 %), adenovirus, tyyppi A:n alatyyppi (AV) (4 %) ja parainfluenssa (PIV), tyyppi -3 (2 %) RT-PCR:llä. Yhteensä 69 bakteerilajia eristettiin 65:stä (54,8 %) 120 potilaasta. Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae) oli yleisin eristetty bakteeri. Virus-RNA:ta havaittiin 31:ssä (56,3 %) 55 bakteerinegatiivisesta näytteestä ja 8:ssa (12,3 %) 65 bakteeripositiivisesta MEF-näytteestä. Pelkkää virusinfektiota, yhdistettyä virus- ja bakteeri-infektiota, pelkkää bakteeri-infektiota tai ei virus- eikä bakteeri-infektiota edustavien lasten välillä ei havaittu merkittäviä eroja kliinisen paranemisen, uusiutumisen ja uusintatartuntojen suhteen. Pelkässä RSV-infektiossa tai RSV-infektiossa, johon oli yhdistetty S. pneumonia tai Haemophilus influenzae (H. influenzae), todettiin huomattavasti suurempi erittävän välikorvatulehduksen (SOM) osuus kuin muissa virusinfektioissa. Päätelmät. Tämä tutkimus antaa tietoa AOM:n etiologisista tekijöistä ja diagnoosista turkkilaislapsilla. Tulokset korostavat yleisten hengitystievirusten ja bakteeripatogeenien, erityisesti RSV:n, HRV:n, S. pneumoniae:n ja H. influenzae:n, merkitystä lasten AOM:n altistamisessa ja aiheuttamisessa.

**Tulos**

Akuutti välikorvatulehdus ja hengitystievirukset

**Esimerkki 1.4004**

Erilainen rotavirus I havaittiin virusten metagenomiikan avulla ripuloivan kissan ulosteesta. Felis catus -kannan rotavirus I:n yksitoista segmenttiä koodasivat ei-rakenteellisia ja rakenteellisia proteiineja, joiden aminohappoidentiteetit vaihtelivat 25-79 %:n välillä, ja ne olivat identtisiä kahden ainoan tällä hetkellä sekvensoidun viruksen jäsenen kanssa, jotka molemmat olivat peräisin koiran ulosteesta. Tässä ulostenäytteessä ei havaittu muita eukaryoottisia virussekvenssejä eikä bakteeri- tai alkueläinpatogeenejä, mikä viittaa siihen, että rotavirus I on osallisena kissan ripulissa.

**Tulos**

Rotavirus I ripuloivan kissan ulosteessa.

**Esimerkki 1.4005**

Hengitysteiden virusinfektioiden diagnostiikka on parantunut huomattavasti viimeisten 15 vuoden aikana PCR-tekniikoiden kehittymisen myötä. Vuodesta 1997 lähtien on löydetty useita uusia hengitystieviruksia ja niiden alaryhmiä: influenssa A -virukset H5N1 ja H1N1, ihmisen metapneumovirus, SARS-, NL63- ja HKU1-koronavirukset, ihmisen bocavirus, ihmisen C- ja D-rinovirukset sekä potentiaaliset hengitystiepatogeenit, KI- ja WU-polymavirukset ja torque teno -virus. Myös aiemmin tunnettujen virusten havaitseminen on parantunut. Tällä hetkellä viruksen aiheuttama hengitystiesairaus voidaan tunnistaa lähes yksinomaan lapsilla, mutta iäkkäillä viruksen aiheuttama etiologia todetaan alle 40-prosenttisesti, ja tämä pätee myös kroonisten hengitystiesairauksien pahenemisvaiheisiin. Uudet virukset aiheuttavat hengitystieoireita, kuten flunssaa, yskää, keuhkoputkentulehdusta, keuhkoputkentulehdusta, astman pahenemisvaiheita, kroonista obstruktiivista keuhkosairautta ja keuhkokuumetta. Akuuttia hengitysvajausta voi esiintyä. Nämä virukset ovat levinneet ympäri maailmaa ja vaikuttavat kaikenikäisiin ihmisiin. Tietoja näistä viruksista ja vanhuksista on niukasti. Tässä katsauksessa esitellään nämä uudet virukset ja tarkastellaan niiden kliinistä merkitystä erityisesti vanhusväestön kannalta.

**Tulos**

Uudet hengitystievirukset ja vanhukset

**Esimerkki 1.4006**

Katkaisu Katkaisu Täydentävä kuva 1 | Katkaisun asettaminen linkkien ja piilolähteen tunnistamiseksi. (a) Newman-Wattsin pienimaailmaverkon (NW) kaikkien solmujen rekonstruoidussa vektorissa X olevien elementtiarvojen ln(1 - λ i )a ij kertaa -1 karkearakeinen jakauma, jossa alkuperäisen jakauman osalta on toteutettu bin-kertymä. Huippu, jonka keskipiste on nollassa, vastaa nollayhteyksiä ja toinen vastaa todellisia yhteyksiä. Näiden kahden piikin välille voidaan asettaa raja-arvo. (b) Ln(1 - λ i )a ij kertaa -1:n arvot rekonstruoidussa vektorissa X Erdös-Rényin satunnaisverkoille (ER), Watts-Strogatzin pienimaailmaverkoille (WS), NW:lle ja Barabási-Albertin skaalattomille verkoille (BA), jossa vihreät ja keltaiset pisteet vastaavat olemassa olevia linkkejä ja nollayhteyksiä. Kaikilla verkoilla on sama raja-arvo, noin 0,13. (c) Rakenteellisen varianssin σ karkearakeinen jakauma NW-verkossa, jossa bin-kertymää käytetään alkuperäiseen jakaumaan. Suurin huippu, jonka keskipiste on lähellä nollaa, vastaa piilolähteen epäsuorien naapureiden solmuja, ja σ:n suuret positiiviset arvot liittyvät piilolähteen välittömiin naapureihin. Suurimman kuilun sisälle voidaan asettaa rajaus. (d) Kaikkien solmujen rekonstruoidun vektorin x elementtiarvojen σ \* i varianssi piilolähteen läsnä ollessa ER-, WS-, NW- ja BA-verkoissa, joissa vihreät ja keltaiset pisteet vastaavat piilolähteen välittömiä naapureita ja epäsuoria naapureita. Kaikilla verkoilla on samat raja-arvot, jotka ovat noin σ \* i = 0,9. Verkon koko a,b:ssä on 200 ja c,d:ssä 50, Θ = 0,25, ∆ = 0,45, λ i ja δ i jakautuvat tasaisesti alueille (0,2, 0,4) ja (0,4, 0,6). Kuvauksessa käytetään SIS-dynamiikkaa. Ruudut a ja c vastaavat päätekstin kuvaa 2a, jossa nt = 0,4, ja kuvaa 5.

**Tulos**

Täydentävät kuvat

**Esimerkki 1.4007**

Taustaa: Baculoviridae-heimon jäsenet koodaavat kahdenlaisia proteiineja, jotka välittävät viruksen ja solukalvon fuusioitumista ja tunkeutumista isäntäsoluun. Ensisijaisten aminohapposekvenssien rinnastukset osoittavat, että ryhmän I nukleopolyhedrovirusten (NPV) bakulovirusten fuusioproteiinit kuuluvat GP64-superperheeseen. Näiden viruksen penetriinien rakennetta ei ole määritetty. GP64-superperheeseen kuuluu Orthomyxoviridae-suvun Thogotovirus-suvun jäsenten koodaama glykoproteiini (GP). Muiden bakulovirusten, ryhmän II NPV:n ja granulovirusten, sisääntuloproteiinit ovat luokan I penetreenejä. Tulokset: Rhabdoviridae- ja Herpesviridae-sukujen jäsenten koodaamilla luokan III penetreeneillä on sisäinen fuusiodomeeni, joka koostuu beetalevyistä, muista beetalevy-domeeneista, laajennetusta alfa-kierteisestä domeenista, kalvoa lähellä olevasta kantadomeenista ja karboksyyliterminaalisesta ankkurista. Samankaltaiset sekvenssit ja rakenteelliset/toiminnalliset motiivit, jotka luonnehtivat luokan III penetreenejä, sijaitsevat kollineaarisesti ryhmän I bakulovirusten GP64:ssä ja thogotovirusten koodaamissa sukulaisglykoproteiineissa. Rakennemallit, jotka perustuvat prototyyppiseen luokan III penetreeniin, vesicular stomatitis -viruksen glykoproteiiniin (VSV G), laadittiin Thogotoviruksen (THOV) GP:lle ja Autographa california multiple NPV:n (AcMNPV) GP64:lle, ja ne osoittivat, että kysteiinisidokset ovat toteutettavissa. THOV GP:n ja AcMNPV GP64:n glykosylaatiokohdat sijaitsevat samanlaisissa mallipaikoissa kuin VSV G:n kaksi glykosylaatiokohtaa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että GP64-superperheen proteiinit ovat luokan III penetreenejä.

**Tulos**

Virology Journal Proteomiikan laskennalliset analyysit viittaavat siihen, että bakuloviruksen GP64-superperheen proteiinit ovat luokan III penetreenejä.

**Esimerkki 1.4008**

Tavoite: Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ihmisen bocavirus (HBoV) ja muiden virusten yhteisinfektion epidemiologisia ja kliinisiä piirteitä. Menetelmä: Tammikuun 2012 ja joulukuun 2014 välisenä aikana HBoV:n kanssa koinfektoituneet lapset otettiin mukaan ja tarkasteltiin takautuvasti. Tulokset: Yhteensä 984 potilasta jaettiin viiteen ryhmään: pelkkä HBoV-infektio (n ¼ 249), pelkkä respiratorinen syntsytiovirusinfektio (RSV) (n ¼ 649), HBoV:n ja RSV:n yhteisinfektio (n ¼ 28), ihmisen rinoviruksen (HRV) kanssa (n ¼ 39) ja muun viruksen kanssa (n ¼ 19). Sairaalahoidon pituus oli pidempi HBoV-koinfektio RSV:n kanssa -ryhmässä kuin pelkän HBoV- (9,0 päivää vs. 7,0 päivää, p ¼ 0,001), RSV- (9,0 päivää vs. 8,0 päivää, p ¼ 0,016) infektion ryhmässä. Keuhkokuume oli yleisempi HBoV:n ja RSV:n yhteisinfektioryhmässä verrattuna pelkkään HBoV-, RSV-infektioryhmään (75,0 % vs. 44,2 %, 31,3 %, p < 0,001). HBoV-DNA:n kopiomäärät (383 000 kopiota/ml) korreloivat positiivisesti sairaalahoidon keston kanssa (r ¼ 0,334, p < 0,001). K E Y W O R D S : koinfektio, ihmisen bocavirus, hengitystiesynktiovirus, taudin vaikeusaste, akuutit hengitystieinfektiot Ihmisen bocavirus (HBoV) tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 2005 hengitystiesairauksista kärsiviltä lapsilta kerätyistä nenänielun aspiraateista [1]. Sen jälkeen HBoV:tä on havaittu maailmanlaajuisesti, ja sen esiintyvyys on ollut 1,5-19 prosenttia [2-4]. Molekyylimenetelmien viimeaikainen laajamittainen käyttö on lisännyt huomattavasti mahdollisuuksia tunnistaa hengitysteiden V C Kirjoittaja(t) [

**Tulos**

RSV-koinfektion vaikutus ihmisen bocavirusinfektioon lapsilla, joilla on akuutti hengitystieinfektio.

**Esimerkki 1.4009**

BTV-10:n aiheuttama happoriippuvainen Hela- ja Vero-solujen infektio tapahtuu varhaisendosomeissa sen jälkeen, kun virus on otettu klatriinivälitteisen endosytoosin avulla (Forzan et al., 2007: J Virol 81: 4819-4827). Tässä raportoidaan, että BHK-solujen BTV-1-infektio on myös riippuvainen alhaisesta endosomaalisesta pH:sta; viruksen pääsyä ja infektiota eivät kuitenkaan estäneet Eps15:n, AP180:n tai dynamiini-2:n "aa"-liitosmuunnoksen dominantti-negatiiviset mutantit, joiden on osoitettu estävän klatriinivälitteistä endosytoosia. Tartuntaa ei myöskään estänyt solukolesterolin vähentäminen, mikä viittaa siihen, että viruksen pääsyä ei välitä lipidistä riippuvainen prosessi, kuten kaveolivälitteinen endosytoosi. Vaikka dominantti-negatiivinen dynamiini-2-mutantti ei estänyt viruksen kulkeutumista ja infektiota, yleinen dynamiinin estäjä dynasore esti kulkeutumisen, mikä osoittaa, että viruksen kulkeutuminen on dynamiiniriippuvaista. Sisääntulon aikana BTV-1 lokalisoitui yhdessä LAMP-1:n mutta ei transferriinin kanssa, mikä viittaa siihen, että virus kulkeutuu myöhäisiin endosomaalisiin lokeroihin kulkematta ensin varhaisten endosomien läpi. EIPA ja sytokalasiini-D, tunnetut makropinosytoosin estäjät, estivät BTV-1:n pääsyn ja infektion, ja pääsyn aikana virus lokalisoitui yhdessä dekstraanin kanssa, joka on tunnettu makropinosytoosin/nestevaiheen ottamisen merkkiaine. Tuloksemme laajentavat aiempia BTV-10:llä tehtyjä havaintoja ja osoittavat, että BTV-1 voi infektoida BHK-soluja klatriinista ja kolesterolista riippumattoman, mutta dynamiinia vaativan sisäänpääsymekanismin avulla, jolla on tiettyjä yhteisiä piirteitä makropinosytoosin kanssa. Viittaus: Gold S, Monaghan P, Mertens P, Jackson T (2010) A Clathrin Independent Macropinocytosis-Like Entry Mechanism Used by Bluetongue Virus-1 during Infection of BHK Cells. PLoS ONE 5(6): e11360.

**Tulos**

Bluetongue-virus-1:n käyttämä klatriinista riippumaton makropinosytoosin kaltainen sisäänpääsymekanismi BHK-solujen infektiossa.

**Esimerkki 1.4010**

Hiirten koronaviruskantojen (MHV) membraaniproteiinien (M) on raportoitu sisältävän ainoastaan O-sidoksissa olevia oligosakkarideja. Ennustettu O-glykosylaatiokohta, joka koostuu neljästä aminohappojäännöksestä Ser -Ser -Thr -Thr -Thr, sijaitsee välittömästi initiaattorin Met:n vieressä ja on hyvin konservoitunut tähän mennessä tutkituissa MHV-kannoissa. Analysoimme erittäin virulentin MHV-2-kannan M-koodausalueen nukleotidisekvenssin ja osoitimme, että MHV-2:lla oli ainutlaatuinen aminohappo, Asn, konservoidun O-glykosylaatiokohdan 2. kohdassa. Osoitimme myös, että tämä substituutio lisäsi MHV-2:n M-proteiiniin N-sidoksisia glykaaneja, mikä johti MHV-2:n M-proteiinin molekyylimassan kasvuun verrattuna JHM-kantaan, jossa oli vain O-sidoksisia glykaaneja.

**Tulos**

Hiirten koronaviruksen MHV-2-kalvoproteiinin ainutlaatuinen N-sidoksinen glykosylaatio konservoidussa O-sidoksisessa glykosylaatiokohdassa.

**Esimerkki 1.4011**

Endogeeniset retrovirukset on perinteisesti määritelty sukupuuttoon kuolleiden retrovirusten jälkeläisiksi, jotka tarttuivat ja integroituivat isännän sukusolujen kromosomeihin ja siirtyivät sen jälkeen vertikaalisesti osana isännän genomia. Useimmissa niistä on säilynyt ainakin jäänteitä geeneistä, joita aikoinaan tarvittiin tarttuvaan horisontaaliseen siirtoon, nimittäin kuorigeeneistä. Sitä vastoin retrotransposonien pitkässä evoluutiohistoriassa ei oleteta olleen tartuntavaarallisia esivanhempia. Drosophila melanogasterin Gypsy-retrotransposonin luonnehdinnan myötä tarttuvaksi, endogeeniseksi retrovirukseksi nämä erot ovat hämärtyneet. Useilla kasvien LTR-retroelementeillä on koodaavia alueita, joiden käsitteelliset käännökset tuottavat hypoteettisia proteiineja, joilla on viruksen kuoriproteiineissa esiintyviä ennustettuja rakenneosia, ja näistä elementeistä alettiin käyttää termiä endogeeninen retrovirus. Kysymys siitä, tuottavatko jotkin niistä monista kasvien retroelementtigeeneistä, jotka nyt on merkitty "env:n kaltaisiksi", proteiineja, joilla on tai oli kuoritoimintoja, on edelleen vailla vastausta. Tässä katsauksessa arvioidaan uudelleen käytettävissä olevia tietoja.

**Tulos**

Kasvien endogeeniset retrovirukset? Salaperäisten ORF:ien tapaus

**Esimerkki 1.4012**

Stephania tetrandra ja muut sukulaislajit Menispermaceae-heimosta ovat tärkeimmät bis-bentsyyli-isosokinoliini-alkaloidien tetrandriinin (TET), fangkinoliinin (FAN) ja kefaranttiinin (CEP) lähteet. Vaikka näiden yhdisteiden farmakologisiin ominaisuuksiin kuuluu syöpää ja tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia, näiden yhdisteiden antiviraaliset vaikutukset ihmisen koronavirusta (HCoV) vastaan ovat edelleen epäselviä. Näin ollen tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida TET:n, FAN:n ja CEP:n antiviraalisia vaikutuksia ja selvittää niiden taustalla olevia mekanismeja HCoV-OC43-infektoituneissa MRC-5-ihmisen keuhkosoluissa. Nämä yhdisteet estivät merkittävästi viruksen aiheuttamaa solukuolemaa virusinfektion varhaisessa vaiheessa. TET-, FAN- ja CEP-hoito tukahdutti dramaattisesti HCoV-OC43:n replikaatiota sekä esti viruksen S- ja N-proteiinin ilmentymistä. Yhdistelmähoito vähensi viruksen aiheuttamaa isäntävastetta verrattuna ajoneuvokontrolliin. Yhdessä nämä havainnot osoittavat, että TET, FAN ja CEP ovat potentiaalisia luonnollisia antiviraalisia aineita HCoV-OC43-infektion ehkäisyssä ja hoidossa. Biomolekyylit 2019, 9, 696 2 of 16 syöpää vastaan, tulehdusta ja hapettumista ehkäiseviä vaikutuksia [6] . TET:llä on laaja-alaisia farmakologisia vaikutuksia, joihin kuuluvat tulehdusta ehkäisevät vaikutukset sekä immunosuppressiiviset ja syövänvastaiset vaikutukset [5] . Useissa tutkimuksissa on raportoitu TET:n vaikutuksista erityyppisten virusten, kuten herpes simplex -viruksen, dengueviruksen ja Ebola-viruksen, infektiota vastaan [7] [8] [9] ; toiset ovat osoittaneet, että FAN estää ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 (HIV-1) replikaatiota [10] ja että CEP:llä on antiviraalisia vaikutuksia HIV-1:tä [11] ja herpes simplex -virusta tyypin 1 vastaan [12] . Koronavirukset (CoV) ovat kuorellisia, positiivisen entsyymin omaavia, yksisäikeisiä RNA-viruksia, jotka infektoivat monenlaisia eläinlajeja ja aiheuttavat useita eriasteisia hengitystieoireita, kuten flunssaa, keuhkoputkentulehdusta ja keuhkokuumetta [13] . CoV:t jaetaan neljään sukuun (alfa-, beeta-, gamma- ja deltasuvut) [14] . Ihmisistä eristetyistä kuudesta CoV:stä [15] Maailman terveysjärjestö ilmoitti, että tarvitaan kiireellisesti kiihdytettyä tutkimusta ja viruslääkkeiden kehittämistä uusien zoonoosivirusten, kuten β-CoV:ien, Lähi-idän hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (MERS-CoV) ja vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV), hoitoon [16]. Ihmisen koronaviruskantoja OC43 (HCoV-OC43; β-CoV) ja 229E (α-CoV) on 1960-luvun puolivälistä lähtien pidetty pääasiallisena flunssan aiheuttajana [17, 18] . Erityisesti HCoV-OC43, joka on HCoV:n yleisin alatyyppi [19] , aiheuttaa jopa 30 prosenttia hengitystieinfektioista ja voi aiheuttaa toistuvia uusintatartuntoja koko elämän ajan [20, 21] . Lisäksi HCoV-OC43 on läheisimmin sukua SARS-CoV:lle ja MERS-CoV:lle, ja sillä on useita toiminnallisia ominaisuuksia molempien kanssa [22, 23] . SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n samankaltaisuuksien vuoksi HCoV-OC43:a on käytetty vaihtoehtoisena mallina näiden uusien viruskantojen tutkimuksessa, jotta vältettäisiin bioturvallisuustaso 3:n (BSL-3) vaatimuksen asettamat rajoitukset. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia TET:n, joka on yrtistä peräisin oleva pienimolekyylinen yhdiste, antiviraalisia vaikutuksia HCoV-OC43-infektoituneissa MRC-5- fibroblasteissa, jotka on saatu ihmisen keuhkokudoksesta. Tulokset osoittivat, että TET esti MRC-5-solujen HCoV-OC43-infektion annosriippuvaisesti. Lisäksi varmistettiin FAN:n ja CEP:n, jotka ovat myös luonnollisia yhdisteitä, joiden kemiallinen rakenne on samanlainen kuin TET:n, antiviraaliset vaikutukset. Kaiken kaikkiaan havaintomme viittaavat siihen, että TET, FAN ja CEP ovat potentiaalisia antiviraalisia ehdokkaita ihmisen β-CoV-infektion hoitoon.

**Tulos**

Luonnolliset bisbentsyyli-isosokinoliini-alkaloidit - tetrandriini, fangkinoliini ja kefaranttiini - estävät ihmisen MRC-5-keuhkosolujen ihmisen koronaviruksen OC43-infektiota.

**Esimerkki 1.4013**

Taustaa: Vuonna 2003 puhjenneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) vaikutusta aikuispotilaiden päivystyspoliklinikan (ED) lääketieteellisiin tarpeisiin ei ole selvitetty. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia aikuisten päivystyspotilaiden demografisia ja kliinisiä ominaisuuksia ennen SARS-epidemiaa, sen aikana ja sen jälkeen SARS-epidemiaan erikoistuneessa sairaalassa. Menetelmät: Tehtiin retrospektiivinen, päivystyspoliklinikan potilaskorttien tarkastelu, ja demografiset tiedot saatiin tietokonetietokannasta yhteensä 17 586 potilaan osalta. Potilastiedot, mukaan lukien ikä, sukupuoli, saapumistapa, luokitusluokka, käyntiaika, päädiagnoosi, päivystyspalvelujen käyttö ja tila päivystyskäynnin jälkeen, kerättiin ja niitä verrattiin SARS-epidemian esi-, alku-, huippu-, myöhäis- ja jälkivaiheissa. Tulokset: Demografiset tiedot osoittivat, että potilaskäyntien määrä päivässä väheni merkittävästi, keskimäärin 92,5 8,3 potilasta (43,7 3,9 %:n vähennys; p < 0,01) huippuvaiheessa verrattuna epidemiaa edeltävään vaiheeseen, mutta potilaiden iässä ja sukupuolessa ei ollut eroja. SARS-epidemia ei vaikuttanut niiden potilaiden määrään, jotka kuljetettiin ambulanssilla, jotka lähetettiin sairaaloiden välillä ja jotka sairastivat kriittisiä sairauksia, mukaan lukien DOA, jotka luokiteltiin triage 1 -luokkaan tai jotka otettiin osastolle tai teho-osastolle päivystyskäynnin jälkeen. Ylempien hengitysteiden infektioiden ja huumeiden yliannostuksesta johtuvien itsemurhayritysten määrä kasvoi, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi. Muita diagnooseja saaneiden potilaiden määrä väheni asteittain epidemian alkuvaiheesta huippuvaiheeseen, mutta palasi aiemmalle tasolleen epidemian jälkeisessä vaiheessa. Sydän- ja verisuonisairauksista, tulehduksellisista tai toiminnallisista suolistosairauksista, hormonaalisista sairauksista, huimauksesta tai pyörrytyksestä tai traumasta kärsivien potilaiden keskimääräinen läsnäolo väheni tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,05) huippuvaiheessa verrattuna epidemiaa edeltävään ja sitä edeltävään vaiheeseen. Päätelmät: SARS-epidemia ei poistanut kriittisesti sairaiden potilaiden tarvetta vaativaan lääketieteelliseen tukeen. Potilasmäärän yleisen vähenemisen lisäksi SARS-epidemia muutti kuitenkin merkittävästi demografisia tietoja, kliinisiä ominaisuuksia ja SARS-sairaalan päivystyspoliklinikalla olevien aikuispotilaiden lääketieteellisten palvelujen käyttöä. [J Chin Med Assoc 2005;68(6):254-259].

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen vaikutus päivystyspoliklinikan lääketieteellisten resurssien käyttöön.

**Esimerkki 1.4014**

Kaksi fragmenttia, S66 ja S55, vastikään tunnistetun koiran koronaviruksen tyypin I (CCoV tyyppi I) S-glykoproteiinista, ekspressoitiin prokarioottisessa järjestelmässä. Puhdistettuja rekombinanttiproteiineja, joiden pituudet ovat 350 ja 366 aminohappoa, käytettiin entsyymiin sidotun immunosorbenttimäärityksen (ELISA) kehittämiseen CCoV-tyypin I vasta-aineiden osoittamiseksi koiran seerumista. Tutkimuksessa tutkittiin neljä CCoV-tyypin II suhteen positiivista koiran seerumia, neljä CCoV-tyypin I suhteen positiivista seerumia ja 10 negatiivista kontrolliseerumia. Ainoastaan CCoV-tyypin I suhteen positiiviset seerumit reagoivat voimakkaasti molempien proteiinien kanssa, kun taas CCoV-tyypin II suhteen positiiviset seerumit reagoivat ELISA-testissä heikosti. Koska CCoV tyyppi I ei näytä olevan viljeltävissä soluviljelmissä, S-proteiinin rekombinanttifragmentit ovat ainutlaatuinen menetelmä tämän uuden viruksen immunologisten ja patogeneettisten ominaisuuksien alustavaan tutkimiseen.

**Tulos**

Koiran tyypin I koronaviruksen S-geenin kahden pätkän kloonaus ja ilmentäminen.

**Esimerkki 1.4015**

Yksilöllisten vierailujen järjestelmän (Individual Visit Scheme, IVS) käyttöönotto, jonka ansiosta Manner-Kiinan matkailijat (jäljempänä 'kiinalaiset matkailijat') voivat vierailla Hongkongissa yksilöllisesti, on ollut hyödyksi Hongkongin paikallistalouden nopealle toipumiselle vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä (SARS). IVS-matkailijat muodostavat tällä hetkellä yhdessä Hongkongiin pakettimatkojen kautta matkustavien matkailijoiden kanssa suurimman osan Hongkongiin saapuvista matkailijoista. Huolimatta kiinalaisten matkailijoiden merkittävästä taloudellisesta panoksesta Hongkongiin yleensä ja erityisesti ruokapalvelualalle, vieraanvaraisuutta ja matkailua käsittelevässä kirjallisuudessa ei ole ollut aiempia tutkimuksia IVS-matkustajien käyttäytymisestä ravintoloiden valinnassa. Tässä artikkelissa raportoidaan kartoittavasta tutkimuksesta, jossa tutkittiin ravintoloiden valintaan liittyvien ominaisuuksien koettua merkitystä Manner-Kiinasta tulevien IVS- ja pakettimatkailijoiden näkökulmasta. Empiiriset tulokset kyselylomaketutkimuksesta, johon osallistui 230 kiinalaista matkailijaa, joista 127 oli IVS-matkailijoita ja 103 pakettimatkailijoita, osoittivat, että vastaajat pitivät yleisesti ottaen kyseisiä ominaisuuksia suhteellisen tärkeinä. Lisäksi vain kahdessa ominaisuudessa oli merkittäviä eroja IVS- ja pakettimatkustajien välillä. Tämän tutkimuksen tuloksista olisi hyötyä vieraanvaraisuuden ja matkailun ammattilaisille, jotta he voisivat paremmin valmistautua kiinalaisten matkailijoiden kasvavaan määrään. r r

**Tulos**

Miten kiinalaiset matkustajat valitsevat ravintoloita Hongkongissa? Tutkiva tutkimus yksilöllisen vierailuohjelman matkailijoista ja pakettimatkustajista.

**Esimerkki 1.4016**

Vuonna 2012 ilmaantui uusi ihmisen koronavirus, jonka alustava nimi oli "Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus" (MERS-CoV). MERS-CoV:n korkea kuolleisuus kiinnitti huomiota viruksen ekologiaan. MERS-CoV:n on todettu kuuluvan Betacoronavirus-suvun C-linjaan. Eri lepakkopopopulaatioissa tehdyt koronavirusvalvontatutkimukset ovat viitanneet siihen, että ne ovat tämän uuden viruksen todennäköisiä reservaareja, ja MERS-CoV:n sekä piikki- (S1) että RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasiproteiinien fylogeneettinen analyysi on osoittanut, että se on sukua lepakkoviruksille. Äskettäin MERS-CoV ja sen neutraloivat vasta-aineet havaittiin dromedaarikameleissa. Huolimatta siitä, että raportoituja tapauksia, joissa virus on tarttunut ihmisestä toiseen, on vain vähän, viruksen nopea kehittyminen on jatkuva uhka ihmisille maailmanlaajuisesti. Tässä asiakirjassa tarkastellaan MERS-CoV-infektioiden virologiaa, kliinistä taudinkuvaa, kehittymistä, diagnoosia ja hoitoa koskevan tietämyksen nykytilaa.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV): todisteet ja spekulaatiot.

**Esimerkki 1.4017**

Laboratoriokokeiden käyttöön liittyvät vertailuarvot ja mittarit perustuvat näyttöön perustuvaan lääketieteelliseen kirjallisuuteen, joka saattaa kärsiä positiivisesta julkaisuharhasta. Suuntaviivat ovat vain niin hyviä kuin niiden laatimiseksi tarkistetut tiedot. Häiriöteknologiat vaativat aikaa, ennen kuin niiden asianmukainen käyttö vakiintuu, ennen kuin käytön arviointi on mielekästä. Mittareihin kuuluu vanhentuneiden testien käytön ja laboratoriotestien epätarkoituksenmukaisen käytön seuranta. Sairaaloiden avohoito-ohjelmaan osallistuvien asiakkaiden tekemien testien käyttöä voidaan käyttää uusien asiakkaiden vaikutuksen seuraamiseen laboratorioiden työmäärään. Monialainen laboratorion käyttökomitea on tehokkain väline huonojen tapojen muuttamiseksi ja uusien testien tarkistamiseksi ja hyväksymiseksi laboratorion listalle tai lähettämällä ne referenssilaboratorioon.

**Tulos**

Vertailuarvojen ja mittareiden määrittäminen häiritseville teknologioille sekä sopimattomille ja vanhentuneille testeille kliinisessä laboratoriossa.

**Esimerkki 1.4018**

Moniproteiinikompleksit katalysoivat solun elintärkeitä biologisia toimintoja. SPINE2-hankkeen tärkeimpänä tavoitteena oli käsitellä näiden moniproteiinikompleksien rakenteellista molekyylibiologiaa ottamalla käyttöön ja kehittämällä niiden tutkimiseen tarvittavia teknologioita. Tärkeä edellytys monimutkaisten biologisten näytteiden tutkimiselle on niiden rekombinanttinen ylituotanto. Tätä varten on suunniteltu ja validoitu uusia reagensseja ja virtaviivaistettuja protokollia yhteisekspressiokonstruktioiden nopeaa kokoamista varten. Strasbourgin IGBMC:ssä ja EMBL Grenoblen ACEMBL-alustassa toteutetussa korkean läpimenon putkessa käytetään rekombinanttiyliekspressiojärjestelmiä proteiinien ja niiden kompleksien heterologiseen ilmentämiseen. ACEMBL-alustan teknologiaa on laajennettu koskemaan eukaryoottisia isäntiä, kuten hyönteis- ja nisäkässoluja. Suurten monikomponenttisten proteiinikompleksien tehokasta tuotantoa rakennetutkimuksia varten bakulovirus-/hyönteissolujärjestelmän avulla voi haitata tuotettujen alayksiköiden stoikiometrinen epätasapaino. Tämän pullonkaulan poistamiseksi on kehitetty polyproteiinistrategia, joka on otettu menestyksekkäästi käyttöön MultiBac-baculovirus-ekspressiojärjestelmässämme moniproteiinikompleksien tuottamiseksi. Lyhenteet: BEVS, bakuloviruksen ilmentämisvektorijärjestelmä; CFP, syaani fluoresoiva proteiini; CMV, sytomegalovirus; dpa, proliferaatiopysähdyspäivä; dsRed, punainen fluoresoiva proteiini; E. coli, Escherichia coli; EGFP, tehostettu vihreä fluoresoiva proteiini; EM, elektronimikroskopia; FRET, fluoresenssiresonanssienergiansiirto; HT, high throughput; kb, kiloalusta; kDa, kilodaltoni; MOI, infektiokertymä; NMR, ydinmagneettinen resonanssi (spektroskopia); ORF, avoin lukukehys; Ori, replikaation alkuperä; p10, p10-bakuloviruksen myöhäinen promoottori; polh, polyhedriinibakuloviruksen erittäin myöhäinen promoottori; R6Kc, bakteriofagi R6Kc; SDS-PAGE, natriumdodekyylisulfaatti-polyakryyliamidigeelielektroforeesi; Sf9, Sf21, Spodoptera frugiperda 9- ja 21-solulinjat; SLIC, sekvenssi- ja ligointiriippumaton kloonaus; tcs, TEV-proteaasin pilkkomiskohta; TEV, tupakan etch-virus, vastaavasti. tämän viruksen proteaasi (N1A); YFP, keltainen fluoresoiva proteiini.

**Tulos**

Robotit, putkistot, polyproteiinit: Moniproteiinien ilmentymisen mahdollistaminen prokaryoottisissa ja eukaryoottisissa soluissa.

**Esimerkki 1.4019**

Naudan hengitystiesairauden diagnosoimiseksi vasikoilla on ehdotettu useita kliinisiä pisteytysjärjestelmiä. Nämä järjestelmät perustuvat kuitenkin subjektiiviseen arviointiin eivätkä tilastollisiin menetelmiin pisteytyksen painottamiseksi. Kalifornialaisessa vasikankasvatuslaitoksessa tehdystä parivertailutapaustutkimuksesta saatuja tietoja käytettiin kolmen uuden pisteytysjärjestelmän kehittämiseen BRD:n diagnosoimiseksi vieroitettuja maitovasikoita varten. Tautitila määritettiin käyttämällä sekä kliinisiä oireita että BRD:hen liittyvien taudinaiheuttajien diagnostisia testituloksia. Pistearvojen painottamiseen käytettiin regressiokertoimia. Esitetyissä järjestelmissä käytetään ennustetekijöinä nenä- ja silmävuotoa, peräsuolen lämpötilaa, korvien ja pään kuljettamista, yskää ja hengityksen laatua. Tässä tutkimuksessa kehitetyissä järjestelmissä käytetään vähemmän kliinisten oireiden vakavuusluokkia, ne vaativat vähemmän vasikoiden käsittelyä ja niiden yhdenmukaisuus oli erinomainen (Kappa > 0,8) verrattuna aiempaan pisteytysjärjestelmään. Ensimmäisessä pisteytysjärjestelmässä kaikki kliiniset ennustetekijät luokiteltiin kahtia, mutta se edellytti yskän aiheuttamista. Toisessa pisteytysjärjestelmässä yskän aiheuttaminen poistettiin kliinisenä poikkeavuutena, mutta siinä edellytettiin nenän vuotamisen vakavuuden kolmen tason erottelua. Kolmannessa järjestelmässä yskän aiheuttaminen poistettiin ja nenän vuotoa varten oli pakko käyttää dikotomisoitua muuttujaa. Ensimmäisessä tässä tutkimuksessa esitetyssä järjestelmässä käytettiin seuraavia ennustetekijöitä ja annettiin niille arvot: yskä (indusoitu tai spontaani yskä, 2 pistettä), nenän vuotaminen (mikä tahansa vuoto, 3 pistettä), silmien vuotaminen (mikä tahansa vuoto, 2 pistettä), korvien ja pään kantaminen (korvien roikkuminen tai pään kallistuminen, 5 pistettä), kuume (≥39,2 C tai 102,5 F, 2 pistettä) ja hengityksen laatu (epänormaali hengitystoiminta, 2 pistettä). Vasikat luokiteltiin "BRD-positiivisiksi", jos niiden kokonaispistemäärä oli ≥4. Tämä järjestelmä luokitteli oikein 95,4 % tapauksista ja 88,6 % kontrolleista. Toisessa esitetyssä järjestelmässä luokiteltiin ennustetekijät ja annettiin painotukset seuraavasti: yskä (vain spontaani, 2 pistettä), lievä nenän vuotaminen (yksipuolinen, seroosinen tai vetinen vuoto, 3 pistettä), keskivaikea tai vaikea nenän vuotaminen (molemminpuolinen, samea, limakalvomainen, limakalvomainen tai runsas vuoto, 5 pistettä), silmän vuotaminen (mikä tahansa vuoto, 1 piste), korvien ja pään kuljettaminen (korvan roikkuminen tai pään kallistus, 5 pistettä), kuume (≥39.2 - C, 2 pistettä) ja hengitysteiden laatu (epänormaali Miten tätä artikkelia siteerataan Love et al. (2014), Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. PeerJ 2:e238; DOI 10.7717/peerj.238 respiration, 2 pistettä). Vasikat luokiteltiin "BRD-positiivisiksi", jos niiden kokonaispistemäärä oli ≥4. Tämä järjestelmä luokitteli oikein 89,3 % tapauksista ja 92,8 % kontrolleista. Kolmannessa esitetyssä järjestelmässä käytettiin seuraavia ennustetekijöitä ja pisteitä: yskä (vain spontaani, 2 pistettä), nenän vuotaminen (mikä tahansa, 4 pistettä), silmien vuotaminen (mikä tahansa, 2 pistettä), korvien ja pään kuljettaminen (korvien roikkuminen tai pään kallistuminen, 5 pistettä), kuume (≥39,2 - C, 2 pistettä) ja hengityksen laatu (epänormaali hengitys, 2 pistettä). Vasikat luokiteltiin "BRD-positiivisiksi", jos niiden kokonaispistemäärä oli ≥ 5. Tämä järjestelmä luokitteli oikein 89,4 % tapauksista ja 90,8 % kontrolleista. Kukin ehdotetuista järjestelmistä tarjoaa muutamia kliinisten oireiden tasoja ja tietoihin perustuvia painotuksia lypsävasikoiden BRD-diagnoosia varten tilalla.

**Tulos**

AVOIN PÄÄSY

**Esimerkki 1.4020**

Taustaa: Senegalissa akuutit hengitystieinfektiot ovat yleisiä kuumeisten sairauksien syitä monissa ympäristöissä. Näitä infektioita hoidetaan yleensä oletettavasti, koska asianmukaisia diagnostisia välineitä ei ole. Tämä tilanne voi johtaa kuumeisen sairauden huonoon hoitoon tai antibioottien väärinkäyttöön. Lisäksi on vain vähän tietoa siitä, minkälaisia taudinaiheuttajia nämä kuumeiset infektiot yleensä aiheuttavat. Tässä tutkimuksessa tutkittiin patogeenien yhteisöä akuuttia hengitystieinfektiota sairastavien potilaiden keskuudessa Senegalin maaseutualueella. Menetelmät: Poikkileikkaustutkimus tehtiin elokuusta joulukuuhun 2015. Lapset ja aikuiset potilaat, jotka kävivät Keur Socén terveysasemalla akuuttiin hengitystieinfektioon viittaavien oireiden vuoksi, otettiin mukaan sen jälkeen, kun he olivat antaneet suostumuksensa. Osallistujat rekrytoitiin käyttämällä peräkkäistä otantamenetelmää. Nenä- ja kurkkunäytteet otettiin pareittain taudinaiheuttajien osoittamista varten. Näytteet käsiteltiin multipleksi-PCR:llä, jonka tarkoituksena oli tunnistaa 21 taudinaiheuttajaa, mukaan lukien virukset ja bakteerit. Tulokset: Tutkimukseen osallistui 250 potilasta. Näytteiden positiivisuusasteeksi arvioitiin 95,2 prosenttia (238/250). Streptococcus pneumoniae oli hallitseva patogeeni (74 %), ja sitä esiintyi kaikkina kuukausina ja kaikissa ikäryhmissä, ja seuraavina olivat Staphylococcus aureus (28,8 %) ja rinovirus (28,4 %). Hengitystieinfektiovirusta (RSV) havaittiin vain alle 5-vuotiailla lapsilla elo- ja syyskuussa, kun taas koronavirusta esiintyi kaikissa ikäryhmissä loka- ja joulukuussa. Päätelmät: Tämä pilottitutkimus paljasti taudinaiheuttajien monimuotoisuuden ajanjakson aikana ja kaikissa ikäryhmissä, mikä korostaa lisätutkimusten tarvetta. Taudinaiheuttajayhteisölähestymistapa, joka käsittää sekä virukset että bakteerit laajemmassa mittakaavassa, on ratkaisevan tärkeä, jotta voidaan ymmärtää paremmin tartuntadynamiikkaa populaatiotasolla ja auttaa ARI:n torjuntastrategioiden muotoilussa.

**Tulos**

Ylempien hengitysteiden infektiot maaseutualueella, jolla malarian leviäminen on vähentynyt Senegalissa: patogeeniyhteisötutkimus.

**Esimerkki 1.4021**

on kuumeisen hengitystiesairauden aiheuttaja, jota kutsutaan yleisesti "flunssaksi". Lysosomaalisen proteaasi katekpsiini B:n (CTSB) on osoitettu osallistuvan eri virusten elinkaareen. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin CTSB:n roolia IAV:n elinkaaressa. Menetelmät - CTSB-puutteelliset (CTSB -/- ) makrofagit ja ihmisen keuhkoepiteelisolulinjan A549-solut, joita oli käsitelty CA-074Me:llä, infektoitiin IAV:n A/Puerto Rico/8/34 -kannalla (IAV-PR8). Viruksen kulkeutumista ja leviämistä mitattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella RT-PCR:llä; hemagglutiniiniproteiinin (HA) tuotantoa ja lokalisaatiota infektoiduissa isäntäsoluissa analysoitiin Western blotilla, virtaussytometrialla ja konfokaalimikroskopialla; jälkeläisvirusten tuotantoa mitattiin hemagglutinaatiomäärityksellä. Tulokset - CTSB -/- makrofageissa ja CA-074Me-käsitellyissä A549-soluissa ei ollut puutteita IAV-PR8-virionien sisäänottamisessa ja viruksen RNA-synteesin mahdollistamisessa. Nämä solut tuottivat kuitenkin huomattavasti pienempiä määriä HA-proteiinia ja jälkeläisvirioneja kuin villityyppiset tai käsittelemättömät solut. Johtopäätökset - Nämä tiedot osoittavat, että CTSB osallistuu IAV-PR8:n HA-proteiinin ilmentymiseen ja sitä seuraavaan IAV-PR8:n jälkeläisvirionien optimaaliseen tuotantoon. CTSB:hen kohdistaminen voi olla uusi terapeuttinen strategia IAV-infektion hoidossa.

**Tulos**

Katepsiini B:llä on keskeinen rooli influenssa A -viruksen optimaalisessa tuotannossa.

**Esimerkki 1.4022**

Makroautofagian/autofagian on osoitettu välittävän patogeenisten bakteerien ja virusten valikoivaa lysosomaalista hajoamista (ksenofagia) ja edistävän synnynnäisten ja sopeutuvien immuunivasteiden aktivointia. Autofagia voi toimia virustenvastaisena puolustusmekanismina mutta myös proviraalisena prosessina infektion aikana. Atg8-perheen proteiineilla on keskeinen rooli autofagiaprosessissa, koska ne kykenevät olemaan vuorovaikutuksessa autofagian koneiston komponenttien sekä selektiivisten autofagian reseptorien ja adaptoriproteiinien kanssa. Tällaiset vuorovaikutukset välittyvät yleensä LC3-interaktioalueen (LIR) motiivien kautta. Toistaiseksi vain yhdellä virusproteiinilla on kokeellisesti osoitettu olevan toiminnallinen LIR-motiivi, joten tutkimukselle on avoinna laaja kenttä. Olemme kehittäneet iLIR@viral-tietokannan (http://ilir.uk/virus/), joka on vapaasti käytettävissä oleva verkkoresurssi, jossa luetellaan kaikki virusproteiineissa tunnistetut oletetut kanoniset LIR-motiivit. Lisäksi käytimme kirjallisuuden kuratoitua tekstinlouhinta-analyysia uusien oletettujen LIR-motiivia sisältävien proteiinien (LIRCP) tunnistamiseksi viruksissa. Odotamme, että iLIR@viral auttaa selvittämään virusten kaikkien LIRCP-motiivien kokonaisuutta.

**Tulos**

iLIR@viral: LIR-motiivia sisältäviä virusten proteiineja koskeva verkkolähde.

**Esimerkki 1.4023**

Lepakot ovat yhä useammin tunnistettu erittäin patogeenisten ja zoonoottisten uusien virusten (Marburg-virus, Nipah-virus, Hendra-virus, raivotautivirus ja koronavirukset) reservoari-isänniksi. Vaikka lukuisissa tutkimuksissa on keskitytty mainittuihin trooppisilla alueilla esiintyviin ihmiselle erittäin patogeenisiin lepakkoviruksiin, vastaavista ihmiselle patogeenisistä viruksista, joita saattaa esiintyä eurooppalaisissa lepakoissa, tiedetään vain vähän. Vaikka uusia viruksia havaitaankin, niiden zoonoosipotentiaali jää epäselväksi, ellei lisätutkimuksia tehdä. Tällä hetkellä oletetaan, että lepakoiden väestölle aiheuttama riski on melko pieni. Tässä katsauksessa käsitellään valikoituja Euroopassa havaittuja ja eristettyjä viruksia niiden ihmiselle patogeenisen potentiaalin näkökulmasta. Kaikki eurooppalaiset lepakkolajit ja niiden pesäpaikat ovat lailla suojeltuja, ja jotkin eurooppalaiset lajit ovat jopa uhanalaisia. Yleisön lisääntyvä pelko lepakoita ja niiden viruksia kohtaan on kuitenkin esteenä niiden suojelulle. Valistamalla yleisöä lepakoiden lyssaviruksista voitaisiin vähentää sekä yleisöön että lepakoihin kohdistuvia uhkia.

**Tulos**

Eurooppalaiset lepakot zoonoosipotentiaalisten virusten kantajina

**Esimerkki 1.4024**

Kiinassa työskennellyt kliinikko ja tiedemies Patrick Manson (1866±1889) havaitsi, että monet trooppiset tartuntataudit edellyttävät lämpimälle ilmastolle ominaista vektoria, jotta ne voivat tarttua ihmisestä toiseen. Hän osoitti, että mikrofilariat esiintyvät yöaikaan elefantiasiaa sairastavien potilaiden veressä. Nämä mikrofilariat muuttuvat metamorfoosiin, kun hyttynen, joka toimii vektorina, nielee ne elinkaarensa loppuun. Lisäksi hän osoitti keuhkoruton ja endeemisen verenpurkauman välisen yhteyden löytämällä operkuloituneita munia potilaiden ulosteesta. Hän ennusti, että kuoriutuneista munista peräisin oleva miracidium käyttää äyriäisiä, kuten trooppisissa oloissa esiintyviä makean veden etanoita, väli-isäntinä monien trematodien elinkierrossa. Hänen vektorihypoteesinsa johtaa vektorien valvontaan, joka on nykyään kulmakivi Maailman terveysjärjestön ohjelmassa imusolmukefilariaasin, dracunculiasiksen ja malarian hävittämiseksi ja valvomiseksi. Ennen kuin hän lähti Kiinasta, hän perusti Alice Memorial Hospital -sairaalan, Hongkongin lääketieteellisen korkeakoulun kiinalaisille (Hongkongin yliopiston edeltäjä) ja Hongkongin lääketieteellisen yhdistyksen lääketieteellistä palvelua ja koulutusta varten. Hän perusti myös Hongkongin maitotilan, jonka tarkoituksena oli toimittaa hygieenistä maitoa, jota raskaana olevat naiset, lapset ja potilaat voivat käyttää edullisesti.

**Tulos**

Emerging Microbes and Infections (2012) 1, e31.

**Esimerkki 1.4025**

MikroRNA:t (miRNA:t) ovat ei-koodaavien RNA:iden luokka, joka osallistuu geeniekspression transkription jälkeiseen säätelyyn ja jolla on monia kriittisiä rooleja lukuisissa biologisissa prosesseissa. Sian epidemian ripulivirus (PEDV), joka on sikojen epidemian ripulin aiheuttaja, aiheuttaa huomattavia taloudellisia menetyksiä sikataloudelle maailmanlaajuisesti. Aiemmissa tutkimuksissa on raportoitu miRNA:n osallistumisesta virusinfektioon, mutta niiden rooli PEDV-infektion säätelyssä on edelleen tuntematon. Tässä tutkimuksessa selvitimme miRNA-221-5p:n ja PEDV-infektion välistä säätelysuhdetta ja havaitsimme, että miR-221-5p:n yliekspressio esti PEDV:n replikaatiota annosriippuvaisesti ja että endogeenisen miR-221-5p:n hiljentäminen lisäsi viruksen replikaatiota. Tuloksemme osoittivat, että miR-221-5p kohdistuu suoraan PEDV:n genomisen RNA:n 3 untranslated region (UTR) -alueelle estääkseen PEDV:n replikaatiota ja että miR-221-5p:n yliekspressio aktivoi ydintekijä (NF)-κB-signalointia p65-ydintranslokaation kautta ja säätelee siten ylöspäin interferoni (IFN)-β:n, IFN-stimuloidun geenin 15 ja MX1:n ilmentymistä CH/HBTS/2017-infektion aikana. Myöhemmin tunnistimme NF-κB-inhibiittori α:n ja sytokiinisignaloinnin suppressori 1:n, jotka ovat NF-κB-reitin negatiivisia säätelijöitä, miR-221-5p:n kohteiksi. Nämä tulokset osoittivat miR-221-5p:n kyvyn estää PEDV:n replikaatiota kohdistumalla viruksen genomin 3' UTR:ään ja aktivoimalla NF-κB-signalointireitin. Tuloksemme auttavat PEDV-infektiota ehkäisevien ja terapeuttisten strategioiden kehittämisessä.

**Tulos**

MicroRNA-221-5p estää sikojen epidemiallisen ripuliviruksen replikaatiota kohdistamalla genomista virus-RNA:ta ja aktivoimalla NF-κB-reittiä.

**Esimerkki 1.4026**

Tässä artikkelissa esitellään RFID-teknologiaa hyödyntävä alusta sairaaloiden osastohallintoa varten. Aktiiviset RFID-tunnisteet kiinnitetään osastoilla oleviin henkilöihin ja omaisuuteen. Aktiiviset RFID-lukijat kommunikoivat tunnisteiden kanssa jatkuvasti ja automaattisesti, jotta ne voivat seurata reaaliaikaisia tietoja merkityn kohteen sijainnista. Sijainteja koskevat tiedot ja muut lähetetyt tiedot tallennetaan osastojen hallintajärjestelmään. Tämä alusta mahdollistaa henkilöiden ja omaisuuden reaaliaikaisen seurannan ja jäljittämisen, osastotilastojen raportoinnin sekä älykkään ja analyyttisen tiedon tuottamisen sairaalan osastojen hallintaa varten. Kaikki nämä ominaisuudet hyödyttävät sairaaloiden osastohallintoa parantamalla potilasturvallisuutta, lisäämällä toiminnan tehokkuutta ja läpimenoa sekä vähentämällä tartuntatautien leviämisriskiä. Alustan ehdotetun arkkitehtuurin pohjalta kehitettyä prototyyppiä testattiin pilottitutkimuksessa, joka tehtiin Hongkongin suurimpiin kuuluvan julkisen yleissairaalan teho-osaston kahdella osastolla. Tämä pilottitutkimus osoittaa, että tämä RFID-teknologiaa hyödyntävä alusta on toteutettavissa käytännön käyttöön sairaalaosastoilla. Lisäksi pilottitutkimuksesta kerättyjä tietoja käytetään tietojen analysointiin sairaalaosastojen hallinnointia varten.

**Tulos**

RFID-analytiikka sairaalaosastojen hallinnassa

**Esimerkki 1.4027**

Vuoden 2003 vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) pandemian ja vuoden 2009 influenssapandemian seurauksena monet maat ottivat käyttöön rajatoimenpiteitä tautien leviämisen pysäyttämiseksi tai hidastamiseksi. Toimenpiteet, jotka koostuivat yleensä rajalle saapumisen ja sieltä poistumisen seulonnan, karanteenin, eristämisen ja viestinnän yhdistelmästä, olivat resursseja vaativia, ja mallintaminen ja havainnointitutkimukset osoittavat, että rajaseulonta ei ole tehokas keino havaita tartunnan saaneita henkilöitä. Lisäksi rajaseulonnasta aiheutuu suuria vaihtoehtoiskustannuksia sekä taloudellisesti että kansanterveyshenkilöstön niukkojen resurssien käytön kannalta aikana, jolloin tarve on suuri. Keskustelemme SARSin ja influenssan yhteydessä saaduista kokemuksista rajatarkastuksista ja ehdotamme lähestymistapaa päätöksentekoon tulevia pandemioita varten. Päätelmämme on, että rajanylityspaikoilla matkustajille suunnattu, taudinpurkauksiin liittyvä viestintä yhdessä tehokkaan viestinnän kanssa lääkäreiden kanssa ja tehokkaammat taudintorjuntatoimenpiteet yhteisössä voivat olla tehokkaampi lähestymistapa tartuntatautien kansainväliseen valvontaan.

**Tulos**

Ihmisten tartuntatautien seulonta PERSPECTIVE Löydä tietoa uusista tartuntataudeista osoitteesta

**Esimerkki 1.4028**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on äskettäin ilmaantunut Lähi-idässä. Vuodesta 2012 lähtien on ollut noin 2 100 vahvistettua tapausta, ja 35 prosenttia tapauksista on johtanut kuolemaan. Taudin vakavuus on yhdistetty potilaan terveydentilaan, sillä kroonisista sairauksista kärsivien tai heikentyneen immuunijärjestelmän omaavien henkilöiden tila on huonompi, vaikka tautimekanismeja ei ole vielä selvitetty. Käytimme rhesusmakakkimallia lievän MERS-taudin selvittämiseksi, onko immuunivasteella merkitystä MERS-CoV:n irtoamiseen liittyvässä patogeenisuudessa. Immuunisuppressoituja makakkeja inokuloitiin MERS-CoV:llä, ja niistä otettiin päivittäin näytteet 6 päivän ajan immuunipuolustuksen arvioimiseksi ja viruksen irtoamisen ja replikaation mittaamiseksi. Immunosuppressoitujen makakoiden MERS-CoV:n replikaatio hengityskudoksissa oli huomattavasti suurempaa, ja ne erittivät enemmän virusta, ja virus levisi hengitysteiden ulkopuolisiin kudoksiin, kun taas viruksen RNA rajoittui hengityskudoksiin eläimissä, joilla ei ollut immunosuppressiota. Huolimatta lisääntyneestä viruksen replikaatiosta keuhkojen patologia oli huomattavasti vähäisempää immunosuppressoiduilla eläimillä. Havainto, että virus oli vähemmän patogeeninen näissä eläimissä, viittaa siihen, että tautiin liittyy immunopatogeeninen komponentti, ja osoittaa, että viruksen aiheuttamat tulehdusvasteet vaikuttavat tautiin.

**Tulos**

Mers-coV:n patogeenisuus ja viruksen irtoaminen immuunipuutteisilla rhesusmakakeilla.

**Esimerkki 1.4029**

Klassinen sikarutto on erittäin tarttuva, kuolemaan johtava sikojen tauti, joka aiheuttaa valtavia taloudellisia menetyksiä sikataloudelle. Integriinit ovat kalvoon sidottuja signaalinvälittäjiä, joita ilmentyy monilla solupinnoilla ja jotka tunnetaan monien virusten reseptoreina tai ydinreseptoreina. Integriini b3:n roolia CSFV-infektiossa ei kuitenkaan tunneta. Tässä tutkimuksessa kvantitatiivisen PCR:n, immunofluoresenssin (IFC) ja immunosytohistokemian (ICC) avulla paljastui, että ST-soluilla (sikojen kivesten epiteelisolut) on huomattava etu CSFV:n leviämisessä verrattuna EC-soluihin (sikojen napalaskimon endoteelisolut), IEC-soluihin (sikojen suoliston epiteelisolut) ja PK-soluihin (sikojen munuaisten epiteelisolut). Samaan aikaan ST-soluilla oli huomattavasti enemmän integriini b3:n ilmentymistä kuin EC-, IEC- ja PK-soluilla, mikä korreloi positiivisesti CSFV-infektion ja proliferaation kanssa. Integriini b3:a säädeltiin CSFV-infektion jälkeen kaikissa neljässä solulinjassa, kun taas CSFV:n aiheuttama proliferaatio väheni integriini b3:n toimintaa estävissä soluissa. ShRNA1755 vähensi integriini b3:n määrää dramaattisesti, ja puutos oli 96 % mRNA-tasolla ja 80 % proteiinitasolla. CSFV:n proliferaatio väheni dramaattisesti integriinin b3:n toiminnaltaan jatkuvasti defektoituneissa soluissa (ICDC), ja puutokset olivat vastaavasti 92,6 %, 99 % ja 81,7 % 24 h, 48 h ja 72 h CSFV-infektion jälkeen. Nämä tulokset osoittavat, että integriini b3:a tarvitaan CSFV-infektiossa ja lisääntymisessä, mikä antaa uuden näkemyksen CSFV-infektion mekanismista.

**Tulos**

Integriini b3 on välttämätön klassisen sikaruttoviruksen infektiossa ja leviämisessä.

**Esimerkki 1.4030**

Taustaa: Se aiheuttaa taloudellisia tappioita porsaiden lisääntyneen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vuoksi. Epäkypsä immuunijärjestelmä ja täysin vakiintuneen mikrobiston puuttuminen syntymähetkellä altistavat vastasyntyneet porsaat suolistopatogeenien aiheuttamille infektioille. Imettävien porsaiden suolitulehdukseen ja ripuliin ovat vuosikymmenien ajan liittyneet seuraavat mikro-organismit: rotavirus A, koronavirus, enterotoksigeeninen Escherichia coli (ETEC), Clostridium perfringens C-tyyppi, Cryptosporidium spp., Giardia spp., Cystoisospora suis ja Strongyloides ransomi. Viime vuosina sianliha-alalla on kuitenkin esiintynyt yhä enemmän vastasyntyneiden ripulitapauksia, joissa edellä mainittuja taudinaiheuttajia ei enää havaita. Potentiaalisesti patogeeniset bakteerit ovat viime aikoina saaneet huomiota sellaisten vastasyntyneiden ripulien mahdollista etiologiaa koskevassa tutkimuksessa, jotka eivät johdu yleisistä taudinaiheuttajista. Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli tutkia E. coli-, Enterococcus spp., C. perfringens- ja C. difficile -bakteerien merkitystä vastasyntyneiden sikojen ripulin patogeneesissä, jonka aiheuttajia ei ole todettu. Oligonukleotidikoettimilla tehtyä fluoresenssi in situ -hybridisaatiota sovellettiin 51 ripuloinfektoituneen ja 50 ei-ripuloinfektoituneen porsaan kiinnitettyihin suolistokudosnäytteisiin, jotka kerättiin neljältä tanskalaiselta tilalta sellaisten vastasyntyneiden ripuliepidemioiden aikana, joita eivät aiheuttaneet tunnetut suolistopatogeenit. Lisäksi arvioitiin näiden bakteerien esiintymisen ja histologisten vaurioiden välistä yhteyttä. Tulokset: E. colille, C. perfringensille ja C. difficilelle spesifisten fluoresenssisignaalien esiintyvyys oli samanlainen molemmissa porsaiden ryhmissä. Enterococcus spp. havaittiin kuitenkin ensisijaisesti ripuliporsaissa. Lisäksi tarttuvia bakteereja havaittiin 37 prosentissa ripuloivista porsaista ja 14 prosentissa ei-ripuloivista porsaista. Nämä bakteerit tunnistettiin E. coliksi ja Enterococcus spp:ksi, ja niiden esiintyminen suolen limakalvolla liittyi histopatologisiin muutoksiin. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että tarttuvien E. coli- ja Enterococcus spp. -bakteerien samanaikainen kolonisaatio suolen limakalvolla voi olla osallisena vastasyntyneiden sikojen ripulin patogeneesissä. Nämä bakteerit olisi otettava huomioon porsaiden ripulin diagnosoinnissa, kun yleisten, tunnettujen suolistoperäisten taudinaiheuttajien osoittaminen ei onnistu.

**Tulos**

Vastasyntyneen sian ripuliin liittyvien mahdollisesti patogeenisten bakteerien fluoresenssi-in-situ-hybridisaatiotutkimus

**Esimerkki 1.4031**

Kymmenen HSV-l:n aiheuttamaa enkefaliittia sairastavan potilaan, yhden multippeliskleroosia sairastavan potilaan ja 14 HSV-2:n aiheuttamaa aivokalvontulehdusta sairastavan potilaan keskushermostosta peräisin olevia herpes simplex -virus (HSV) -isolaatteja tutkittiin neuroviruksen osalta määrittämällä LDs0-arvot nenän kautta tapahtuneen ja hiirien intraserebraalisen (i.c.) inokulaation jälkeen. HSV-1-enkefaliittikannat olivat merkittävästi virulentimpia nenärokotuksen jälkeen (eli neuroinvasiivisia) verrattuna HSV-1-isolaatteihin, jotka saatiin potilailta, joilla oli vain suun kautta tulevia leesioita, kun taas HSV-2-meningiittikannat olivat merkittävästi virulentimpia i.c.-rokotuksen jälkeen verrattuna HSV-2-isolaatteihin, jotka saatiin potilailta, joilla oli vain sukupuolielinten leesioita. Korkean neurovirulenssin (joka määritellään alhaisiksi LDs0-arvoiksi molemmilla tartuntareiteillä) ja replikaation välillä ei havaittu korrelaatiota neuronaalisten ja ei-neuronaalisten solulinjojen soluviljelmissä, mutta multippeliskleroosia sairastavasta potilaasta eristetty heikosti neuruvirulenttinen HSV-1-kanta antoi alhaisen replikaatiotuoton. Nenäinokulaation jälkeen erittäin neuroinvasiivinen HSV-1-laboratorion vertailukanta replikoitui korkeisiin tittereihin nenäkudoksessa, kolmoishermosolmukkeissa ja aivosolmukkeessa, kun taas kanta, jolla oli alhainen neuroinvasiivisuus mutta korkea i.c.-virulenssi, replikoitui huonommin aivosolmukkeissa. Viruskannan neuroinvasiivisuus saattaa olla yksi tekijä, jolla on merkitystä HSV-1-enkefaliitin patogeneesissä ihmisellä.

**Tulos**

Herpes simplex -viruksen tyypin 1 ja 2 isolaattien neurovirulenssi keskushermoston sairauksissa.

**Esimerkki 1.4032**

Maailmanlaajuisilla lentoyhtiöverkostoilla on keskeinen rooli uusien tartuntatautien maailmanlaajuisessa tuonnissa. Yksityiskohtaiset tiedot kansainvälisten lentoasemien välisestä lentoliikenteestä ovat osoittautuneet hyödyllisiksi taannehtivassa validoinnissa ja ennakoivassa ennustamisessa tautitapausten ilmaantumisen ennustamisessa muissa maissa. Tässä asiakirjassa käytämme IATA:n maailmanlaajuisiin lentoliikennetietoihin perustuvaa vakiintunutta mittaria, joka tunnetaan nimellä efektiivinen etäisyys, kvantifioidaksemme riskin, joka liittyy Kiinasta tapahtuvan suoran maahantuonnin aiheuttamaan tautitapausten ilmaantumiseen eri maihin, ja verrataksemme sitä saapumisaikoihin 24 ensimmäisen maan osalta. WHO:n virallisiin ensiraportteihin perustuvan mallin avulla arvioimme kaikkien muiden maiden saapumisaikoja (ToA). Tämän jälkeen käytämme tietoja lentoyhtiöiden lentojen keskeytyksistä, jotta voimme laskea uudelleen todellisen matkan ja arvioida, miten tällaiset peruutukset viivästyttävät kaikkien muiden maiden arvioitua saapumisaikaa. Lopuksi käytämme tartuntatautien haavoittuvuusindeksejä selittämään osan arvioiduista raportointiviiveistä.

**Tulos**

Arvioidaan kansainvälisten lentoyhtiöiden toiminnan keskeyttämisen vaikutusta COVID-19:n varhaiseen maailmanlaajuiseen leviämiseen.

**Esimerkki 1.4033**

Kahden tai useamman hengitystieviruksen samanaikaisen tartunnan kliiniset seuraukset tunnetaan huonosti. Pyrimme selvittämään, liittyykö samanaikainen tartunta vuosien 2009-2010 influenssa A H1N1 (pH1N1) -pandemiaan ja toiseen hengitystievirukseen huonompiin kliinisiin tuloksiin. Menetelmät: Retrospektiivinen kohorttitutkimus tehtiin kaikista sairaalahoitoon otetuista potilaista, joilla oli positiivinen hengitystieviruspaneeli (RVP) kahden tai useamman viruksen osalta 72 tunnin kuluessa sairaalaan ottamisesta laitoksessamme lokakuusta 2009 joulukuuhun 2009. Vertailimme potilaita, joilla oli yksi hengitystievirusinfektio, niihin potilaisiin, joilla oli hengitystieviruskoinfektio. Tunnistimme 617 sairaalapotilasta, joiden RVP-näyte oli positiivinen yhden viruksen osalta, ja 49 sairaalapotilasta, joiden RVP-näyte oli positiivinen kahden viruksen osalta (eli yhteisinfektio). Yhteisinfektiopotilaat olivat huomattavasti nuorempia, heillä oli useammin kuumetta/ vilunväristyksiä ja takypnea, ja heillä oli useammin viruspneumoniaan viittaavia interstitiaalisia peittymiä rintakehän röntgenkuvassa (OR 7,5, 95 % CI 3,4-16,5). Kuoleman todennäköisyys, hoitojakson pituus ja teho-osastohoidon tarve olivat samankaltaisia molemmissa ryhmissä, mutta potilailla, joilla oli jokin hengitystieviruksen aiheuttama samanaikainen infektio, esiintyi todennäköisemmin komplikaatioita, erityisesti sekundaarisen bakteeripneumonian hoitoa (OR 6,8, 95 % CI 3,3-14,2). Potilailla, jotka saivat samanaikaisen pH1N1-viruksen ja jonkin muun hengitystieviruksen, oli suurempi todennäköisyys saada rintakehän röntgenkuvassa muutoksia, jotka viittasivat virusperäiseen keuhkokuumeeseen, kuin potilailla, jotka saivat vain yhden pH1N1-infektion (OR 16,9, 95 % CI 4,5-62,7). Logistisessa regressiossa, jossa vertailuryhmänä käytettiin muiden kuin pH1N1-virusten aiheuttamaa monoinfektiota, pH1N1:n samanaikainen infektio oli vahvin itsenäinen ennustaja sekundaarisen bakteeriperäisen keuhkokuumeen hoidolle (OR 17,8, 95 % CI 6,7-47,1). Potilailla, joilla oli samanaikainen virusinfektio, erityisesti pH1N1-viruksen kanssa, oli suurempi todennäköisyys saada rintakehän röntgenkuvassa viruspneumonian kanssa yhteensopivia piirteitä ja komplikaatioita sairaalahoidon aikana, erityisesti sekundaarisen bakteeripneumonian hoitoa. Tästä huolimatta samanaikainen infektio ei liittynyt teho-osastolle joutumiseen.

**Tulos**

Kliiniset ominaisuudet ja tulokset sairaalahoidossa olevilla potilailla, joilla on hengitystievirusten yhteisinfektio vuoden 2009 H1N1-influenssapandemian aikana.

**Esimerkki 1.4034**

Tarkoitus: HIV-1-rokotetutkimuksen ala on kehittynyt viimeisten 30 vuoden aikana ensimmäisistä virusvektorin HIV-geenin lisäyskonstruktioista rokotusohjelmiin, joissa käytetään lukemattomia eri strategioita. Näihin strategioihin kuuluvat nykyään sukusolujen kohdentaminen, sukulinjapohjainen ja rakenneohjattu immunogeenin suunnittelu. Tässä katsauksessa hahmotellaan HIV-rokotusten historiallista taustaa ja tuodaan esiin viimeisten kuuden vuoden aikana tehtyjä tieteellisiä löytöjä, jotka lupaavat viedä alaa eteenpäin. Menetelmät: Teimme haun kahdesta sähköisestä tietokannasta, PubMedistä ja EMBASEsta, kokeellisista tutkimuksista, jotka koskivat uusia HIV-immunogeenisuunnitelmia vuosien 2013 ja 2019 välillä. Otsikoiden ja tiivistelmien tarkastelun aikana julkaisut jätettiin pois, jos ne oli kirjoitettu muulla kuin englanninkielellä ja/tai ne olivat toimituskirje, kommentti tai pelkkä konferenssiesitys. Tämän jälkeen käytimme ClinicalTrials.gov-sivustoa löytääkseen päättyneet ja käynnissä olevat kliiniset tutkimukset, joissa käytettiin näitä strategioita. Tulokset: HIV-rokotetutkimus on kasvanut merkittävästi viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana. Prekliinisissä tutkimuksissa selvitetyt havainnot ovat paljastaneet solu- ja humoraalisen immuunijärjestelmän välisen vuorovaikutuksen merkityksen. Tämän seurauksena viimeisten kuuden vuoden aikana on kehitetty ja tutkittu useita uusia rationaalisesti suunniteltuja rokotusstrategioita, muun muassa natiivin kaltaisia kuoren trimeerejä, nanohiukkasia ja mRNA-rokotteiden suunnittelustrategioita. Useat näistä strategioista ovat osoittautuneet riittävän lupaaviksi eläinmalleissa, jotta ne ovat edenneet kohti ensimmäisen vaiheen I kliinisiä tutkimuksia ihmisillä. Vaikutukset: Nopea kehitys prekliinisissä ja varhaisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa viittaa siihen, että siedettävä ja tehokas HIV-rokote saattaa olla näköpiirissä. (Clin Ther. xxxx;xxx:xxx).

**Tulos**

Innovaatiot HIV-1-rokotteen suunnittelussa

**Esimerkki 1.4035**

Positiivisjuosteiset RNA-virukset ovat kvasi-laji, koska viruksen koodaama RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi (RdRP) sisällyttää mutaatioita virusgenomiin replikaation aikana. Siksi RdRP:tä kuvataan usein matalan uskollisuuden entsyymiksi. Viime aikoihin asti ei kuitenkaan ole ollut saatavilla täydellistä kuvausta RdRP:n nukleotidien sisällyttämisen uskollisuuden kineettisestä, termodynaamisesta ja rakenteellisesta perustasta. Tässä artikkelissa tarkastelemme seuraavia asioita: (i) vaiheet, joita RdRP käyttää oikean nukleotidin sisällyttämiseksi; (ii) vaiheet, joita RdRP käyttää nukleotidivalinnassa; (iii) rakenteeseen perustuva hypoteesi nukleotidivalinnasta; (iv) aktiivisesta kohdasta etäällä olevien paikkojen vaikutus polymeraasin uskollisuuteen. Kun otetaan huomioon äskettäinen havainto, että RNA-virukset ovat virhekatastrofin kynnyksellä, tässä tarkastellut tutkimukset viittaavat uusiin strategioihin, joilla voidaan häiritä RdRP:n uskollisuutta ja jotka voivat lopulta johtaa viruslääkkeiden kehittämiseen RNA-virusinfektioiden hoitoon.

**Tulos**

Virusperäisen RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin integrointiuskollisuus: kineettinen, termodynaaminen ja rakenteellinen näkökulma ଝ

**Esimerkki 1.4036**

Kansan tai hallituksen tahtoon vastaaminen keskipisteenä olevan tapahtuman jälkeen on monimutkaista ja täynnä vaaroja; tämä pätee erityisesti suurkatastrofin jälkeen, joka on aiheuttanut monien ihmisten äkillisen kuoleman tai alun perin mittaamattoman omaisuuden tai ympäristön tuhoutumisen. Korea on kokenut vuosina 1948-2015 useita tämäntyyppisiä keskittämistapahtumia, joilla on ollut merkittäviä yhteiskunnallisia ja poliittisia vaikutuksia. Analysoimme niitä saadaksemme selville niiden vaikutuksen katastrofivalmiuspolitiikkaan, organisaatio- ja lakiuudistukseen sekä ensivasteeseen ja kansallisiin vastatoimiin - ja esitimme ne selkeässä ja loogisessa järjestyksessä, jotta tiedot voisivat johtaa uudenlaiseen katastrofinhallintamalliin. Lisäksi tarkastelemme, miten nämä keskittymistapahtumat muuttivat poliittisia, poliittisia vaihtoehtoja ja ongelmavirtoja sekä tiedotusvälineiden uutisointia ja politiikan muutosta keskittymistapahtuman jälkeen. Lopuksi analysoimme katastrofien käynnistämiä poliittisia muutoksia Koreassa selvittääksemme, onko keskittymistapahtuman ja katastrofivalmiutta koskevien institutionaalisten uudistusten välinen suhde riippuvainen polusta. Avainsanat Katastrofivalmiuspolitiikan muutos - Suurkatastrofit - Keskittyvät tapahtumat - Katastrofien käynnistämä politiikan muutosmalli Tässä jaksossa tarkastellaan katastrofivalmiusorganisaatioiden ja -lainsäädännön muutoksia vuodesta 1948 vuoteen 2015. Tässä kirjassa katastrofivalvontaorganisaatiolla tarkoitetaan joko ministeriötä tai virastoa, joka ylläpitää katastrofien ja turvallisuuden vastatoimien keskushallintoa (jäljempänä "vastatoimien keskushallinto", CDSCHQ), tai ministeriötä tai virastoa, joka toteuttaa etsintä- ja pelastustoimia. Katastrofivalmiuslainsäädännön muutoksella tarkoitetaan suoraan katastrofivalmiuteen liittyvien lakien säätämistä, tarkistamista tai kumoamista. Luvussa 5.2 esitettyä katastrofien käynnistämää politiikan muutosmallia sovelletaan vain vuoden 2005 katastrofeihin asti. Syynä on se, että politiikan muutoksen analysointi edellyttää vähintään kymmenen vuoden kypsymisjaksoa, joten katastrofivalmiuspolitiikan ja -lainsäädännön muutosten keskeisten muuttujien analysointi vuosina 2006-2015 jää tulevaan tutkimukseen.

**Tulos**

Katastrofivalmiuspolitiikan muuttaminen suurkatastrofien, merkittyjen keskittämistapahtumien seurauksena 5.1.1. Keskitettyjä vastatoimia hallinnoivien organisaatioiden ja niihin liittyvien lakien muuttaminen

**Esimerkki 1.4037**

Hiiren hepatiittivirus (MHV) tuottaa useita subgenomisia RNA:ita virusproteiinin ilmentymistä varten. MHV:tä on tutkittu laajasti koronaviruksen prototyyppinä, ja sitä käytetään usein vieraiden proteiinien ilmentämiseen. Aiemmin havaittiin, että 13-residuen deletio MHV:n piikkiproteiinin (S) endodomeenissa vähentää dramaattisesti synsyktioiden muodostumista ja estää samalla hieman viruksen replikaatiota. Tässä tutkimuksessa S-mutaation vaikutuksia MHV:n infektiivisyyteen ja vieraan proteiinin ilmentymiseen tutkittiin edelleen rotan tai hiiren L2-, NIH/3T3- ja Neuro-2a-soluissa. MHV 2a/hemagglutiniiniesteraasigeenin korvaaminen kalvoon ankkuroituneella proteiinikoukulla (HK) ja geenin 4 korvaaminen EGFP:llä eivät muuttaneet rekombinanttien virusten sopeutumiskykyä ja sytopatologiaa näissä soluissa. Osittaisella S-deletioinnilla varustettujen rekombinanttivirusten sytopatia väheni kuitenkin merkittävästi näissä soluissa. S-mutaation saaneiden rekombinanttivirusten replikaation ja vieraan proteiinin ilmentymisen havaittiin olevan tehokkaampaa L2-soluissa kuin Neuro-2a- ja NIH/3T3-soluissa. Samaan aikaan rekombinanttivirusten ilmentämien HK:n ja EGFP:n jakaantumismallit olivat samankaltaisia kuin eukaryoottisella ekspressiovektorilla transfektoiduissa soluissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että S-endodomeenin osittainen poisto voi lisätä MHV:n käyttökelpoisuutta virusvektorina heikentämällä ja ylläpitämällä vieraan proteiinin ilmentymistä.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen piikkiendodomeenin osittainen poistaminen vähentää sytopatiaa, mutta säilyttää vieraan proteiinin ilmentymisen infektoituneissa soluissa.

**Esimerkki 1.4038**

Koiran rotaviruspartikkelit visualisoitiin suoralla elektronimikroskopialla kliinisesti normaalin M-koiran ulosteessa. Virusta lisättiin sen jälkeen soluviljelmissä; sitä karakterisoitiin ja verrattiin muiden lajien rotaviruksiin. Viruksen lisääntymisen soluviljelmissä todettiin olevan vähemmän riippuvainen trypsiinistä kuin ihmisen, naudan ja sian rotavirusten. Koirasta peräisin oleva rotavirus tuotti toistettavissa olevia, erikokoisia, teräväreunaisia plakkeja sikiöaikaisessa rhesusapinan munuaisten MA104- solulinjassa karboksimetyyliselluloosa- tai agaroosipeitteiden alla, [ntraeytoplasmisia, erikokoisia ja -muotoisia inkluusiokappaleita tuotettiin infektoituneissa MA104-soluissa. Plakkien pelkistymisneutralisaatiomäärityksellä havaittiin kaksisuuntainen antigeenisuhde koiran (CU-1) ja apinoiden (rhesus MMU 18006 ja SA-1 t ) rotavirusten välillä. Koiran rotaviruksella oli yksisuuntainen antigeenisuhde kissan (Taka), naudan (NCDV) ja sian (OSU) rotavirusten kanssa. 8 Arch. ViroL 72/1 -2

**Tulos**

Archives of Virology Koiran rotaviruksen eristäminen ja karakterisointi

**Esimerkki 1.4039**

Koska käytettävissä on yhä enemmän tietoa, tartuntataudin leviämisen kautta toisiinsa liittyvien henkilöryhmien tunnistaminen perustuu yhä useammin automaattisiin algoritmeihin. Ehdotamme, että klusterien löytäminen on kaksivaiheinen prosessi: ensin tunnistetaan mahdolliset tartuntaklusterit klusterialgoritmin avulla ja sitten arvioidaan, ovatko tunnistetut klusterit todellisia tartuntaklustereita. Tavoite: Esitellään visuaalisia työkaluja automaattisesti tunnistettujen klustereiden arvioimiseksi. Menetelmät: Kehitimme työkaluja, joilla voidaan visualisoida: i) ajan, maantieteellisen sijainnin ja geneettisten tietojen ulottuvuuksissa havaitut klusterit; ii) tunnistettujen klusterien sisällä olevat sisäkkäiset alaklusterit; iii) klusterin sisäiset pareittaiset eroavaisuudet ulottuvuutta kohti; iv) klusterin sisäinen korrelaatio ulottuvuuksien välillä. Sovelsimme työkalujamme Alankomaissa ilmoitettuihin sikotautitapauksiin, joista oli saatavilla taudin puhkeamisajankohta (tammikuu 2009 - kesäkuu 2016), maantieteelliset tiedot (asuinpaikka) ja patogeenisekvenssitiedot (n = 112). Vertailimme tunnistettuja klustereita Alankomaiden varhaisvaroituskomitean (NEWC) ilmoittamiin klustereihin. Tulokset: Tunnistimme viisi sikotautiklusteria. Kolmea klusteria pidettiin uskottavana. Yksi oli kyseenalainen, koska fylogeneettisessä analyysissä siihen liittyvät geneettiset sekvenssit jakautuivat kahteen ryhmään. Yksi oli epätodennäköinen, koska siinä ei ollut pienempiä sisäkkäisiä klustereita, klusterin sisäiset eroavaisuudet olivat suuria kaikilla ulottuvuuksilla ja klusterin sisäinen korrelaatio ulottuvuuksien välillä oli alhainen. NEWC-raportit vastasivat havaintojamme: uskottavat/epäilyttävät klusterit vastasivat raportoituja taudinpurkauksia; epäuskottava klusteri ei vastannut niitä. Päätelmät: Automaattisesti tunnistettujen klustereiden arviointivälineidemme avulla taudinpurkausten tutkijat voivat nopeasti havaita sikotautien ja muiden ihmisestä toiseen tarttuvien tautien uskottavia tartuntaklustereita. Tämä nopea tietojenkäsittely vähentää mahdollisesti työmäärää.

**Tulos**

Visuaaliset työkalut algoritmin tunnistamien tartuntatautiryhmien uskottavuuden arvioimiseksi: sovellus Alankomaiden sikotautitietoihin.

**Esimerkki 1.4040**

Perinteisiä fotokatalyyttejä stimuloidaan ensisijaisesti ultraviolettivalolla (UV-valo) reaktiivisten happilajien aikaansaamiseksi, ja niillä on laajoja sovelluksia ympäristö- ja energia-aloilla, kuten itsepuhdistuvilla pinnoilla ja steriloinnissa. Koska UV-valaistus on ihmiselle vaarallista, löydettiin näkyvään valoon reagoivat fotokatalyytit (VLRP), joita nyt sovelletaan fotokatalyysin lisäämiseksi. Peruskysymykset VLRP:iden kyvystä laukaista DNA-mutaatioita ja sen aiheuttamista mutaatiotyypeistä ovat kuitenkin edelleen hämärän peitossa. Tässä tutkimuksessa havaitsimme plasmiditransformaation ja β-galaktosidaasin α-komplementaatioanalyysien avulla, että näkyvään valoon reagoiva platinaa sisältävä titania (TiO 2 ) -nanopartikkelien (NP) välityksellä tapahtuva fotokatalyysi vähentää huomattavasti Escherichia coli -muuntuneiden muunnosten määrää. Tämä viittaa siihen, että tällaiset fotokatalyyttiset reaktiot aiheuttavat DNA-vaurioita. DNA:n sekvensointitulokset osoittivat, että DNA-vaurio koostuu kolmesta mutaatiotyypistä, nimittäin nukleotidien lisäyksestä, poistosta ja substituutiosta; tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa raportoidaan TiO 2 -VLRP:iden suorittaman fotokatalyysin jälkeen tapahtuvien mutaatioiden tyypit. Tuloksemme voivat helpottaa uuden sukupolven TiO 2 NP:iden kehittämistä ja asianmukaista käyttöä biolääketieteellisissä sovelluksissa. Nanomateriaalit 2017, 7, 2 2 of 13 reikiä (elektronivakanssi) valenssikaistassa. Innostuneet elektronit ja reiät jäävät loukkuun TiO 2 -pinnoille. Nämä elektronit ja reiät voivat sitten yhdistyä uudelleen ja vapauttaa energiaa valona tai lämpönä, mikä johtaa tehottomaan fotokatalyysiin. Vaihtoehtoisesti ne voivat reagoida ilmakehän veden ja hapen kanssa tuottaen reaktiivisia happilajeja (ROS), kuten vetyperoksidia, hydroksyyliradikaaleja (-OH) tai superoksidi-anioneja (O 2 - ) [5]. Nämä ROS:t ovat tehokkaita biosideja, jotka tuhoavat patogeenisiä mikro-organismeja. Ihmisten altistuminen UV-valolle bakteerien tappavilla tasoilla voi kuitenkin vahingoittaa merkittävästi iho- ja silmäkudoksia [6, 7], mikä rajoittaa tavanomaisten UV-valolla indusoitujen TiO 2 -substraattien käyttöä ympäristöissä, joissa ihmiset voivat altistua niille. Tämä ongelma voidaan ratkaista seostamalla TiO 2:ta eri alkuaineilla, kuten hiilellä, rikillä, typellä ja hopealla, mikä siirtää herätteen aallonpituutta UV-alueelta näkyvän valon alueelle [2, [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] . Samalla tämä prosessi voi myös vähentää elektroni- ja reikäparien rekombinaationopeuksia. Näkyvään valoon reagoivia antibakteerisia fotokatalyyttejä (joiden kvanttitehokkuus auringonvalossa on korkeampi kuin UV-valoon reagoivien fotokatalyyttien) voidaan käyttää turvallisesti sisätiloissa estämään ihmisten altistumista UV-valolle [2, [8] [9] [10] [11] [13] [14] [15] [16] . Bakteerien fotokatalyysin molekyylikohteet (esim. DNA, RNA, proteiini ja solukalvo) ja intensiteetti, jolla niihin vaikutetaan, ovat edelleen epäselviä. Koska fotokatalyyttisiin reaktioihin liittyy sekä hapettumista että pelkistymistä [20, 21] , kohdemikro-organismeissa havaitut vauriot eroavat perinteisten desinfiointiaineiden aiheuttamista vaurioista, joihin liittyy joko hapettumista tai pelkistymistä. Tämä on luultavasti syy siihen, että havaitsimme aiemmin ainutlaatuisen mallin fotokatalyysin aiheuttamasta bakteerien tuhoutumisesta [2, 10] . UV-valoon reagoiva TiO 2 aiheuttaa DNA-vaurioita ilman määriteltyä lämpötilan säätöä [22, 23] ; kuitenkin myös pelkkä UV-valo voi aiheuttaa DNA-mutaatioita ja -vaurioita [24, 25] . Lisäksi fotokatalyysi huoneenlämmössä (25 - C) aiheuttaa enemmän DNA-vaurioita kuin 4 - C:ssa (kuva 1 ). Valaistun valoenergian absorptio voi tuottaa lämpöä, joten valaistuksen aiheuttamalla lämmöllä on mahdollisesti myös merkittävä rooli DNA-vaurioiden laukaisemisessa. Näkyvään valoon reagoivan fotokatalyytin (VLRP) aiheuttamia DNA-mutaatioita ei kuitenkaan ole toistaiseksi selvästi luonnehdittu. Siksi tarkkaa fotokatalyysin aiheuttamaa DNA-vauriota ilman lämmön ja UV-valon vaikutusten häiriöitä on tutkittava tarkemmin. Tässä tutkimuksessa käytimme aiemmin raportoitua näkyvään valoon reagoivaa platinaa sisältävää titaniaa (TiO 2 -Pt) sisältävää fotokatalyyttistä nanohiukkasta (NP) [11, 16] tämän kysymyksen ratkaisemiseen. Tietomme paljastivat, että VLRP:t voivat aiheuttaa DNA-mutaatioita.

**Tulos**

Näkyvään valoon reagoiva platinaa sisältävä titaaniananopartikkelien välityksellä tapahtuva fotokatalyysi saa aikaan nukleotidien lisäys-, poisto- ja substituutiomutaatioita

**Esimerkki 1.4041**

Gramnegatiivisten patogeenien aiheuttamat sairaalainfektiot ja resistenssi ovat vakavin uhka maailmanlaajuiselle kansanterveydelle. Qingfei Xiaoyan Wania (QF), perinteisen kiinalaisen lääketieteen (TCM) kaavaa, on käytetty kliinisesti Kiinassa ylähengitystieinfektioiden, akuutin tai kroonisen keuhkoputkentulehduksen ja keuhkoinfektion hoitoon. Tässä tutkimuksessa arvioitiin QF:n vaikutuksia Pseudomonas aeruginosan aiheuttamaan akuuttiin keuhkokuumeeseen hiirillä. Mekanismeja, joilla QF:n neljä tyypillistä tulehdusta ehkäisevää ainesosaa, arktigeniini (ATG), koliinihappo (CLA), klorogeenihappo (CGA) ja sinapiinihappo (SPA), säätelevät tulehdusta ehkäiseviä signaalireittejä ja niihin liittyviä kohteita, tutkittiin molekyylibiologian ja molekyylisen telakointitekniikan avulla. Tulokset osoittivat, että esikäsittely QF:llä estää merkittävästi sytokiinien (TNF-α ja IL-6) ja kemokiinien (IL-8 ja RANTES) vapautumista, vähentää leukosyyttien rekrytoitumista tulehtuneisiin kudoksiin ja parantaa keuhkoödeemaa ja nekroosia. ;6(3):212-221 Lisäksi ATG tunnistettiin ensisijaiseksi anti-inflammatoriseksi aineeksi, joka vaikuttaa PI3K/AKT- ja Ras/MAPK-reitteihin. CLA ja CGA tehostivat ATG:n vaikutuksia ja niillä oli synergistisiä NF-κB:n inaktivointivaikutuksia mahdollisesti Ras/MAPK-signalointireitin kautta. Lisäksi CLA:n oletetaan kohdistuvan ensisijaisesti FGFR:ään ja MEK:ään. Kaiken kaikkiaan QF sääteli PI3K/AKT- ja Ras/MAPK-reittejä patogeenisten bakteeri-infektioiden estämiseksi tehokkaasti.

**Tulos**

Qingfei Xiaoyan Wan, perinteisen kiinalaisen lääketieteen kaava, parantaa Pseudomonas aeruginosan aiheuttamaa akuuttia keuhkotulehdusta säätelemällä PI3K/AKT- ja Ras/MAPK-reittejä - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.4042**

viruksen ja solujen NF-κB-aktiivisuuden välillä; ja ii) tutkia taustalla olevia mekanismeja. Havaitsimme, että tyloforiinipohjaiset yhdisteet kohdistuvat TGEV-viruksen RNA:han ja estävät tehokkaasti TGEV:n replikaatiota. NF-κB:n esto johtaa myös TGEV:n replikaation estämiseen. TGEV-infektion indusoiman NF-κB-aktivaation havaittiin liittyvän kahteen yhtenevään reittiin, IKK-2\_IκBα/p65 ja JAK2-välitteiseen p65-fosforylaatioon, sikojen kivessoluissa. JAK2:n estäminen joko CYT387:llä (JAK-perheen inhibiittori) tai JAK2-ekspression vaimentamisella paljasti hallitsevan JAK2-välitteisen p65-fosforylaatioreitin NF-κB:n aktivaatiossa ja johti NF-κB:n estoon, joka ohitti IKK-2:n kautta tapahtuvan IκBα-säätelyn. Lopuksi, tylopforiinipohjaiset yhdisteet toimivat yhteistyössä CYT387:n kanssa antaakseen kattavan anti-TGEV-vaikutuksen. Yhdistelmähoito, jossa tylopforiiniyhdiste kohdistuu TGEV:hen ja JAK2:n estäjä estää JAK2:n välittämää vaihtoehtoista dominoivaa NF-κB-aktivaatiota, on tehokkaampi ja kattavampi kuin kumpikaan yksinään, ja se on toteuttamiskelpoinen lähestymistapa SARS-CoV:n tai MERS-CoV:n hoitoon. Koronavirukset ovat eläinviruksia, jotka sisältävät vaipallisen, positiivisen sensorisen, yksisäikeisen RNA-genomin; niihin kuuluvat muun muassa flunssan aiheuttama ihmisen koronavirus (CoV)-229E ja CoV-OC43, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) CoV, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) CoV, sian tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) ja hiiren hepatiittivirus (MHV) jne. 1-3 . Vuonna 2003 puhjenneen SARS-epidemian (jossa kuolleisuus oli noin 10 prosenttia) jälkeen on etsitty voimakkaasti uusia SARS-CoV:n vastaisia hoitoja. Vuoden 2003 taudinpurkauksen jälkeen ei ole raportoitu uusia SARS-tapauksia, mutta vuonna 2012 tuli ilmi toinen uusi koronavirus (MERS-CoV), jonka kuolleisuus oli tällä kertaa ~35 % 4 . Toistaiseksi ei ole saatavilla kaupallista rokotetta ihmisen koronaviruksia vastaan eikä erityistä hoitoa SARS-CoV:lle tai MERS-CoV:lle. Koronavirukset infektoivat ensisijaisesti ylähengitysteitä ja ruoansulatuskanavaa ja aiheuttavat isännän tulehduksen 5 . Koronavirusten aiheuttama ydintekijä κB:n (NF-κB) aktivaatio on yleensä vastuussa pro-inflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien tuotannon välittämisestä, ja sillä on siten tärkeä rooli koronavirusten aiheuttamien tautien patogeneesissä 6, 7 . Koronaviruksen aiheuttaman NF-κB-välitteisen tulehduksen estämisen hiirillä on raportoitu lisäävän eloonjäämisastetta 6 . Näin ollen NF-κB:n estäjät muodostavat lupaavan viruslääkkeiden luokan patogeenisten koronavirusten aiheuttamissa infektioissa. NF-κB:hen kohdistamista rajoittavat kuitenkin polun sisäinen monimutkaisuus, ristikkäiset keskustelut muiden polkujen kanssa ja lääkeresistenssi 8 . Lisäksi monien pienten kemiallisten molekyylien, jotka kohdistuvat joko viruksen sisäänpääsyyn tai viruksen solunsisäiseen elinkaareen, on raportoitu vaikuttavan koronaviruksia vastaan 2, 9, 10 . Näistä edistysaskelista huolimatta SARS-CoV ja MERS-CoV ovat kuitenkin edelleen hoitamattomia sairauksia, joihin etsitään uusia hoitomuotoja. Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 4105 | Tyloforiinipohjaiset yhdisteet, jotka on eristetty kasveista, kuten Asclepiadaceae- ja Moraceae-heimoista, tai jotka on syntetisoitu kemiallisesti, vaikuttavat voimakkaasti koronaviruksia vastaan useisiin koronaviruksiin, kuten SARS-CoV:hen, MHV:hen ja TGEV:hen 11, 12 , mutta sekä estovaikutuksen taustalla olevaa mekanismia (tai mekanismeja) että kohdetta ei tunneta. NF-κB aktivoituu merkittävästi koronavirusten, esim. TGEV:n ja MHV:n jne. aiheuttaman infektion jälkeen 6, 7, [13] [14] [15] . Muutoin koronaviruksen nukleokapsidi (N)-proteiinilla on tärkeä rooli viruksen genomin replikaation ja isäntägeenin transkription säätelyssä 16 . Siksi yhdistelmähoito, jolla estetään koronaviruksen sinänsä, esim. viruksen genomin replikaatio, ja estetään koronavirusten aiheuttama solujen NF-κB-aktivaatio, on lupaava lähestymistapa koronaviruksen vastaisten lääkkeiden kehittämiseksi. TGEV-infektoituneet sian kivessolut (ST) muodostavat korvikejärjestelmän mahdollisten koronaviruksen vastaisten aineiden etsimiseksi ja tutkimiseksi 11, 12, 17 . Tässä raportoidaan: (1) Tyloforiinipohjaiset yhdisteet estävät tehokkaasti TGEV:n replikaatiota kohdistamalla suoraan viruksen RNA/ribonukleoproteiini (RNP) -kompleksiin viruksen replikaatiota/synteesiä varten; (2) NF-κB:n esto johtaa myös TGEV:n replikaation estoon; (3) Yhdistelmähoito, joka koostuu sekä tyloforiiniyhdisteestä että NF-κB:n estäjästä, estää TGEV:n replikaatiota tehokkaammin ja kattavammin kuin joko (1) tai (2) yksinään.

**Tulos**

Koronaviruksen replikaation ja solujen JAK2-välitteisen hallitsevan NF-κB-aktivoinnin kohdistaminen koronaviruksen aktiivisuuden kattavaan ja lopulliseen estämiseen OPEN

**Esimerkki 1.4043**

SARS-CoV-kalvoproteiini voitiin havaita helposti Western blotting -menetelmällä ei-denaturoivissa olosuhteissa, mutta ei tavanomaisessa denaturointikäsittelyssä. Kiehutuskäsittely, joka aiheuttaa SARS-CoV-kalvoproteiinin aggregoitumisen pinoamisgeeleissä, johtaa siihen, että kalvoproteiinia ei pystytä havaitsemaan erottelevilla geeleillä. Aggregoituneita kalvoproteiineja ei voitu dissosioida 1 % Triton-X 100:lla, 6 M urealla tai 2 % SDS:llä. Alue, jonka aminohappojäännökset ovat 51-170, on vastuussa SARS-CoV-kalvoproteiinin lämpöaggregoitumisesta. Hydrofobiset alueet, joiden aminohappojäännökset ovat 61-90, 91-100 ja 136-170, ovat välttämättömiä tälle proteiinin aggregoitumiselle. SARS-CoV-kalvoproteiinin terminen aggregaatio ei ole ainutlaatuinen koronavirusten rakenneproteiinien joukossa. SARS-CoV:n kalvoproteiini näyttää kuitenkin olevan herkempi lämpökäsittelylle, sillä toisen koronavirusten jäsenen MHV-JHM:n kalvoproteiini ei aggregoitu saman käsittelyn jälkeen. Jos SARS-CoV:n membraaniproteiinia on analysoitava SDS-PAGE:lla, keittämistä olisi siksi vältettävä. SARS-CoV:n kalvoproteiinin lämpöaggregoituminen voi olla yksi syy tämän viruksen inaktivoitumiseen lämmön avulla. SARS-CoV:n kalvoproteiinin aggregoitumisen epätavallinen ominaisuus, jonka lämpö aiheuttaa, tarjoaa myös mallin proteiinien aggregoitumisen tutkimiseen.

**Tulos**

SARS-CoV-kalvoproteiinin terminen aggregaatio

**Esimerkki 1.4044**

Riisin raitavirus (RSV) aiheuttaa yhden tärkeimmistä riisivirustauteja Itä-Aasiassa. Riisin vastustuskykyä RSV-infektiota vastaan sääteleviä molekyylimekanismeja ei kuitenkaan suurelta osin tunneta. Viime aikoina useissa tutkimuksissa on esitetty uusi malli, jonka mukaan melatoniini (MT) ja typpioksidi (NO) osallistuvat kasvin ja patogeenin vuorovaikutukseen synergisesti. Tässä tutkimuksessa kahden riisilajikkeen MT-pitoisuuksissa oli eroja, jotka korreloivat sen kanssa, että toinen lajike oli altis ja toinen resistentti RSV:lle, mikä viittaa siihen, että MT liittyy RSV-resistenssiin. Lisäksi kahdella NO:n biosynteesin estäjällä tehty testi osoitti, että NO:n estäjä pystyi lisäämään RSV:n taudin esiintyvyyttä. Farmakologinen koe, jossa käytettiin eksogeenista MT:tä ja NO:ta, osoitti, että MT:n ja NO:n lisääntyminen MT:llä esikäsitellyissä kasveissa johti alhaisempaan taudin esiintyvyyteen; kuitenkin vain NO lisääntyi NO:ta vapauttavalla reagenssilla [natriumnitroprussidilla (SNP)] esikäsitellyissä kasveissa. MT ja NO indusoivat merkittävästi OsPR1b:n ja OsWRKY 45:n ilmentymistasoja. Nämä tulokset viittaavat siihen, että riisin RSV-resistenssiä voidaan parantaa lisäämällä MT:tä NO-riippuvaisen reitin kautta.

**Tulos**

Melatoniini on vastuussa riisin vastustuskyvystä riisin raitavirustartuntaa vastaan typpioksidista riippuvaisen reitin kautta

**Esimerkki 1.4045**

Virukset ovat erilaisten akuuttien ja kroonisten tartuntatautien tärkeimpiä aiheuttajia, ja ne ovat siten merkittävä tekijä maailmanlaajuisessa tautitaakassa. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, miten virukset ovat kehittyneet kaappaamaan solujen perusreitit ja kiertämään synnynnäisen immuunivasteen muokkaamalla isännän keskeisiä tekijöitä ja signaalireittejä. Näiden useiden tutkimusten yhteinen tarkastelu voisi edistää ymmärrystämme virusten väistömekanismeista ja tarjota uusia terapeuttisia näkökulmia virussairauksien hoitoon. Tässä teimme integroivan meta-analyysin selvittääksemme 17 erilaista isännän ja viruksen interaktomia. Verkko- ja bioinformatiikka-analyysit osoittivat, miten virukset, joilla on pienet genomit, saavuttavat tehokkaasti maksimaalisen vaikutuksen kohdistamalla monikäyttöisiä ja hyvin kytkeytyneitä isännän proteiineja, joissa esiintyy paljon epäjärjestyksessä olevia alueita. Tunnistimme myös keskeiset soluprosessien aliverkot, joihin kaikki virukset kohdistuvat. Yhdistäminen toiminnallisen RNA-interferenssin (RNAi) tietokokonaisuuksiin osoitti, että suuri osa kohteista tarvitaan viruksen replikaatiolle. Lisäksi suoritimme interaktomiin perustuvan lääkkeiden uudelleenkäytön seulan ja tunnistimme uusia toimintoja laajakirjoisille viruslääkkeille hepatiitti C -virusta ja ihmisen metapneumovirusta vastaan. Kaiken kaikkiaan nämä ortogonaaliset tietokokonaisuudet voivat toimia alustana hypoteesien luomiselle ja seurantatutkimuksille, joilla laajennetaan tietämystämme virusten väistämismaisemasta. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa.

**Tulos**

Viruksen ja isännän vuorovaikutuksen kriittiset solmukohdat paljastuvat integroidun verkostoanalyysin avulla.

**Esimerkki 1.4046**

Sairaalaympäristöihin on kiinnitetty paljon huomiota nykyaikaisten pandemioiden syntymisen jälkeen. Rakennusalaa pidetään maailman suurimpana energiankuluttajana, joten monet maailmanlaajuiset organisaatiot pyrkivät luomaan kestävän ympäristön rakennusten rakentamiseen vähentämällä energiankulutusta. Siksi korkeiden hygieniastandardien ylläpitämisestä ja energiankulutuksen vähentämisestä on tullut sairaaloiden tärkeä tehtävä. Tässä tutkimuksessa kehitetään geneettisiin algoritmeihin ja A\*-graafihakualgoritmeihin perustuva päätöksentekomalli, jolla arvioidaan sairaaloiden nykyisiä ympäristöolosuhteita ja suositellaan optimaalista kestävien kunnostusstrategioiden järjestelmää, jossa otetaan huomioon mahdollisimman vähäisten kunnostuskustannusten, maksimaalisen laadunparannuksen ja vähäisten ympäristövaikutusten väliset kompromissit. Tyhjillään olevien rakennusten uudelleenkäyttö on maailmanlaajuinen ja kestävä suuntaus. Esimerkiksi Taiwanissa yhä enemmän koulutiloja jää tyhjilleen nopeasti laskevan syntyvyyden vuoksi. Lääketieteellisen hoidon yhdistäminen paikallisyhteisöjen vanhustenhoitoponnisteluihin on tärkeää väestön ikääntymisen vuoksi. Tässä tutkimuksessa esitellään malli, jolla simuloitu tyhjillään oleva koulurakennus muunnetaan yhteisön julkisen sairaalan kunnostushankkeeksi, jotta sairaalajohtajien tekemät ja järjestelmän ehdottamat ratkaisut voidaan validoida. Tuloksista käy ilmi, että järjestelmä toimii hyvin ja sen ratkaisut ovat onnistuneempia kuin päätöksentekijöiden toteuttamat toimet. Järjestelmä voi parantaa perinteistä sairaalarakennusten kunnon arviointia ja tehdä siitä samalla tehokkaamman ja toimivamman.

**Tulos**

Optimaalinen päätöksentekomalli sairaalarakennuksen kestävää peruskorjausta varten - Tapaustutkimus tyhjillään olevasta koulurakennuksesta, joka muuttuu yhteisön julkiseksi sairaalaksi.

**Esimerkki 1.4047**

Länsi-Afrikassa hiljattain puhjenneen Ebola-kriisin aikana yksittäisten henkilöiden tasolla raportoitiin online-uutismedioissa yksityiskohtaisia tietoja taudin puhkeamisesta, tartunnoista ja lopputuloksista, kuten eloonjäämisestä tai kuolemasta. Lähdimme dokumentoimaan Ebolan taudin leviämisketjuja tavoitteenamme tuottaa ajantasainen raportti, jota voitaisiin käyttää seurannassa, matemaattisessa mallintamisessa ja kansanterveysalan päätöksenteossa. Käyttämällä vain julkisia verkkosivuja, kuten paikallisesti tuotettuja sanomalehtiä ja blogeja, loimme Länsi-Afrikassa kaksi Ebola-klusteria käsittävän taudinsiirtoketjun, joka oli vertailukelpoinen muiden julkaistujen taudinsiirtoketjujen kanssa, ja johdimme Ebola-taudin leviämisen matemaattisen mallin parametrit, jotka eivät eronneet tilastollisesti julkaistuista lähteistä johdetuista parametreista. Esitämme protokollan, jonka avulla voidaan vastuullisesti kerätä epidemiologisia tietoja, tartuntamallin parametreja ja hyödyllisiä yksityiskohtia tartunnan saaneista yhteisöistä käyttäen pääasiassa kotimaisia lähteitä. Vertailtuamme siirtoparametrejamme julkaistuihin parametreihin keskustelemme menetelmämme muista eduista, kuten siitä, että saamme käytännön tietoa sairastuneesta yhteisöstä, sen infrastruktuurista, politiikasta ja kulttuurista. Vertaamme myös lyhyesti menetelmäämme vastaaviin ponnisteluihin, joissa epidemiologisten tietojen tuottamiseen käytettiin enimmäkseen muita kuin kotoperäisiä verkkolähteitä. Artikkelin yhteenvetorivi: Rakensimme tartuntatautien tartuntaketjun käyttäen ainoastaan julkisesti saatavilla olevia internetlähteitä, mikä voi tarjota ajantasaisen tilannekuvan siitä, mitä yhteisössä tapahtuu, ja sillä on potentiaalia tuottaa yksityiskohtaisia tartuntapuita ja arvioita epidemiologisista parametreista.

**Tulos**

Ebolan leviämisketjujen rakentaminen Länsi-Afrikasta ja malliparametrien estimointi internet-lähteiden avulla.

**Esimerkki 1.4048**

Interferonin indusoiman transmembraaniproteiiniperheen (IFITM) jäsenet estävät monenlaisten virusten pääsyn sisään. Virukset käyttävät usein endosytoosireittejä hyväkseen tunkeutuakseen isäntäsoluihin ja karkaavat endosyyttisistä vesikkeleistä usein vastauksena matalaan pH:han. Lokalisaatio näihin endosyyttisiin vesikkeleihin on välttämätöntä, jotta IFITM3 häiritsisi pH-riippuvaisten virusten sytosoliin pääsyä. Sen lajittelusignaalin luonne, joka kohdistaa IFITM3:n näihin vesikkeleihin, on kuitenkin huonosti määritelty. Tässä tutkimuksessa raportoimme, että IFITM3:lla on YxxΦ-lajittelumotiivi, eli 20-YEML-23, joka mahdollistaa IFITM3:n endosytoosin sitoutumalla AP-2-kompleksin μ2-alayksikköön. IFITM3 kerääntyy plasmakalvoon joko 20-YEML-23:n mutaation, μ2-alayksikön tyhjentämisen tai μ2-mutanttien yliekspressoinnin seurauksena. On tärkeää, että IFITM3:n endosytoosin estäminen kumoaa sen kyvyn estää pH-riippuvaisia viruksia. Olemme siis tunnistaneet kriittisen lajittelusignaalin, nimittäin 20-YEML-23:n, joka kontrolloi sekä IFITM3:n endosyyttistä kulkeutumista että sen antiviraalista vaikutusta. Tämä havainto paljastaa myös, että endosyyttisenä proteiinina IFITM3 saapuu ensin plasmakalvolle ennen endosytoosia ja kulkeutuu edelleen myöhäisiin endosomeihin, joissa se estää viruksen pääsyn.

**Tulos**

IFITM3:n viruslääkkeen antiviraalisen vaikutuksen kannalta olennaisen endosyyttisen signaalin tunnistaminen NIH Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.4049**

Perulaisten 1-3 viikon ikäisten alpakoiden ulostenäytteistä löydettiin naudan koronavirukseen (BCoV) vahvasti liittyviä geneettisiä sekvenssejä kuudella Punon departementin tilalla, joista osa oli yhteislaitumilla nautakarjan kanssa. Yhteensä 60 näytteestä tutkittiin koronavirus käyttäen RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasigeenin (RdRp) fragmentin pesäkkeellistä PCR-monistusta. Sekvenssit 11 positiivisesta näytteestä olivat hyvin samankaltaisia Kakegawan, Quebecin ja Mebusin BCoV-kantojen kanssa (99,5-100,0 %) ja 99,2 % identtisiä aiemmin Yhdysvalloissa havaitun alpakoiden koronaviruksen (CoV) kanssa. BCoV:hen liittyvien geneettisten sekvenssien havaitseminen perulaisista alpakoiden pahnueista viittaa tämän viruksen mahdolliseen rooliin suolistosairauksien etiologiassa Andeilla.

**Tulos**

Betacoronavirus 1 alpakoilla (Vicugna pacos) Perun korkeilla Andeilla.

**Esimerkki 1.4050**

Aivohalvauksen aiheuttama taakka on Aasian maissa suhteellisesti suurempi kuin länsimaissa. Aivohalvausten esiintyvyys on viime aikoina vähentynyt useissa länsimaissa riskitekijöiden paremman hallinnan ansiosta, mutta Aasiassa viime vuosikymmenen aikana tapahtuneiden aivohalvausten luonteesta ja kehityksestä tiedetään paljon vähemmän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia riskitekijöitä, lääkkeiden käyttöä, aivohalvauksen esiintyvyyttä ja yhden vuoden uusiutumista Taiwanissa. Menetelmät Teimme valtakunnallisen kohorttitutkimuksen tarkastelemalla kaikkia sairaalahoitoon otettuja potilaita ( ≥ 18 vuotta), joilla oli ensisijainen iskeeminen aivohalvausdiagnoosi vuosina 2001-2011 Taiwanin kansallisesta sairausvakuutustutkimustietokannasta. Tulokset Vuosien 2000 ja 2011 välisenä aikana tutkimukseen osallistui yhteensä 291 381 ensimmäistä kertaa iskeemisen aivohalvauksen saanutta potilasta. Keski-ikä oli noin 70 vuotta, ja noin 58,6 prosenttia heistä oli miehiä. Vaikka diabetes mellituksen ja hyperlipidemian esiintyvyys sekä statiinien, verihiutaleiden muodostumista estävien aineiden ja eteisvärinän hoitoon käytettävien oraalisten antikoagulanttien käyttö lisääntyivät merkittävästi, aivohalvauksen ilmaantuvuus (142,3 vs. 129,5/100 000 vuosina 2000 ja 2011) ja yhden vuoden uusiutuvuus (9,6 % vs. 7,8 % vuosina 2000 ja 2011) vähenivät kyseisenä ajanjaksona. Johtopäätökset Viime vuosikymmenen aikana Taiwanissa primaarisen iskeemisen aivohalvauksen ja yhden vuoden aikana toistuvan aivohalvauksen määrä väheni 9 % ja 18 %.

**Tulos**

Ensimmäisen iskeemisen aivohalvauksen ilmaantuvuuden ja toistuvuuden suuntaukset Taiwanissa vuosina 2000-2011.

**Esimerkki 1.4051**

Kanoille, jotka olivat peräisin kahdesta sisäsiitoslinjasta, jotka oli valittu korkeiden (L10H) tai matalien (L10L) mannoosia sitovan lektiinin (MBL) seerumipitoisuuksien perusteella, annettiin infektioivalla keuhkoputkentulehdusviruksella (IBV) tartunta, ja synnynnäisiä sekä adaptiivisia immunologisia parametreja mitattiin koko koejakson ajan. Kanoilla, joilla oli korkea MBL-seerumipitoisuus, todettiin olevan vähemmän viruskuormaa henkitorvessa kuin kanoilla, joilla oli alhainen MBL-seerumipitoisuus, mikä osoittaa, että nämä kanat kärsivät vähemmän vakavasti infektiosta. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa osoitetaan, että MBL:n ilmentymistä esiintyy terveiden kanojen keuhkoissa ja että ilmentyminen lisääntyy L10H-kanojen keuhkoissa 3 päivää infektion jälkeen (p.i.). Lisäksi infektoituneiden kanojen maksassa MBL:n ilmentyminen oli säännelty ylöspäin päivänä 7 p.i. huolimatta siitä, että MBL:n seerumipitoisuudet olivat laskeneet lähtötason alapuolelle kyseisenä ajankohtana. TCRcd + CD8a + -solujen määrä ei-infektoituneiden kanojen veressä kasvoi viikosta 0 viikkoon 3 p.i. Solujen määrä oli kuitenkin suurempi L10H-kanoilla kuin L10L-kanoilla koko kokeen ajan. TCRcd+CD8a+-solujen määrässä ei havaittu kasvua tartunnan saaneiden L10H- ja L10L-kanojen veressä. B-solujen määrät viikolla 3 p.i. olivat suurempia ei-infektoiduilla L10L-kanoilla kuin muilla kanoilla. Eroja ei havaittu tartunnan saaneiden ja tartunnan saamattomien L10H-kanojen välillä eikä tartunnan saaneiden L10H- ja L10L-kanojen välillä. Lisäksi viikolla 3 p.i. monosyyttien määrä oli suurempi tartunnan saaneilla ja tartunnattomilla L10H-kanoilla kuin tartunnan saaneilla ja tartunnattomilla L10L-kanoilla. Näin ollen nämä tulokset osoittavat, että MBL:ää tuotetaan paikallisesti ja että se voi osallistua soluvälitteisen immuunivasteen säätelyyn IBV-infektion jälkeen. MBL ei kuitenkaan näyttänyt vaikuttavan humoraaliseen immuunivasteeseen IBV-infektion jälkeen tässä tutkimuksessa.

**Tulos**

Solullisten ja humoraalisten immuunivasteiden karakterisointi IBV-infektion jälkeen kanojen linjoissa, jotka eroavat MBL-seerumin pitoisuuksiltaan

**Esimerkki 1.4052**

Tutkimme tarttuvien tautien leviämistä vakiokokoisessa populaatiossa käyttäen SIR-malleja (susceptible-infectiverecovered), jotka on kuvattu tavallisten differentiaaliyhtälöiden (ODE) ja todennäköisyyspohjaisten soluautomaattien (PCA) avulla. PCA-mallissa kukin yksilö (jota edustaa solu ristikossa) on pääasiassa paikallisesti yhteydessä muihin yksilöihin. Tutkimme, miten yksilöiden välisiä kontakteja edustavan satunnaisverkon topologiset ominaisuudet vaikuttavat ODE:n ja PCA:n kuvaaman epidemiologisen järjestelmän ohimenevään käyttäytymiseen ja pysyvään järjestelmään. Tärkeimmät johtopäätöksemme ovat: (1) taudin leviämiseen populaatiossa liittyvää perusmonistumislukua (yleisesti R 0 ) ei voida määrittää yksiselitteisesti tartuntaryhmän transienttikäyttäytymisen joidenkin piirteiden perusteella; (2) R 0:aa ei voida liittää kontaktiverkkoa luonnehtivaan klusterointikertoimen ja keskimääräisen lyhimmän polun pituuden yksiselitteiseen yhdistelmään. Keskustelemme siitä, miten nämä tulokset voivat hämmentää tautien leviämisen torjumiseen tarkoitettujen valvontastrategioiden määrittelyä.

**Tulos**

Kosketusverkon perusmonistumisluvusta ja topologisista ominaisuuksista: Epidemiologinen tutkimus pääasiassa paikallisesti kytkeytyneissä soluautomaateissa.

**Esimerkki 1.4053**

Lähi-idässä raportoitiin ensimmäisen kerran vuonna 2012 vakavasta virustautista, jonka aiheutti äskettäin löydetty koronavirus. Virus on sittemmin nimetty Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirukseksi (MERS-CoV). MERS-CoV-tapauksia on raportoitu useissa maissa eri puolilla maailmaa Lähi-idästä tulleiden matkailijoiden keskuudessa. Sairauteen liittyy korkea kuolleisuus. Tartuntaa ihmisestä toiseen on esiintynyt rajoitetusti, mukaan lukien tartunta terveydenhuollon työntekijöihin. Viruksen lähde on edelleen epäselvä, mutta kamelit ovat mahdollinen lähde. Yhdysvalloissa on raportoitu kaksi toisiinsa liittymätöntä MERS-CoV:n tuontitapausta. Virusta vastaan ei ole saatavilla rokotetta eikä tehokasta hoitoa. Kansainvälinen yhteistyö ja tietojen jakaminen ovat avainasemassa MERS-CoV-epidemian ymmärtämisessä ja lopettamisessa. ª Lyhenteet ja lyhenteet: CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HCP = terveydenhuoltohenkilöstö; ICU = tehohoitoyksikkö; IHR = kansainväliset terveyssäännökset; MERS = Lähi-idän hengitystieoireyhtymä; SARS = vakava akuutti hengitystieoireyhtymä; WHO = Maailman terveysjärjestö Kirjeenvaihto: Priya Sampathkumar, MD, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905 (sampathkumar.priya@mayo.edu).

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä: Mitä kliinikoiden on tiedettävä

**Esimerkki 1.4054**

Taustaa: Antimikrobiset peptidit (AMP:t) tunnetaan ensisijaisesti synnynnäisestä immuunipuolustuksesta tunkeutuvia mikro-organismeja, myös viruksia, vastaan. Lisäksi viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että ne moduloivat immuunijärjestelmän induktiota. Koska useimmat alayksikkörokotteet edellyttävät adjuvanttia, jotta immuunijärjestelmä saadaan tehokkaasti indusoitua synnynnäisen immuniteetin aktivoinnin kautta, AMP:t ovat uskottavia molekyylikandidaatteja, jotka voivat stimuloida synnynnäisen immuniteetin lisäksi myös adaptiivisia immuunivasteet. Tulokset: Tässä tutkimuksessa tutkittiin ihmisen β-defensiini (HBD) 2:n kykyä edistää virusperäistä immuniteettia in vitro ja in vivo käyttäen malliantigeeninä (Ag) Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-koronaviruksen (MERS-CoV) piikkiproteiinia (S RBD) reseptoria sitovaa domainia (RBD). Kun HBD 2 -konjugoitua S RBD:tä käytettiin THP-1-ihmisen monosyyttisolujen hoitoon, antiviraalisten (IFN-β, IFN-γ, MxA, PKR ja RNaseL) ja primaarista immuunijärjestelmää indusoivien (NOD2, TNF-α, IL-1β ja IL-6) molekyylien ilmentymistasot kasvoivat verrattuna niihin molekyyleihin, jotka ilmentyivät pelkällä S RBD:llä tehdyn hoidon jälkeen. Leukosyyttien, kuten monosyyttien/makrofagien, luonnollisten tappajasolujen, granulosyyttien, T-solujen ja dendriittisolujen, rekrytointiin kykenevien kemokiinien ilmentyminen lisääntyi myös HBD 2 -konjugoidun S RBD:n käsittelyn jälkeen. Vielä tärkeämpää on, että hiirten immunisointi HBD 2 -konjugoidulla S RBD:llä lisäsi S RBD:n immunogeenisuutta ja sai aikaan suuremman S RBD-spesifisen neutraloivan vasta-ainevasteen kuin pelkkä S RBD. Päätelmät: Päättelemme, että HBD 2 aktivoi primaarisen antiviraalisen synnynnäisen immuunivasteen ja voi myös välittää tehokkaan adaptiivisen immuunivasteen induktiota konjugoitua Ag:tä vastaan.

**Tulos**

Ihmisen β-defensiini 2:lla on säädelty rooli synnynnäisessä virusimmuniteetissa ja se kykenee tehostamaan antigeenispesifisen immuniteetin induktiota.

**Esimerkki 1.4055**

Taustaa Nykyisin virusten löytäminen perustuu pääasiassa molekyylitekniikoihin. Tässä ehdotamme menetelmää, joka perustuu virusten viljelyyn yhdistettynä uusimpiin sekvensointitekniikoihin. Luonnollisinta ex vivo -viljelyjärjestelmää käytettiin hengitystievirusten replikaation mahdollistamiseksi. Menetelmä Kolmea hengitysteiden kliinistä näytettä testattiin hyvin erilaistuneilla pseudostratifioituneilla trakeobronkiaalisilla ihmisen hengitysteiden epiteeliviljelmillä (HAE), joita kasvatettiin ilman ja nesteen rajapinnalla ja jotka muistuttavat hengitysteiden epiteeliä. Solut värjättiin potilaiden toipilasseerumilla infektoituneiden solujen tunnistamiseksi, ja apikaaliset pesut analysoitiin VIDISCA-454-menetelmällä, joka on seuraavan sukupolven sekvensointitekniikka virusten löytämiseksi. Tulokset Kaikissa kolmessa näytteessä havaittiin infektoituneita soluja. Tämän jälkeen sekvensointi osoitti, että solut olivat infektoituneet joko ihmisen koronaviruksella OC43, influenssaviruksella B tai influenssaviruksella A. Sekvenssilukemat kattoivat suuren osan genomista (52 %, 82 % ja 57 %). Johtopäätökset Esittelemme tässä uuden menetelmän virusten löytämiseksi, joka edellyttää virusviljelyä primaarisoluissa ja vasta-aineiden osoittamista. Sadossa olevaa virusta voidaan käyttää viruksen genomisekvenssin ja solutrooppisuuden karakterisointiin, mutta se tarjoaa myös jälkeläisviruksia, joilla voidaan aloittaa kokeita Kochin postulaattien täyttämiseksi.

**Tulos**

Hengitystievirusten viljely hyvin erilaistuneessa pseudostratifioituneessa ihmisen hengitysteiden epiteelissä tuntemattomien virusten havaitsemisen välineenä.

**Esimerkki 1.4056**

Keuhkokuume on alempien hengitysteiden akuutti tulehdus. Alempien hengitysteiden infektio on maailmanlaajuisesti merkittävä kuolleisuuden syy. Keuhkokuume on yleisin elämän ääripäissä. Lapsilla altistaviin tekijöihin kuuluvat kehittymätön immuunijärjestelmä sekä muut tekijät, kuten aliravitsemus ja tilanahtaus. Aikuisilla tupakointi on tärkein yksittäinen ehkäistävissä oleva riskitekijä. Yleisimmät tartunnan aiheuttavat organismit lapsilla ovat hengitystievirukset ja Streptoccocus pneumoniae. Aikuisilla keuhkokuume voidaan rintakehän röntgenkuvauksen perusteella jakaa karkeasti lobaariseen keuhkokuumeeseen, keuhkoputkentulehdukseen ja interstitiaaliseen keuhkokuumeeseen. Lobaarinen keuhkokuume liittyy tavallisimmin yhteisössä hankittuun keuhkokuumeeseen, bronkopneumonia sairaalassa hankittuun infektioon ja interstitiaalinen kuvio niin sanottuihin epätyypillisiin keuhkokuumeisiin, jotka voivat johtua viruksista tai organismeista, kuten Mycoplasma pneumoniae. Useimmat keuhkokuumetapaukset voidaan hoitaa rintakehän röntgenkuvauksella ainoana kuvantamismenetelmänä, mutta tietokonetomografialla voidaan havaita keuhkokuume, joka ei näy rintakehän röntgenkuvassa, ja siitä voi olla hyötyä erityisesti sairaalassa. Keuhkokuumeen komplikaatioita ovat pleuraeffuusio, empyeema ja keuhkolaajentuma. Rintakehän röntgenkuva voi aluksi osoittaa effuusion, mutta ultraäänitutkimus on herkempi, mahdollistaa joissakin tapauksissa kuvauksen ja voi ohjata katetrin asettamista tyhjennystä varten. TT:tä voidaan käyttää myös keuhkopussin sairauden laajuuden kuvaamiseen ja arviointiin. Useimmat keuhkolaajentumat reagoivat lääkehoitoon, ja leikkaus ja kuvantamisohjattu katetrityhjennys ovat vaihtoehtoja niille tapauksille, jotka eivät reagoi lääkehoitoon.

**Tulos**

Keuhkokuume immuunipuutteisella potilaalla

**Esimerkki 1.4057**

Olemme aiemmin osoittaneet, että antigeenin esittelevät solut esittävät antigeenejä sytotoksisille T-lymfosyyteille (CTL), jotka on kytketty kemiallisesti tyydyttymättömistä rasvahapoista koostuvien liposomien pintaan. Lymfaattisesta choriomeningiittiviruksesta peräisin olevien immunodominanttien CTL-epitooppipeptidien liposomaalinen muoto osoitti erittäin tehokkaita antiviraalisia CTL-vasteita immunisoiduissa hiirissä. Tässä tutkimuksessa yhdistimme 15 erittäin konservoitunutta immunodominantti-CTL-epitooppipeptidiä, jotka on johdettu hepatiitti C -viruksesta (HCV), liposomien pintaan. Emulgoimme peptidit myös epätäydelliseen Freundin adjuvanttiin ja vertasimme näiden kahden peptidien esitystavan immuunivasteita immunisoitujen hiirten CD8+ T-solujen sytotoksisuusinduktion ja interferoni-gamma (IFN-c) -tuotannon perusteella. Huomasimme merkittäviä eroja kunkin peptidin immunogeenisuudessa kahden antigeeninantojärjestelmän välillä. Lisäksi peptidien immunogeenisuusprofiilit poikkesivat myös niistä, joita havaittiin hiirillä, jotka oli infektoitu HCV-proteiineja ilmentävillä rekombinanttisilla adenoviruksilla, kuten aiemmin on raportoitu. Antiviraalisen immuniteetin indusoiminen liposomaalisilla peptideillä testattiin haastekokeilla, joissa käytettiin vastaavia HCV-epitooppeja ilmentäviä rekombinanttirokoteviruksia. Yhden D b -rajoitetun ja kolmen HLA-A Ã 0201 -rajoitetun HCV:n CTL-epitooppipeptidin liposomien pinnalla todettiin antavan immunisoiduille hiirille täydellisen suojan ja muodostavan pitkäaikaisen muistin. Mielenkiintoista on, että niiden suojaava teho näytti korreloivan pikemminkin IFN-c:tä tuottavien solujen induktion kuin sytotoksisuuden induktion kanssa, mikä viittaa siihen, että immunisoidut hiiret suojattiin ei-sytolyyttisten mekanismien avulla. Näin ollen nämä liposomaaliset peptidit saattavat olla hyödyllisiä HCV-rokotteina paitsi ennaltaehkäisevässä myös terapeuttisessa käytössä.

**Tulos**

Kytkeytyminen liposomien pintaan muuttaa C-hepatiittiviruksesta peräisin olevien peptidien immunogeenisuutta ja antaa steriilin immuniteetin.

**Esimerkki 1.4058**

Maatalouden suurena haasteena on tällä hetkellä sellaisten tekniikoiden kehittäminen, joilla voidaan seuloa kenttänäytteitä ja muita kasvimateriaaleja samanaikaisesti useiden virusten esiintymisen varalta. Mikrosarjatekniikat ovat tässä suhteessa lupaavia, sillä niiden korkean läpimenon ansiosta voidaan yhdellä testillä havaita useita viruksia. Tässä artikkelissa esitellään mikroanalysaattoriryhmä, jolla voidaan havaita laaja kirjo 169 kasviviruslajia 13 eri suvusta. Joukko rakennettiin käyttämällä automaattista koettimien suunnitteluprotokollaa, joka tuotti minimaalisen määrän koettimia, joilla voidaan havaita viruksia suvun tasolla. Suunnitellut matriisit osoittivat suurta spesifisyyttä ja herkkyyttä, kun niitä testattiin standardivirusnäytteillä. Panax notoginseng -viljelmien vakavasta taudinpurkauksesta Yunnanissa, Kiinassa vuonna 2001 kerätyt kenttänäytteet seulottiin, ja niissä tunnistettiin tautiin liittyvä potyvirusinfektio.

**Tulos**

Oligonukleotidimikrosarja, jossa on minimaalinen määrä koettimia kolmentoista kasvivirussuvun havaitsemiseen ja tunnistamiseen

**Esimerkki 1.4059**

Itä-Euroopan maista tehdyt tutkimukset osoittivat, että sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus tyyppi 1 (PRRSV-1) on geneettisesti hyvin monimuotoinen ja että tällä alueella liikkuu geneettisesti toisistaan poikkeavia alatyyppejä 2-4. Tässä tutkimuksessa vertailimme kahden eri PRRSV-1:n alatyypin 2 kannan ja PRRSV-1:n alatyyppiä 1 edustavan kannan patogeenisuutta. Neljä 8 viikon ikäisten spesifisistä patogeeneistä vapaiden sikojen ryhmää tartutettiin joko alatyypin 2 kannalla ILI6, alatyypin 2 kannalla tai BOR59:llä, alatyypin 1 kannalla 18794, tai ne rokotettiin koe-eläimillä. Voimakkaimmat kliiniset oireet havaittiin BOR59:llä tartutetuilla sioilla. Molempien alatyypin 2 kantaan tartunnan saaneiden ryhmien sioilla oli merkittävästi kohonnut keskimääräinen ruumiinlämpö DPI 2:lla verrattuna kahteen muuhun ryhmään, ja ero säilyi merkitsevänä DPI 13:een asti ainoastaan BOR59-ryhmän osalta. Jälkimmäisen ryhmän sioilla oli myös merkittävästi korkeimmat varhaisen viremian tasot ja nopein APP-vaste. Kaiken kaikkiaan tulokset osoittivat, että BOR59-kantaa voidaan pitää erittäin patogeenisena kantana, samoin kuin alatyypin 3 kantoja Lena ja SU1-bel, kun taas toisen alatyypin 2 kannan ILI6 virulenssi oli BOR59:n ja alatyypin 1 kannan väliltä.

**Tulos**

Kolmen geneettisesti erilaisen PRRSV-tyypin 1 kannan patogeenisuus spesifisistä taudinaiheuttajista vapailla sioilla.

**Esimerkki 1.4060**

Tartuntatautiepidemioiden tehokas torjunta on tärkeä kansanterveydellinen tavoite. Useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on osoitettu, miten erilaisilla interventiotoimenpiteillä, kuten matkustusrajoituksilla, koulujen sulkemisella, hoidolla ja ennaltaehkäisyllä, voidaan hallita SARSin, influenssapandemian ja muiden tautien kaltaisia taudinpurkauksia. Näissä tutkimuksissa tarkastellaan yksittäisen taudinpurkauksen hallintaa. Ei kuitenkaan ole selvää, miten pitäisi toimia tilanteessa, jossa tautitapauksia esiintyy todennäköisesti useita. Tässä tutkimuksessa määritetään paras torjuntastrategia tällaiseen tilanteeseen. Lisäksi keskustelemme tavoista, joilla tällainen strategia voidaan toteuttaa kansanterveydellisten lisätavoitteiden saavuttamiseksi.

**Tulos**

Mikä on paras torjuntastrategia useiden tartuntatautipesäkkeiden torjumiseksi?

**Esimerkki 1.4061**

Taustaa: Se vaatii kehittyneitä, usein yksilöihin perustuvia malleja, jotta todellisuudessa havaitut tila-ajan yksityiskohdat voidaan kuvata. Menetelmät: ISTAM-mallia (Individual Space-Time Activity-based Model) sovellettiin simuloimaan muiden kuin lääkkeellisten torjuntatoimenpiteiden tehokkuutta, mukaan lukien (1) sosiaalisesta toiminnasta pidättäytyminen, (2) koulujen sulkeminen ja (3) kotitalouksien karanteeni, hypoteettisessa influenssapurkauksessa kaupunkialueella. Tulokset: Testatuista torjuntatoimenpiteistä sosiaalisista toimista pidättäytyminen oli suhteellisen tehotonta, kun noudatettiin eri tasoja. Kotitalouksien karanteeni oli erittäin tehokas, erityisesti tapausten huippumäärän ja tapausten kokonaismäärän osalta, ja noudattamistasojen välillä oli suuria eroja. Kotitalouksien karanteenin ansiosta tapausten huippumäärä väheni yli 300:sta noin 158:aan, kun noudattamisaste oli 100 prosenttia, eli vähennys oli noin 48,7 prosenttia. Epidemiahuippujen viivästyminen oli noin 3-17 päivää. Tapausten kokonaismäärä väheni 3635-5403 tapaukseen eli 63,7-94,7 prosenttiin perusarvosta. Kun valvontatoimenpiteitä yhdistettiin, kotitalouksien karanteeni yhdessä koulujen sulkemisen kanssa oli tehokkain strategia. Tuloksena saatu tartunnan aika-avaruusjakauma eri toimintakokonaisuuksien (AB) luokissa viittaa siihen, että epidemian puhkeaminen vahvistuu lasten keskuudessa ja leviää sitten aikuisiin. Herkkyysanalyysin avulla tämä tutkimus osoitti, että torjuntatoimenpiteiden aikaisempi toteuttaminen johtaa suurempaan tehokkuuteen. Myös muiden kuin lääkkeellisten toimenpiteiden tehokkuus osoittautui rajalliseksi sellaisten tartuntatautien osalta, joiden perusmonistumismäärä on suurempi. Päätelmät: Simuloidut tulokset osoittivat, että kotitalouksien karanteeni oli tehokkain torjuntatoimenpide, kun taas koulujen sulkemisesta ja kotitalouksien karanteenista yhdessä saavutettiin suurin hyöty. Agenttipohjaisia malleja olisi tulevaisuudessa sovellettava valvontatoimenpiteiden tehokkuuden arvioimiseen useissa eri tautitapauksissa eri ympäristöissä, kunhan tapauksesta on riittävästi tietoa ja kun taudin leviämisprosessit tunnetaan hienojakoisessa mittakaavassa.

**Tulos**

CDC:n sosiaalisten valvontatoimenpiteiden analyysi käyttämällä agenttipohjaista simulaatiota influenssaepidemiasta kaupungissa.

**Esimerkki 1.4062**

Taustaa: H1N1pdm aiheutti vuonna 2009 maailmanlaajuisesti huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kliinistä kulkua, viruksen irtoamisen kestoa, H1N1pdm:n kehittymistä ja viruslääkeresistenssin syntymistä sairaalahoitoon otetuilla syöpäpotilailla, joilla oli vakava H1N1pdm-infektio talvella 2009 Brasiliassa. Teimme prospektiivisen yhden keskuksen kohorttitutkimuksen Rio de Janeirossa, Brasiliassa sijaitsevassa syöpäkeskuksessa. Sairaalahoitoon otetut syöpäpotilaat, joilla oli vahvistettu A H1N1pdm-influenssadiagnoosi, arvioitiin. Tutkimuksen tärkeimpiä tulosmittareita olivat sairaalakuolleisuus, viruksen irtoamisen kesto, viruksen pysyvyys ja sekä toiminnalliset että molekyylianalyysit H1N1pdm:n herkkyydestä oseltamiviirille. Tulokset: Seulontaan osallistui yhteensä 44 sairaalahoitopotilasta, joilla epäiltiin influenssan kaltaista sairautta. Yhteensä 24:llä oli diagnosoitu H1N1pdm-infektio. Sairaalakuolleisuus kohortissamme oli 21 %. Kolmetoista (54 %) potilasta tarvitsi tehohoitoa. Tutkitun kohortin keski-ikä oli 14,5 vuotta (3-69 vuotta). Kahdeksantoista (75 %) potilasta oli saanut sytostaattihoitoa edellisen kuukauden aikana, ja 14 potilasta oli neutropeeninen influenssan puhjetessa. Yhteensä 10 potilaalla arvioitiin viruksen irtoamisen kestoa, ja viidellä (50 %) potilaalla viruksen irtoaminen oli pitkittynyt (mediaani 23, vaihteluväli = 11-63 päivää); tähän ei kuitenkaan liittynyt resistentin H1N1pdm-viruksen ilmaantumista. Viruksen kehittymistä havaittiin peräkkäin kerätyissä näytteissä. Päätelmät: Syöpäpotilailla havaittiin pitkäaikaista influenssa A H1N1pdm -viruksen irtoamista. Oseltamiviiriresistenssiä ei kuitenkaan havaittu. Kaiken kaikkiaan tietomme viittaavat siihen, että vakavasti sairaat syöpäpotilaat voivat muodostaa pandemiavirusreservoarin, jolla on merkittäviä vaikutuksia viruksen leviämiseen.

**Tulos**

H1N1pdm-influenssatartunta sairaalahoidossa olevilla syöpäpotilailla: Kliininen kehitys ja virusanalyysi

**Esimerkki 1.4063**

Taustaa: Hoitajapula on huolestuttavaa Manner-Kiinassa ja maailmanlaajuisesti. Sairaanhoitohenkilöstön lisääntyneen liikkuvuuden taustalla olevat tekijät ja niiden vaikutus sairaanhoitajien vaihtuvuuteen ansaitsevat huomiota. Sairaanhoitajien työtyytyväisyyden ymmärtäminen on tärkeää, koska se on keskeinen tekijä sairaanhoitajien vaihtuvuudessa. Tavoite: Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää sairaanhoitajien näkemyksiä ja kokemuksia työelämän eri osa-alueista Manner-Kiinassa. Menetelmät: Tutkimusmenetelmäksi valittiin poikkileikkaustutkimus, ja 512 sairaanhoitajaa, jotka työskentelivät lääketieteen ja kirurgian osastoilla kahdessa Pekingin opetussairaalassa, täytti kyselylomakkeet, ja vastausprosentti oli 81. Kyselylomakkeiden avulla saatiin 81 prosenttia vastauksista. Tulokset: Yli puolet sairaanhoitajista (53,7 %; n ¼ 275) oli tyytyväisiä tai erittäin tyytyväisiä työhönsä, ja 15 % (n ¼ 77) koki kohtalaista tai äärimmäistä työstressiä. Suurin osa otoksesta ilmoitti olevansa hyvin sitoutunut organisaatioon (63,7 %; n ¼ 326) ja ammatillisesti (85,9 %; n ¼ 440), ja vain 5,9 % (n ¼ 30) ja 10,0 % (n ¼ 51) ilmoitti usein tai hyvin usein rooliristiriidoista ja roolien epäselvyydestä. Sairaanhoitajat, joilla oli tutkintotodistus tai korkeakoulututkinto, raportoivat suuremmasta ammatillisesta sitoutumisesta ja pienemmästä rooliristiriidasta kuin ne, joilla oli kandidaatin tutkinto (po0,05), mutta työtyytyväisyydessä, organisaatioon sitoutumisessa, ammatillisessa stressissä ja roolien moniselitteisyydessä ei ollut merkitseviä eroja koulutusohjelman mukaan (p40,05). Päätelmät: Sairaalahoitajien myönteisiin tunteisiin työelämästä saattaa vaikuttaa terveydenhuoltojärjestelmän ja sairaanhoitajan ammatin kehitys Manner-Kiinassa. Sairaanhoitajien koulutustaso vaikuttaa sairaanhoitajien näkemyksiin ja kokemuksiin työelämästään, ja tulokset viittaavat siihen, että Manner-Kiinan sairaanhoitohenkilökunnalle on kehitettävä kliininen uraportaikko. r.

**Tulos**

Työtyytyväisyys ja siihen liittyvät tekijät: Kyselytutkimus Manner-Kiinan sairaalahoitajille.

**Esimerkki 1.4064**

Akuutteja hengitystieinfektioita aiheuttavien virusten etiologiaa tunnetaan huonosti, erityisesti sairaalahoitopotilaiden keskuudessa. Etiologista ymmärrystä tarvitaan, jotta voidaan parantaa kliinistä hoitoa ja ARI:iden ennaltaehkäisyä. Menetelmät: Kliiniset ja demografiset tiedot sekä kurkunäytteet kerättiin 607 potilaalta vuosina 2011-2013 Shandongin maakunnassa, Kiinassa. Multiplex RT-PCR (SeeplexTM RV detection, Seegene) suoritettiin 12 hengitystieviruksen patogeenin havaitsemiseksi. Tulokset: Yhteensä 607 sairaalahoitopotilasta otettiin mukaan vuosina 2011-2013. Viruksia tunnistettiin 35,75 prosentissa (217/607) tapauksista, mukaan lukien 78 influenssavirusta A ja B (IVA ja IVB), 47 para-influenssavirusta (PIV), 41 hengitystieinfektiovirusta (RSV) ja 38 adenovirusta (ADV). Alle 15-vuotiailla lapsilla tavallisimmat havaitut virukset olivat influenssavirukset, RSV, PIVS ja ADV, kun taas vanhoilla aikuisilla tärkeimmät hengitystievirukset olivat ihmisen koronavirukset (HCoV), PIV:t ja influenssavirukset. Useiden virusten samanaikaisia infektioita havaittiin 15,67 prosentilla potilaista. Alle 5-vuotiailla lapsilla oli todennäköisemmin yksi tai useampi todettavissa oleva virus, joka liittyi heidän ARI-tautiinsa. Hengitystievirusten aiheuttama ARI oli suurimmillaan talvella. Päätelmät: Tämä tutkimus osoitti, että hengitystievirukset olivat tärkein syy sairaalahoitoon joutuneille ARI-potilaille Shandongin maakunnassa, influenssavirus oli yleisin havaittu virus, RSV oli yleisin pienten lasten (≤5 vuotta) keskuudessa. Nämä havainnot antoivat myös paremman käsityksen virusten jakautumisesta eri ikäryhmien ja vuodenaikojen välillä, mikä auttaa harkitsemaan mahdollisia terapeuttisia lähestymistapoja ja kehittämään tehokkaita ennaltaehkäisystrategioita hengitystievirusinfektioita varten.

**Tulos**

Akuuttien hengitystieinfektioiden virusperäinen etiologia sairaalahoitoon otetuilla lapsilla ja aikuisilla Shandongin maakunnassa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.4065**

Maailman terveysjärjestö on äskettäin julistanut meneillään olevan COVID-27 19 -taudin puhkeamisen, jonka aiheuttaa uusi SARS-CoV-2 -koronavirus, pandemiaksi. SARS-CoV-2-infektion 29 aiheuttamasta vasta-ainevasteesta ei tällä hetkellä ole 28 riittävästi tietoa. Yksi tärkeä immunologinen kysymys koskee SARS-CoV-2:n ja SARS-CoV:n 30 välisiä antigeenieroja. Käsittelemme tätä kysymystä käyttämällä SARS-CoV-2:n tai SARS-CoV:n 31 tartuttamien potilaiden plasmaa sekä tartunnan saaneista tai 32 immunisoiduista hiiristä saatua plasmaa. Tuloksemme osoittavat, että vaikka ristireaktiivisuus vasta-aineiden sitoutumisessa 33 piikkiproteiiniin on yleistä, elävien virusten ristiinneutralisaatio on harvinaista, mikä osoittaa, että 34 piikissä oleviin konservoituihin epitooppeihin on olemassa ei-neutraloiva vasta-ainevaste. Tulevaisuudessa on selvitettävä, johtavatko nämä ei-neutraloivat vasta-ainevasteet vasta-aineesta riippuvaan 36 taudin pahenemiseen. Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa 37 käsitellään perustavanlaatuista kysymystä, joka koskee 38 SARS-CoV-2:n ja SARS-CoV:n välisiä antigeenisyyseroja, ja sillä on myös tärkeitä vaikutuksia rokotteiden 39 kehittämiseen.

**Tulos**

SARS-CoV-2- ja SARS-CoV-infektioiden välinen ristireaktiivinen vasta-ainevaste 2 3 18

**Esimerkki 1.4066**

Tässä luvussa kuvataan, miten psykologisen trauman ja traumaperäisen stressihäiriön (PTSD) vaikutukset vaihtelevat yksilöllisten erojen sekä sosiaalisen ja kulttuurisen kontekstin ja kulttuurisidonnaisten opetusten ja resurssien mukaan, jotka ovat yksilöiden, perheiden ja yhteisöjen käytettävissä. Käytämme kehystä (Kira et al., 2011), joka on muotoiltu erottelemaan vaikutukset yksilön tai ryhmän i) henkilökohtaisiin, ainutlaatuisiin fyysisiin ominaisuuksiin, kuten ihonväriin, rotutaustaan, sukupuoleen ja seksuaaliseen suuntautumiseen; ja ii) perheen, etnokulttuuriseen ja yhteisölliseen jäsenyyteen, kuten enemmistö- tai vähemmistöryhmän asemaan, uskonnollisiin uskomuksiin ja käytäntöihin, sosioekonomisiin resursseihin sekä poliittisiin ja kansalaisyhteiskunnallisiin yhteyksiin. Henkilökohtaiset ja sosiaaliset tekijät voivat olla turvallisuutta ja hyvinvointia edistävä myönteinen voimavara, mutta ne voivat myös olla perusteena sille, että henkilö tai ryhmä joutuu vaaraan. Heikommassa asemassa olevat henkilöt ja yhteisöt - kuten köyhyydessä elävät tai leimautumisen ja syrjinnän, vammaisuuden, asunnottomuuden, poliittisen sorron, yhteisöllisen/yhteiskunnallisen väkivallan (mukaan lukien puolisotilaallinen, sotilaallinen ja jengisodankäynti), pakotetun maahanmuuton (pakolaiset ja turvapaikanhakijat), kuulustelujen ja kidutuksen, terrorismin, kansanmurhan ja katastrofien uhatessa - ovat erityisen alttiita sekä traumaattisille stressitekijöille että traumaattisen stressihäiriön (PTSD) ja siihen liittyvien psyykkisten häiriöiden ja psykososiaalisten ongelmien kehittymiselle (Betancourt et al.Tämä haavoittuvuus selittyy suurelta osin altistumisella kroonisille ja kumulatiivisille stressitekijöille (kuten leimautumiselle, syrjinnälle ja köyhyydelle), jatkuvalla ihmissuhde- ja ryhmäuhriutumisella, ryhmien välisillä konflikteilla, uskomusjärjestelmillä ja perinteillä sekä altistumisella kroonisille tai erityisen kauheille traumaattisille stressitekijöille (mukaan lukien usein pitkäkestoiset katastrofien jälkiseuraukset ja yhteiskunnalliset konfliktit), eikä niinkään pelkästään etnisillä tai kulttuurisilla eroilla (Kira ym, 2011) . Rotuun tai etnokulttuuriin perustuva syrjintä on laajalti tunnustettu ihmiskunnan vitsaukseksi vuosituhansien ajan. Kansanmurha - yritys hävittää kokonainen rodullinen, etninen tai kulttuurinen ryhmä - on aiheuttanut mittaamatonta kärsimystä ja maksanut satojen miljoonien ihmisten hengen eri puolilla maapalloa ihmiskunnan historian aikana. Termi historiallinen trauma on keksitty kuvaamaan traumaattista vaikutusta, joka rodullisesti tai etniskulttuurisesti perustuvalla kansanmurhalla on välittömien uhrien lisäksi myös heidän jälkeläisiinsä sukupolvien ajan. Elävä muisto traumaattisista hyökkäyksistä kokonaisten ryhmien tai yhteiskuntien eloonjäämistä ja ihmisarvoa vastaan voi säilyä eräänlaisena valppautena kaikkia merkkejä kansanmurhan mahdollisesta toistumisesta vastaan. Posttraumaattinen stressihäiriö 504 Posttraumaattinen stressihäiriö 506 5. Posttraumaattisen stressihäiriön terapeuttien on vältettävä stereotyyppisiä olettamuksia, jotta voidaan varmistaa, että arviointi ja hoito ovat aidosti yhteistoiminnallisia ja herkkiä kunkin asiakkaan etnokulttuurisille ja muille odotuksille, tavoitteille ja mieltymyksille. Kulttuurisesti pätevä lähestymistapa PTSD:n hoitoon alkaa yhteistoiminnallisella keskustelulla, jossa terapeutti ottaa asiakkaan ulkoisen ja sisäisen maailman kunnioittavan vierailijan aseman - selventämällä asiakkaan odotuksia ja mieltymyksiä sekä herkkien interpersonaalisten viestintämuotojen merkitystä (kuten tilallinen läheisyys, katse, nimivalinnat, yksityiset ja julkiset aiheet, puheen ja kuuntelun synkronointi, puhekielen käyttö, neuvojen tai opetuksen antaminen). 6. Traumahistorian ja PTSD:n systemaattisen arvioinnin tulisi näin ollen sisältää paitsi tapahtumien ja niiden jälkeisten oireellisten tai joustavien reaktioiden listaamisen myös sen, miten henkilö tulkitsi nämä tapahtumat ja reaktiot kulttuurisen kehyksensä, uskomustensa ja arvojensa perusteella. 7. Toisin kuin yleinen malli, jonka mukaan leimautumiseen liittyvä väkivalta kohdistuu tyttöihin ja naisiin, homo- ja biseksuaaliset pojat ja miehet raportoivat todennäköisemmin väkivaltaisesta uhriksi joutumisesta tai uhkailusta kuin lesbot tai biseksuaaliset naiset tai tytöt. Homo-, lesbo- ja biseksuaalisia (GLB) nuoria koskevan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että leimautuminen ja uhriksi joutuminen alkavat jo varhain elämässä, ja fyysisiä ja seksuaalisia hyökkäyksiä tapahtuu jo 8-9-vuotiaana. Joka 11. GLB-nuorella on todettu olevan PTSD-oireyhtymä, jopa 20 kertaa enemmän kuin muilla lapsilla ja nuorilla. 8. Köyhyys asettaa ihmiset traumaattisen väkivallan riskille, ja vakaan asuinpaikan puuttuminen (asunnottomuus) lisää tätä riskiä ja lisää entisestään todennäköisyyttä sairastua PTSD:hen ja siihen liittyviin mielenterveysongelmiin ja terveysongelmiin. 9. Poliittinen sorto, kansanmurha ja aseelliset joukkokonfliktit merkitsevät vallanpitäjien ja instituutioiden psykologisia (ja usein myös fyysisiä) hyökkäyksiä ihmisiä, perheitä, yhteisöjä ja järjestöjä kohtaan, jotka ovat vailla poliittista valtaa ja sosioekonomisia resursseja - ja näin ollen myös heidän perusvapauksiaan ja -arvojaan vastaan. Ilman itsemääräämisoikeutta ja itsenäisyyden ylläpitämiseen tarvittavia resursseja ihmiset ovat alttiita paitsi traumaattiselle hyväksikäytölle ja väkivallalle myös läheisten ihmissuhteidensa, perheidensä, elämäntapansa ja arvojensa traumaattiselle menettämiselle. 10. Pakolaiset ja "sisäisesti siirtymään joutuneet" tai "kansalaisuudettomat" henkilöt, jotka ovat joutuneet jättämään perheensä, kotinsa ja yhteisönsä tai menettäneet ne aseellisten konfliktien tai joukkokatastrofien (kuten tsunamien, hurrikaanien tai maanjäristysten) vuoksi, sairastuvat PTSD:hen vähintään 10 kertaa (ja jopa 30 kertaa) todennäköisemmin kuin muut lapset tai aikuiset, ja jopa joka kolmas pakolainen tai katastrofista selvinnyt henkilö sairastuu akuuttiin stressihäiriöön (ASD) tai PTSD:hen.

**Tulos**

Ruskea

**Esimerkki 1.4067**

Kansainvälinen terveyssäännöstö (2005) ja tartuntatautien ilmaantuminen ja maailmanlaajuinen leviäminen ovat saaneet aikaan sen uudelleenarvioinnin, miten rikkaiden maiden olisi tuettava valmiuksien kehittämistä tartuntatautien torjumiseksi matalan ja keskitulotason maissa. LMIC-maissa on kokeiltu kolmenlaista kansanterveyskoulutusta: yliopistopohjaista mallia, erikoistuneille työntekijöille suunnattua koulutusta ja kenttäpohjaisia ohjelmia. Ensimmäisen mallin tuottamisaste on alhainen, eikä opetus välttämättä aina perustu vastaanottavan maan tarpeisiin ja painopisteisiin. Toinen malli on tehokas, mutta se ei anna työntekijöille riittävää asemaa, jotta he voisivat vaikuttaa politiikkaan. Kolmas malli tarjoaa eniten mahdollisuuksia valmiuksien kehittämistoimenpiteenä LMIC-maissa, mutta käytännössä siihen liittyy haasteita, jotka saattavat rajoittaa sen kykyä edistää valmiuksien kehittämistä. Kuvaamme Australian ensimmäistä Master of Applied Epidemiology (MAE) -mallia (perustettu vuonna 1991), jossa kenttäkoulutuksen avulla vahvistetaan tartuntatautien valvontaa. Mallin keskeisenä piirteenä on tapa, jolla se toimii yhteistyössä ja täydentää terveysministeriön aloitteita työvoiman taitojen, terveydenhuoltojärjestelmän suorituskyvyn sekä politiikkojen, ohjelmien ja käytäntöjen näyttöpohjan parantamiseksi. MAE:n kokemukset valaisevat tapoja, joilla Australia voisi tehdä yhteistyötä alueellisissa valmiuksien kehittämisaloitteissa. Keskeisiä tarpeita ovat yhteinen näkemys alueellisesta lähestymistavasta, jonka avulla koulutus voidaan integroida palveluja ja tutkimusta vahvistaviin aloitteisiin, sekä inhimillisten, taloudellisten ja teknisten resurssien yhdistäminen. Keskitymme tartuntatauteihin, mutta havaintomme ja suosituksemme ovat yleistettävissä muille kansanterveyden aloille.

**Tulos**

Kenttäkoulutuksen vahvistaminen matalan ja keskitulotason maissa kansanterveysvalmiuksien kehittämiseksi: Australialaisen sovelletun epidemiologian maisteriohjelman opetukset.

**Esimerkki 1.4068**

Taustaa: Naudan tyypin 1 herpesvirus (BHV-1) on merkittävä patogeeni naudoilla, ja se aiheuttaa huomattavia taloudellisia tappioita. Aiemmat tutkimukset viittaavat siihen, että BHV-1 voi indusoida apoptoosia Madin-Darby bovine kidney (MDBK) -soluissa mekanismilla, johon osallistuvat vain kaspaasit ja p53. BHV-1:n aiheuttaman MDBK-solujen apoptoosin mekanismi vaatii kuitenkin vielä lisätutkimuksia. Menetelmät: MDBK-soluja käytettiin mallina BHV-1-infektion aiheuttaman apoptoosin tarkkojen signaalireittien tutkimiseksi. Tulokset: BHV-1-infektio aktivoi Fas/FasL-välitteisen apoptoosireitin, joka johti kaspaasi-8:n aktivoitumiseen ja Bidin pilkkoutumiseen. Lisäksi BHV-1-infektio alensi Bcl-2:n ja lisäsi Baxin ilmentymistä, mikä käynnisti sytokromi c:n vapautumisen, jota seurasi kaspaasi-9:n aktivoituminen. Ekstrinsisen ja intrinsisen reitin yhdistetty aktivoituminen johti kaspaasi-3:n ja poly-ADP-riboosipolymeraasin (PARP) aktivoitumiseen, mikä johti apoptoosiin. Lisäksi apoptoosin estäminen kaspaasi-inhibiittoreilla paransi BHV-1-infektoitujen MDBK-solujen elinkelpoisuutta eri määrin. BHV-1-infektio ei aiheuttanut merkittävää DNA:n pirstoutumista MDBK-soluissa, joita oli esikäsitelty ammoniumkloridilla (NH 4 Cl), tai soluissa, jotka oli infektoitu UV-inaktivoidulla BHV-1:llä. Kaspaasien aktivaation estäminen lisäsi BHV-1:n replikaatiota. Päätelmät: BHV-1 indusoi apoptoosia MDBK-soluissa ekstrinsisen ja intrinsisen reitin kautta, ja näiden kahden reitin välillä saattaa olla ristikkäisiä yhteyksiä. Lisäksi BHV-1:n replikaatio saattaa olla välttämätöntä apoptoosin indusoimiseksi BHV-1-infektoituneissa soluissa, ja solujen pitkittynyt elinkelpoisuus hyödyttää BHV-1:n replikaatiota.

**Tulos**

Naudan herpesvirus tyyppi 1 indusoi apoptoosia Fas-riippuvaisella ja mitokondrioiden kontrolloimalla tavalla Madin-Darby naudan munuaissoluissa.

**Esimerkki 1.4069**

1. Tunnustetaan, miten tärkeitä asianmukaiset kansanterveyssäännökset ja infrastruktuuri, joka tarjoaa puhdasta vettä ja asianmukaista jätehuoltoa, ovat hyvän terveyden ylläpitämisen kannalta. 2. Nähdä, että tällaisia palveluja ei ole ollut vuosisatojen ajan, mutta että asianmukaisen infrastruktuurin tarjoamiseen omistautuneet kansanterveysvirastot ovat kehittyneet asteittain viktoriaanisen ajanjakson aikana. 3. havainnoimaan, miten vastuu köyhien kaupunkilaisten asianmukaisten asuntojen tarjoamisesta on jaettu hallituksen, hyväntahtoisten yrittäjien ja hyväntekeväisyysjärjestöjen kesken. 4. Huomataan kansanterveyden uudet haasteet, joita aiheuttavat esimerkiksi tupakan ja mielialalääkkeiden väärinkäyttö, jatkuvat myrkylliset autopäästöt, HIV/aids-epidemia, MMR-rokotusten heikentynyt hyväksyntä ja tartuntatautien helppo leviäminen lentomatkustamisen kautta. Joissakin varhaisissa sivilisaatioissa säädettiin varsin täsmällisiä terveyssäännöksiä, ja joissakin niistä kehitettiin myös vaikuttava terveysinfrastruktuuri, ainakin varakkaampien kansalaisten osalta. Mainitsemme lyhyesti esimerkkejä Punjabin Harrapanin alueelta, Egyptistä ja Israelista. Harrapan-kulttuuri Harrapan-kaupungit ovat peräisin 2 vuosituhatta eaa. Harrapan-kansa oli ehkä ensimmäinen, joka kiinnitti merkittävää huomiota terveelliseen kaupunki-infrastruktuuriin. Monikerroksisissa tiilitaloissa oli kaivoja ja tehokas katettu viemäröintijärjestelmä. Julkiset kylpylät helpottivat henkilökohtaista hygieniaa, ja padot suojasivat aluetta tulvilta. Lait suojasivat yhteisöä myös viljan ja rasvojen väärentämiseltä. Egypti Egyptissä sikoja pidettiin epäpuhtaina eläiminä, ja niitä vältettiin proteiininlähteenä; lisäksi muiden lihavalmisteiden syöminen oli kielletty kuumimpina vuodenaikoina. Varakkaammat kansalaiset käyttivät natronia, tuhkasta tai savesta tehtyä tahnaa, käsien puhdistamiseen, ja ylemmän luokan egyptiläisille pesulanvalvoja oli tärkeä kotitaloushenkilökunnan jäsen. Kreikan vallan aikana rakennettiin raunioita muutamista julkisista kylpylöistä, mutta useimmat egyptiläiset tyytyivät pesemään ruumiinsa kastautumalla nopeasti kanavaan tai jokeen. Israel Mooses (1391-1271 eaa.) toi joitakin varhaisia egyptiläisiä määräyksiä Israeliin, ja pappisluokka kehitti 213:sta 613:sta raamatullisesta käskystä 213:n, joissa keskityttiin terveyteen ja henkilökohtaiseen hygieniaan. Näissä Tooran puheissa käsiteltyihin asioihin kuuluvat jäykät karanteenisäännökset, erilaiset ruokavaliorajoitukset ja säännöllinen viikoittainen lepoaika sapatti. Vesi, joka yleensä otettiin kaivoista, oli muinaisessa Israelissa kallisarvoinen hyödyke, ja ulosteet kerääntyivät likakaivoihin. Minolaiset Minolaisella kulttuurilla (2000-1500 eaa.) näyttää olleen jonkin verran tietoa kansanterveyden periaatteista. Saviputkien verkostot tarjosivat yläluokan taloille vesi- ja viemäriverkostot, ja vesijohdot toivat palatsin suihkulähteisiin ja hanoihin makeaa vettä noin 10 kilometrin päässä olevista lähteistä. Erilliset putket puhdistivat jätevedet ja rankkasateiden valumat, ja minolaisessa palatsissa oli jopa jalkakylpylä väsyneitä matkustajia varten. Alempien yhteiskuntaluokkien palvelut eivät kuitenkaan olleet yhtä tyydyttäviä. Ihmisten oli edelleen kannettava vettä paikallisesta lähteestä, ja punatauti ja lavantauti olivat todennäköisesti köyhien minolaisten yleisiä ongelmia. Kreikka Klassisessa Ateenassa hygienia käsitettiin kuuden ei-luonnollisen asian (ilma, liikunta, ruokavalio, uni, erittäminen ja pidättäminen sekä mielen intohimot) hoitamisena. 22 Terveyttä ja kuntoa edistävä infrastruktuuri 345 Kaupunki teki kuitenkin myös suuria julkisia investointeja infrastruktuuriin puhtaan veden tuottamiseksi ja jätevesien käsittelemiseksi. Raporttien mukaan pohjavettä hyödynnettiin ja vettä kuljetettiin kaukaisista lähteistä sekä rakennettiin sadevesi- ja jätevesijärjestelmiä, tulvasuojelua ja viemäröintiä sekä suihkulähteitä, kylpyjä ja muita saniteetti- ja puhdistuslaitoksia. Lait edellyttivät myös viinien tarkastusta näiden tuotteiden puhtauden ja terveellisyyden varmistamiseksi. Klassisen Kreikan ajatuksia kehitettiin edelleen Roomassa, jossa hyvän terveyden katsottiin riippuvan kylpemisestä, viisaasta ruokavaliosta, hieronnasta ja liikunnasta. Infrastruktuuriin kuului julkisia ja yksityisiä kylpylöitä, jopa 350 kilometrin pituisia vesijohtoja ja kaupungin laajuisia viemärijärjestelmiä. Varakkaiden kansalaisten yksityishuviloissa oli sisäputkisto ja huuhteluvessat, ja heidän unelmakoteihinsa kuului usein kylpylä, jossa oli joskus yksi tai useampi urheilija. Tavalliset kansalaiset käyttivät laajalti julkisia kylpylöitä. Frontinus-niminen vesikomissaari (40-103 jKr.) kertoi, että pelkästään Roomassa oli hänen alaisuudessaan 856 kylpylää. Kylpylöiden kävijät antoivat tavaransa orjille ja menivät sitten kylmään kylpykylpyyn. Kun he olivat harjoitelleet altaassa, he siirtyivät lämpimään ja kosteaan huoneeseen, jossa he hikoilivat ja heitä hierottiin. Sen jälkeen he saattoivat siirtyä vielä lämpimämpään huoneeseen, jossa oli mosaiikkilattia heti uunin yläpuolella, ja lopuksi he saattoivat hikoilla kuivana lyhyesti laitoksen kuumimmassa huoneessa. Naiset käyttivät viereistä, pienempää kylpyhuonetta. Elintarvikkeiden puhtauden valvomiseksi ja yleisön suojelemiseksi huonolta laadulta ja petoksilta oli olemassa tiukat valtiolliset lait. Asiakirjoissa kuvataan viinin vesittämistä ja oliiviöljyn väärentämistä. Kerran väitettiin, että lyijyputket olivat aiheuttaneet roomalaisten laajan myrkytyksen. Vitruvius (n. 75-15 eaa.) näytti kuitenkin olevan tietoinen tästä vaarasta: "Saviputkien kautta johdettu vesi on terveellisempää kuin lyijyputkien kautta johdettu; lyijyssä johdetun veden täytyykin olla vahingollista, koska siitä saadaan valkoista lyijyä...., ja sen sanotaan olevan vahingollista ihmisen elimistölle." Jos Roomassa todella esiintyi kroonista lyijymyrkytystä, se johtui todennäköisemmin siirapeista, jotka valmistettiin tiivistämällä viinirypälemehua lyijykattiloissa. Roomalaisten legioonien paluu ulkomaanmatkoilta altisti väestön monille mikro-organismeille, joita vastaan heillä ei ollut juurikaan luonnollista immuniteettia. Antoninuksen rutto (165-180 jKr.) oli todennäköisesti isorokko. Se hävitti nopeasti legioonien rivejä, ja sen kliininen kuva oli kuume, ripuli, nielutulehdus ja märkärakkulamainen ihottuma 9. päivänä. Samanlainen rutto riehui Cyprianuksen aikana vuosina 251-270 jKr. Eräs huijari (Aleksanteri Paphlagonialainen, toinen vuosisata jKr.) tienasi paljon rahaa myymällä etuovien päälle ripustettavaa suojaavaa oraakkelia, joka ei kuitenkaan juurikaan hillinnyt tartuntaa! Klassiset sivilisaatiot

**Tulos**

Kansanterveyden ja kuntoutuksen edellyttämän infrastruktuurin ja sääntelyn rakentaminen Oppimistavoitteet

**Esimerkki 1.4070**

Monissa biologisissa järjestelmissä proteiinit ovat vuorovaikutuksessa muiden orgaanisten molekyylien kanssa tuottaakseen välttämättömiä toimintoja, joissa molekyylitunnistusilmiöt ovat olennaisia. Proteiinit ovat säilyttäneet tai saaneet toimintojaan molekyylien evoluution aikana. Niiden toiminnot näyttävät olevan joustavia, ja muutamat aminohappojen vaihdokset aiheuttavat joskus rajuja muutoksia toiminnassa. Jotta voimme seurata ja ennustaa tällaisia rajuja muutoksia kohdepopulaatioiden varhaisvaiheissa, meidän on tunnistettava molekyylievoluution aikana tapahtuvien rakennemuutosten mallit, jotka aiheuttavat proteiinikompleksien sitoutumisaffiniteetin vähenemistä tai lisääntymistä. Aiemmassa työssä kehitimme todennäköisyyteen perustuvan indeksin, jolla voidaan kvantifioida sitä, missä määrin sekvenssi sopii tiettyyn rakenteeseen. Tämä indeksi nimettiin sekvenssin ja rakenteen sopivuudeksi (SSF), ja se lasketaan empiirisesti aminohappopreferenssien ja pareittaisten vuorovaikutusten perusteella mallirakenteissa esiintyvässä rakenteellisessa ympäristössä. Tässä työssä käytimme SSF:ää kehittääksemme indeksin, jolla mitataan proteiini-proteiinikompleksien sitoutumisaffiniteettia, joka määritellään log likelihood-suhteena ja jossa vastakkain asetetaan sekvenssien soveltuvuus kompleksin rakenteeseen ja kompleksittomien proteiinien rakenteeseen. Sovelsimme kehitettyä indeksiä influenssa A:n hemagglutiniinin (HA) ja neljän vasta-aineen välisiin komplekseihin. HA:n vasta-aine-antigeenia sitova alue on isännän immuunijärjestelmän voimakkaan valintapaineen alaisena. Näin ollen HA:n pitkäaikaisen sopeutumisen tarkastelu neljään vasta-aineeseen voi paljastaa HA:n molekyylievoluution strategian. Kaksi vasta-ainetta peittää HA:n reseptoria sitovan alueen, kun taas kaksi muuta vasta-ainetta sitoutuvat reseptoria sitovan alueen ulkopuolelle. Keskittymällä haaroihin, joissa sitoutumiskyky on merkittävästi heikentynyt, voisimme havaita keskeiset aminohappokorvaukset ja tutkia mekanismia ehdollisten todennäköisyyksien avulla. Kontrasti kahden vasta-ainetyypin mukautumisen välillä viittaa siihen, että virus mukautuu immuunijärjestelmään rakenteellisten muutosten kustannuksella.

**Tulos**

Todennäköisyyteen perustuva proteiini-proteiini-sitoutumisaffiniteetin indeksi, jota sovelletaan influenssan HA:n karkaamiseen vasta-aineista.

**Esimerkki 1.4071**

Virogen Rotatest -lateksiagglutinaatiotestin (LAT) suorituskykyä arvioitiin naudan rotavirusantigeenin osoittamiseksi. Kuusikymmentäkolme ulostenäytettä ripuloivista vasikoista kerättiin marraskuun 1999 ja toukokuun 2000 välisenä aikana, ja ne tutkittiin LAT-testillä, Rotazyme II -entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) ja viruksen eristämisellä (VI), jota seurasi rotavirusta vastaan tehty fluoresenssivasta-ainetestaus (FA) A-rotavirusryhmän rotavirusantigeenin toteamiseksi. VI-FA:lla seulotuista 63 näytteestä 33 (58 %) oli positiivisia rotavirusantigeenin suhteen. Kun LAT-testin tuloksia verrattiin VI-FA:n tuloksiin, joka on "kultainen standardi" naudan rotaviruksen havaitsemiseksi ulostenäytteistä, herkkyys oli 87,8 prosenttia ja spesifisyys 73,3 prosenttia. Lateksiagglutinaatiota verrattiin ELISA-menetelmään (vertailumenetelmä), jonka herkkyys oli 100 % ja spesifisyys 96,3 %, ja kun ELISA-menetelmää verrattiin VI-menetelmään, herkkyys oli 84,8 % ja spesifisyys 73,3 %. Lateksiagglutinaatio on helppo suorittaa lyhyessä ajassa, eikä se vaadi kalliita laitteita tai ammattitaitoista henkilökuntaa, ja reagenssien säilyvyysaika on pitkä. Näiden tekijöiden ansiosta LAT soveltuu ja on erittäin tehokas käytettäväksi kliinisessä laboratoriossa naudan rotaviruksen nopeana seulontatestinä.

**Tulos**

Lateksiagglutinaatiopakkauksen (Virogen Rotatest) arviointi naudan rotaviruksen osoittamiseksi ulostenäytteistä †

**Esimerkki 1.4072**

Syntetisoitiin sarja uusia tiatsolidiini-4-oneja, joissa on lipofiilinen adamantyylisubstituentti 2. tai 3. kohdassa. Suurin osa niistä osoitti vaatimatonta HIV-1:n vastaista aktiivisuutta, kun taas 2-adamantan-1-yl-3-(4,6-dimetyylipyrimidin-2-yl)-tiatsolidiini-4-one (8) oli huomattavan tehokas viruslääkkeenä (EC 50 ¼ 0,67 mM). Uusi yhdistesarja (22e29), jossa tiatsolidinonirenkaan 3-asemassa on adamantyyliosa, osoitti hyvää tai vaatimatonta HIV-1:n vastaista aktiivisuutta (EC 50 ¼ 1,0e11 mM), mutta myös huomattavaa sytostaattista aktiivisuutta. Esimerkiksi 24:n, 26:n ja 29:n EC 50 oli 1,0e2,0 mM, kun taas 23:n ja 28:n 50 %:n tehopitoisuudet olivat 7,8 ja 11,0 mM. Röntgentutkimukset ja kvanttikemialliset laskelmat osoittivat, että yhdisteiden HIV:n vastainen aktiivisuus riippuu voimakkaasti niiden dipolimomentista ja tiatsolidinonien konformaatiosta.

**Tulos**

2- ja 3-adamantyylisubstituoitujen tiatsolidiini-4-oneiden synteesi ja HIV:n vastaiset tutkimukset

**Esimerkki 1.4073**

Aiemmat tutkimukset osoittivat, että hedelmälepakot kantavat kahta betakoronavirusta, BatCoV HKU9:ää ja BatCoV GCCDC1:tä. Tutkiaksemme näiden koronavirusten epidemiologiaa ja geneettistä monimuotoisuutta teimme pitkittäisseurantaa hedelmälepakoissa Yunnanin maakunnassa Kiinassa vuosina 2009-2016. Yhteensä 59 (10,63 %) lepakkonäytteestä oli positiivisia näille kahdelle betakoronavirukselle, 46 (8,29 %) HKU9:lle ja 13 (2,34 %) GCCDC1:lle tai läheisesti sukua oleville viruksille. Tunnistimme uuden HKU9-kannan, joka nimettiin alustavasti BatCoV HKU9-2202:ksi, sekvensoimalla sen koko genomin. BatCoV HKU9-2202:lla oli 83 prosentin nukleotidi-identiteetti muiden BatCoV HKU9 -värjäysten kanssa koko genomin sekvenssien perusteella. Eniten eroja on piikkiproteiinissa, jonka aminohappoidentiteetti on vain 68 prosenttia BatCoV HKU9:n kanssa. Kvantitatiivinen PCR paljasti, että suolisto oli BatCoV HKU9:n ja GCCDC1:n ensisijainen tartuntaelin, mutta jonkin verran HKU9:ää havaittiin myös lepakoiden sydämessä, munuaisissa ja keuhkokudoksissa. Tämä tutkimus korostaa virusten seurannan merkitystä luonnollisissa reservoareissa ja korostaa tarvetta varautua näiden virusten mahdolliseen leviämiseen lepakko-olojen lähellä asuviin paikallisiin asukkaisiin.

**Tulos**

Hedelmälepakoiden betakoronavirusten pitkittäisseuranta Yunnanissa.

**Esimerkki 1.4074**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) puhkeaminen Koreassa vuonna 2015 voi johtua huonoista sairaalainfektioiden valvontamenettelyistä. Sairaalassa, jossa hoidettiin Etelä-Kiinasta tuotua MERS-tautitapausta, toteutettiin tiukkoja infektioiden torjuntatoimenpiteitä, ja 53 terveydenhuollon työntekijän MERS-CoV-negatiivisuus vahvistettiin. Infektioiden torjunta terveydenhuoltoympäristöissä, joissa diagnosoidaan ja hoidetaan potilaita, joilla on uusia tartuntatauteja, kuten MERS, Ebola-virustauti ja vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS), on usein puutteellista. Kun on kyse uusista tai tuntemattomista tartuntataudeista, ennen kuin maahantuotu tapaus lopulta tunnistettiin tai yhteisöllisestä tartunnasta raportoitiin, tapauksia on usein esiintynyt ryppäinä terveydenhuollon tiloissa. Nosokomiaalisten infektioiden torjuntatoimenpiteitä olisi edelleen tehostettava niiden työntekijöiden ja potilaiden keskuudessa, jotka työskentelevät nimetyissä terveydenhuoltoyksiköissä, joissa on epäiltyjä uusia tai tuntemattomia tartuntatauteja sairastavia tapauksia.

**Tulos**

Nosokomiaalisten infektioiden torjunta terveydenhuollon toimintaympäristöissä: Suojautuminen uusilta tartuntataudeilta

**Esimerkki 1.4075**

Antimikrobiset väriaineet Polymeerit a b s t r a c t Schiffin emäkset ja niiden kompleksit ovat monipuolisia yhdisteitä, jotka syntetisoidaan aminoyhdisteen ja karbonyyliyhdisteiden kondensaatiosta ja joita käytetään laajalti teollisiin tarkoituksiin, ja niillä on myös monenlaisia biologisia vaikutuksia, kuten sieni-, bakteeri-, malaria-, leviämisenesto-, tulehduksen- ja viruksenesto- sekä kuumetta ehkäiseviä ominaisuuksia. Monet Schiffin emäskompleksit osoittavat erinomaista katalyyttistä aktiivisuutta erilaisissa reaktioissa ja kosteuden läsnä ollessa. Viime vuosina on raportoitu paljon niiden sovelluksista homogeeniseen ja heterogeeniseen katalyysiin. Monien Schiffin emäskompleksien suuri lämpö- ja kosteusvakaus oli hyödyllinen ominaisuus niiden soveltamisessa katalyytteinä korkeissa lämpötiloissa tapahtuvissa reaktioissa. Aktiivisuutta lisätään yleensä kompleksoitumalla, joten sekä ligandien että metallin ominaisuuksien ymmärtäminen voi johtaa erittäin aktiivisten yhdisteiden synteesiin. Tiettyjen metallien vaikutus näiden yhdisteiden biologiseen aktiivisuuteen ja niiden luontainen kemiallinen kiinnostavuus moniidenttisinä ligandeina on lisännyt huomattavasti niiden koordinaatiokäyttäytymisen tutkimista. Uusien kemoterapeuttisten Schiffin emästen ja niiden metallikompleksien kehittäminen on nyt lääkekemistien huomion kohteena. Tähän katsaukseen on koottu esimerkkejä lupaavimmista sovelletuista Schiffin emäksistä ja niiden komplekseista eri aloilla.

**Tulos**

Katsaus Schiffin emäksiä sisältävien siirtymämetallikompleksien monipuolisiin sovelluksiin

**Esimerkki 1.4076**

Julkinen terveydenhuolto Sairausvakuutusjärjestelmä Shenzhen on yksi Etelä-Kiinan Helmijoen suiston nopeimmin kasvavista kaupungeista, ja sinne muuttaa yhä enemmän sisäisiä maahanmuuttajia, jotka tulevat pääasiassa sisämaan alueilta. Shenzhenin paikallishallintoa haastavia kansanterveydellisiä kysymyksiä ovat erityinen väestörakenne, tartuntatautien suuri esiintyvyys, mielenterveysongelmien suuri esiintyvyys, kroonisten sairauksien lisääntyvä taakka sekä äitien ja lasten terveyteen liittyvät kysymykset, vaikka edistystä onkin tapahtunut viime vuosina. Shenzhenin terveysviranomaiset ovat ymmärtäneet, että laadukkaiden ja tasapuolisten julkisten terveyspalvelujen tarjoaminen asukkaille, myös maahanmuuttajille, on ensisijaisen tärkeää, ja sitä olisi tuettava sairausvakuutusjärjestelmään tehtävillä innovaatioilla ja perustamalla yhteisöpohjaisia perusterveydenhuoltoverkostoja. Muutosten tekeminen kansallisen tason terveysuudistuksen puitteissa ja kansainvälisistä kokemuksista oppiminen ovat välttämättömiä ja tärkeitä.

**Tulos**

Shenzhenin julkiset terveyspalvelut: tapaustutkimus

**Esimerkki 1.4077**

Yhdeksän Venezuelan hevoseläinten enkefaliittiviruskannan (VEE-viruskannan) 5 prosentin ei-transloidun alueen (5%NTR) ja ei-rakenteellisen alueen nukleotidisekvenssit määritettiin, ja näin saatiin valmiiksi kaikkien prototyyppikantojen genomiset RNA-sekvenssit. Täyspitkät genomit, jotka edustavat VEE-viruksen antigeenisiä alatyyppejä I -VI, ovat kooltaan 11,3-11,5 kilobaasia, ja niissä on 48-53 prosenttia G + C:tä. Kokoerot johtuvat alatyyppeihin liittyvistä eroista suorien toistojen määrässä ja pituudessa C-terminaalisen ei-rakenteellisen proteiini 3:n (nsP3) domainin koodaavassa sekvenssissä ja 3 %:n NTR-sekvenssissä, kun taas G + C-pitoisuuserot johtuvat kantakohtaisista vaihteluista emäskoostumuksessa polyproteiinien koodonien wobble-asemissa. VEE-viruksen replikaasipolyproteiinit koostuvat erittäin konservoituneista proteiinikomponenteista ja yhdestä ei-konservoituneesta proteiinidomeenista. Noin 80 prosenttia päätellyistä nsP1- ja nsP4-aminohappojäännöksistä on muuttumattomia, kun taas C-terminaalisen nsP3-domeenin jäännöksistä on alle 20 prosenttia. Kahdessa eläinkannassa C-terminaaliset nsP3-domeenin jaksot rappeutuvat vain toistuviksi seriinirikkaiksi lohkoiksi. VEE-viruksen alatyyppien poikkileikkauksesta saadut ei-rakenteellisen alueen sekvenssitiedot selventävät alfaviruksen konservoitujen sekvenssielementtien ja proteinaasien tunnistussignaalien piirteitä. Koko genomin vertaileva analyysi tukee myös VEE-alatyypin IF- ja II-alatyypin virusten uudelleenluokittelua.

**Tulos**

Venezuelan hevoseläinten enkefaliitin antigeenikompleksin prototyyppivirusten sekvensointi

**Esimerkki 1.4078**

Kuudentoista longSAGE-kirjaston avulla, jotka on saatu neljästä eri kliinisestä kohdunkaulan intraepiteelin neoplasian vaiheesta, on voitu tunnistaa uusia solupinnan biomarkkereita, jotka osoittavat CIN-vaiheen. Vertailemalla kohdunkaulan kudoksen geeniekspressioprofiileja varhaisessa ja pitkälle edenneessä CIN-vaiheessa useita geenejä on tunnistettu uusiksi geneettisiksi merkkiaineiksi. Esittelemme 56 solupinnan geenituotetta, jotka ilmentyvät eri tavoin CIN:n etenemisen aikana. Näitä solupinnan proteiineja tutkitaan niiden optisen kontrastiaineen sitoutumiskyvyn määrittämiseksi. Kontrastiaineen visualisointi mahdollistaa tautiprosessin fysiologisen tilan reaaliaikaisen arvioinnin, mikä tuo valtavaa hyötyä syövän hoitoon. Tässä julkaisussa käsitellyt tiedot on toimitettu NCBI:n Gene Expression Omnibus -tietokantaan (GEO, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/), ja ne ovat saatavilla GEO-sarjan liittymisnumeron GSE6252 kautta.

**Tulos**

LongSAGE:n käyttö optisen kontrastiaineen merkitsemiseen mahdollisesti soveltuvien kohdunkaulan syövän biomarkkereiden havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.4079**

Streptokokit voivat kolonisoida hengitysteiden epiteeliä ja muita sisäänpääsypaikkoja. Paikallinen infektio on usein oireeton, mutta vakavia tai jopa kuolemaan johtavia sairauksia syntyy, kun streptokokit tulevat invasiivisiksi ja leviävät tartunnan saaneen isännän eri kohtiin. Olemme perustaneet sian hengitysteiden ilma-neste-rajapintaviljelmiä (ALI) sian keuhkoista analysoidaksemme streptokokkien vuorovaikutusta niiden ensisijaisten kohdesolujen kanssa. Streptokokkiperheen edustajaksi valitsimme Streptococcus suis -bakteerin (S. suis), joka on merkittävä sikojen hengitystiepatogeeni ja joka voi tartuttaa myös ihmisiä. Suilysiini, kolesterolista riippuvainen sytolysiini (CDC), on tärkeä virulenssitekijä. Vertailemalla S. suis wt-kantaa ja suilysiinipuutteista mutanttia osoitamme, että suilysiini vaikuttaa (i) tarttumiseen hengitysteiden soluihin (ii) sädesolujen häviämiseen (iii) apoptoosiin ja (iv) invaasioon. Lisäksi osoitamme, että suilysiinin sytolyyttinen aktiivisuus on ratkaisevan tärkeää näiden vaikutusten kannalta. Analyysimme silmiinpistävä tulos oli S. suis -bakteerin aiheuttaman apoptoosin ja invaasion suuri tehokkuus infektion yhteydessä ALI-olosuhteissa. Näiden ominaisuuksien on raportoitu olevan vähemmän tehokkaita analysoitaessa kuolemattomilla soluilla. Oletamme, että liukoisia efektoreja, kuten suilysiiniä, esiintyy korkeampina pitoisuuksina ALI-olosuhteissa pidetyissä soluissa ja ne ovat siten tehokkaampia. Näillä tuloksilla pitäisi olla merkitystä myös muiden hengitystiepatogeenien aiheuttamien hengitystieinfektioiden kannalta. Hengitystiet altistuvat säännöllisesti erilaisille mikro-organismeille, koska ne ottavat ympäristöstä ilmaa, ja näin ollen niissä on potentiaalinen riski saada patogeenisten bakteerien tai virusten aiheuttama infektio 1 . Streptokokit ovat tärkeitä taudinaiheuttajia, jotka voivat aiheuttaa hengitystieinfektioita 2 . Niihin kuuluu useita erilaisia jäseniä, jotka tartuttavat ihmisiä ja/tai eläimiä 3-5 . Yleisesti ottaen ne ovat kehittäneet tehokkaita mekanismeja tarttua erilaisiin limakalvopintoihin ja kolonisoida niitä 6,7 . Kiinnittyminen isännän pintarakenteisiin johtaa usein vain oireettomiin infektioihin 6, 8, 9 . Vakavia sairauksia esiintyy, kun streptokokit onnistuvat tunkeutumaan isännän syvempiin kudoksiin 10,11 . Tautioireet voivat vaihdella nielutulehduksesta, tulirokosta ja toksisesta sokki-oireyhtymästä, joita aiheuttavat S. pyogenes, jota kutsutaan myös A-ryhmän streptokokeiksi. Muita ilmenemismuotoja ovat S. agalactiaen (B-ryhmän streptokokit) ja S. pneumoniaen (pneumokokit) aiheuttama peumonia, meningiitti tai sepsis [11] [12] [13] [14] . Lisäksi eläinten streptokokkeilla voi olla zoonoosipotentiaalia, ja ne voivat aiheuttaa sairauksia isäntänsä lisäksi myös ihmisissä. Streptococcus suis (S. suis) on merkittävä aivokalvontulehduksen, sepsiksen, niveltulehduksen ja keuhkokuumeen aiheuttaja porsailla, ja se on levinnyt maailmanlaajuisesti 3,15 . Lisäksi se voi aiheuttaa vakavia infektioita ihmisille, jotka ovat läheisessä kosketuksessa tartunnan saaneiden sikojen kanssa. Kiinassa on esiintynyt kaksi S. suis -bakteerin aiheuttamaa vakavaa tartuntatautia ihmisillä, jotka koskettivat useita satoja henkilöitä vuosina 1998 ja 2005. Kuolleisuusaste oli 56 prosenttia ja 18,6 prosenttia 10,16 . Vietnamissa S. suis -infektioiden on raportoitu olevan yleisin bakteerimeningiitin syy aikuisilla 17 . Thaimaassa S. suis -bakteeria pidetään myös kehittyvänä ihmispatogeeninä 18 . Useimmat eläinten ja ihmisten S. suis -infektiot ovat serotyypin 2 kantojen aiheuttamia, ja joissakin tapauksissa on todettu serotyyppi 14 18-20 . On kuitenkin vain vähän tutkittu, mitkä S. suis -bakteerin virulenssitekijät vaikuttavat infektion varhaisvaiheeseen eli limakalvopinnoille tarttumiseen ja niiden kolonisaatioon tai limakalvojen epiteelin läpäisyyn systeemisen taudin synnyttämiseksi. Streptokokkien useimmiten käyttämä sisäänpääsyportti invaasioon on hengitystiet. Alemmat hengitystiet ovat yleensä steriilit, koska limakalvon erityksen ja sädekehän toiminnan yhteisvaikutukseen perustuva limakalvojen puhdistumisjärjestelmä tarjoaa tehokkaan puolustusmekanismin 6 . Vaikka hengitysteiden epiteelin tiedetään olevan hengitystiepatogeenien tärkein kohdekudos, hyvin erilaistuneiden hengitysteiden epiteelisolujen roolia on tutkittu huonosti 21 . Hyvin erilaistunut hengitysteiden epiteeli koostuu erityyppisistä soluista, kuten limaa tuottavista soluista, tyvisoluista, säikeisperäisistä soluista ja säikeettömistä soluista. Hyvin erilaistuneiden hengitysteiden epiteelisolujen primaariviljelyjärjestelmät tarjoavat lähimmän in vitro -edustuksen hengitysteiden epiteelistä, ja siksi ne ovat ensisijaisia soluviljelmiä hengitystieinfektioiden analysoimiseksi [21] [22] [23] [24] . Patogeenisille streptokokkeille on ominaista, että ne vapauttavat kolesterolista riippuvaisia huokosia muodostavia sytolysiinejä (CDC). Streptococcus pneumoniae -bakteerin CDC, pneumolysiini, aiheuttaa sytotoksisia vaikutuksia ja makrofagien ja hermosolujen apoptoosia 25 . Lisäksi se voi edistää bakteerien tarttumista ja invaasiota 26, 27 . S. suis -bakteerin CDC:llä, suilysiinillä, on merkitystä tämän bakteerin aiheuttaman invasiivisen taudin patogeneesissä 28, 29 . Se vastaa sytotoksisista vaikutuksista ja edistää S. suis -bakteerin tarttumista [30] [31] [32] [33] [34] . Suilysiinin roolista hengitysteiden epiteelin infektiossa tiedetään kuitenkin vain vähän. Streptokokki-invaasiota käsitteleviä tutkimuksia on tehty pääasiassa kuolemattomilla solulinjoilla 31,35,36 . Olemme äskettäin käyttäneet tarkkuusleikattuja keuhkoviipaleita analysoidaksemme S. suis -bakteerin tarttumista erilaistuneisiin sian hengitysteiden epiteelisoluihin 37 . Sen selvittämiseksi tarkemmin, miten S. suis tunkeutuu hengitysteihin, tässä tutkimuksessa käytettiin ilma-neste-rajapinnan (ALI) viljelmiä. Ihmisen hengitysteiden epiteelisolujen ALI-viljelmät on vakiintunut virusinfektioiden analysointiin. Sian ALI-viljelmiä on käytetty vasta äskettäin influenssavirusten ja adenovirusten aiheuttamiin infektioihin 23, 38 . Ihmisen vastaaviin soluihin verrattuna jälkimmäisten solujen etuna on, että solujen lähde on hyvin määritelty ja toistettavissa eläinten iän ja geneettisen taustan osalta. Tässä osoitamme, että S. suis -bakteerin infektio erilaistuneisiin hengitysteiden epiteelisoluihin ALI-olosuhteissa johtaa suilysiinivälitteisiin vaikutuksiin, kuten tarttumiseen, sytotoksisuuteen, invaasioon ja apoptoosiin. On silmiinpistävää, että jotkin vaikutuksista ovat hyvin tehokkaita verrattuna perinteisillä viljelyjärjestelmillä tehdyissä tutkimuksissa raportoituihin vaikutuksiin.

**Tulos**

Tehokas suilysiinivälitteinen invaasio ja apoptoosi sian hengitysteiden epiteelisoluissa streptokokki-infektion jälkeen ilman ja nesteen rajapintaolosuhteissa OPEN

**Esimerkki 1.4080**

Vaatimus alipaineistuksesta eristämisestä on ollut hyväksytty osa lastenhoitoa, jotta potilaita ja henkilökuntaa voidaan suojella erittäin tarttuvilta hengitystieinfektioiden aiheuttajilta. Ilmaeristystä koskevat kyselyt jaettiin 43 yhdysvaltalaisen lastensairaalan lasten päivystysosastolle, ja niihin saatiin 26 vastausta. Keskiarvona oli viisi eristyshuonetta, joista neljässä oli alipaineistus ja 61 prosentissa ei ollut esihuonetta. Valmiudet hoitaa lapsipotilaita, jotka ovat saaneet tartunnan erittäin patogeenisesta ilmateitse tarttuvasta organismista epidemian aikana, ovat rajalliset.

**Tulos**

Ilman kautta tarttuvien taudinaiheuttajien eristysvalmiudet yhdysvaltalaisten lastensairaaloiden päivystysosastoilla

**Esimerkki 1.4081**

Taustaa: Akuutin alempien hengitysteiden infektion (ALRI) vakavuuteen lapsilla vaikuttavia mekanismeja ei ole selvitetty. Tarkoituksenamme oli arvioida tulehdusmerkkien ja hengitystievirusten merkitystä ALRI:n vakavuuteen. Menetelmät: Interleukiini(IL)-33:n, liukoisen tumorigeenisuuden tukahduttamisen (sST)2:n, IL-1ß:n, tuumorinekroositekijä α:n, IL-4:n, IL-6:n ja IL-8:n pitoisuuksia ja hengitystievirustyyppejä arvioitiin lapsilla ensimmäisenä ja viidentenä päivänä sairaalahoitoon tulon jälkeen. Taudin vaikeusaste määriteltiin mekaanisen ventilaation tarpeena. Tulokset: Mukaan otettiin 79 alle 5-vuotiasta lasta; 33(41,8 %) sai mekaanista hengityskonetta. Virustyypin, viruskuorman tai rinnakkaislöydösten ja taudin vaikeusasteen välillä ei havaittu yhteyttä. IL-33:n ja sST2:n havaitseminen nenänielun aspiraateissa (NPA) sairaalaan tullessa oli yhteydessä suurempaan riskiin joutua mekaaniseen ventilaatioon (RR = 2,89 ja RR = 4,57). IL-6- ja IL-8-pitoisuudet olivat korkeammat päivänä 5 koneellisesti hengitettävillä lapsilla. IL-6:n NPA-pitoisuudet pienenivät päivästä 1 päivään 5 lapsilla, jotka eivät saaneet mekaanista ventilaatiota. SST2 NPA-pitoisuuksien nousu päivästä 1 päivään 5 oli yhteydessä pidempään sairaalassaoloaikaan (p < 0,01). Päätelmät: IL-33/ST2-akselin pahentunut paikallinen aktivoituminen ja ajan mittaan pysyvästi korkeat sST2-pitoisuudet liittyivät lasten virusperäisen ALRI:n vakavuuteen.

**Tulos**

IL-33 ja ST2 taudin vaikeusasteen ennustajina lapsilla, joilla on virusperäinen akuutti alempien hengitysteiden infektio.

**Esimerkki 1.4082**

Viruspatogeenien evoluutiota muokkaavat voimakkaat valikoivat voimat, jotka kohdistuvat uusiin isäntiin siirtymiseen, isännän immuunivasteiden ja viruslääkkeiden kohtaamiseen sekä lukuisiin muihin prosesseihin. Vaikka adaptiivinen evoluutio on kiistatta voimakasta ja yleistä, se rajoittuu kuitenkin suurelta osin pieniin osiin informaatiota täynnä olevissa virusgenomeissa, ja suurin osa havaitusta vaihtelusta on käytännössä neutraalia. Neutraalin teorian ennusteet ja seuraukset ovat osoittautuneet tässä yhteydessä erittäin hyödyllisiksi, ja niiden sovellukset ulottuvat isännän sisäisen populaatiorakenteen ymmärtämiseen, viruspatogeenien alkuperän ja leviämisen jäljittämiseen, evoluution dynamiikan ennustamiseen ja lääkeresistenssin syntymisen mallintamiseen. Korostamme neutraaliteorian vaikutusta monin eri tavoin, mikä on kiihtynyt korkean läpimenon ja korkean resoluution genomiikan aikakaudella.

**Tulos**

Neutraali teoria ja nopeasti kehittyvät viruspatogeenit

**Esimerkki 1.4083**

Meneillään oleva COVID-19-pandemia on levinnyt yli 200 maahan ja alueelle maailmanlaajuisesti. Koska SARS-CoV-2-diagnoosin tarve on suuri ja koska RNA-uuttopakkauksia on niukasti saatavilla, tutkimme, ovatko kaksi kaupallista RT-qPCR-pakkausta yhteensopivia SARS-CoV-2:n suoran osoittamisen kanssa nenänielun pyyhkäisynäytteistä. Osoitamme, että toinen testatuista sarjoista on täysin yhteensopiva suoran SARS-CoV-2-detektion kanssa, mikä viittaa siihen, että RNA:n uuttovaiheen pois jättämistä olisi harkittava SARS-CoV-2-diagnoosissa. Kaksi koronavirusta, SARS-CoV (vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus) ja MERS-CoV (Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus), aiheuttivat laajamittaisia vakavia hengitystieoireyhtymiä ihmisillä vuosina 2002 ja 2013 1, 2 . Äskettäinen keuhkokuumeen puhkeaminen Wuhanissa, Kiinassa, josta ilmoitettiin 12. joulukuuta 2019, johti uuden ihmisen koronaviruksen, 2019-nCoV:n (SARS-CoV-2), eristämiseen ja tunnistamiseen tämän uuden akuutin hengitystieoireyhtymän aiheuttajaksi 3 . Sen jälkeen SARS-CoV-2 ja koronavirustauti 19 (COVID-19) ovat levinneet yli 200 maahan ja alueelle maailmanlaajuisesti, ja ne ovat vaikuttaneet yli 600 000 ihmiseen (laboratoriovahvistetut tapaukset), joista noin 28 000 on kuollut COVID-19:ään 4 . WHO julisti COVID-19-taudinpurkauksen pandemiaksi 11. maaliskuuta 2020 5 . Kun otetaan huomioon SARS-CoV-2 -viruksen nopea leviäminen ja se, että merkittävä osa tartunnan saaneista henkilöistä pysyy oireettomana mutta levittää silti virusta 6 , nopea ja kattava diagnosointi yhdessä tartunnan saaneiden henkilöiden eristämisen kanssa on edelleen yksi tehokkaimmista keinoista välttää uusien COVID-19-tapausten leviäminen. WHO on tällä hetkellä hyväksynyt useita eri maiden RT-qPCR-protokollia SARS-CoV-2:n toteamiseksi 7 . Yksi tällaisten protokollien rajoittavista vaiheista on kuitenkin RNA:n uuttaminen kliinisistä näytteistä, mikä tehdään nykyisin käyttämällä rajoitettua määrää hyväksyttyjä RNA:n uuttosarjoja. Koska näiden sarjojen nykyinen kysyntä ylittää huomattavasti niiden tarjonnan, on tarpeen kehittää vaihtoehtoisia strategioita, joiden avulla virus voidaan havaita nopeasti. Tämä on entistäkin tärkeämpää keskituloisissa ja matalan tulotason maissa, joissa ei ole laajamittaista mahdollisuutta kittipohjaiseen diagnoosiin 8, 9 . Tässä mielessä äskettäin raportoitiin, että SARS-CoV-2:n havaitseminen RT-qPCR:llä sekanäytteestä onnistuu muilla kuin hyväksytyillä sarjoilla, mutta myös ilman RNA:n uuttoprosessia 10 . Tässä olemme laajentaneet näitä alustavia havaintoja käyttämällä RNA-uutosta sisältämätöntä SARS-CoV-2:n osoitusprotokollaa kahden COVID-19-diagnoosin saaneen henkilön nenänielun pyyhkäisynäytteistä käyttäen kahta kaupallisesti saatavilla olevaa ja laajalti käytettyä RT-qPCR-kittiä. Tietomme osoittavat, että RNA:n uutto voidaan jättää pois protokollasta ainakin yhdellä testatuista sarjoista, mikä mahdollistaa SARS-CoV-2:n nopean ja luotettavan osoittamisen suoraan nenänielun pyyhkäisynäytteistä.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n havaitseminen nenänielun pyyhkäisynäytteistä ilman RNA:n uuttamista.

**Esimerkki 1.4084**

Aikuisilla mehiläisillä on erikoistunut suolistomikrobisto, jonka monimutkaisuus on suhteellisen vähäinen. Vaikka yhteisön koostumuksessa on raportoitu 25 kausittaisia eroja, aiemmissa tutkimuksissa on 26 keskitytty pikemminkin koostumuksen muutoksiin kuin absoluuttisen bakteerikuorman eroihin. 27 Lisäksi tiedetään vain vähän talvella elävien mehiläisten suolistomikrobistosta, sillä mehiläiset elävät paljon pidempään kuin mehiläiset ravinnonhankintakauden aikana ja ne ovat kriittisiä pesäkkeen selviytymisen kannalta. Määritimme 29 mehiläisten suolistomikrobiston seitsemän keskeistä jäsentä yhdessä yhdestä mehiläisyhdyskunnasta kahden vuoden 30 aikana ja luonnehdimme yhteisön koostumusta 14 yhdyskunnassa kesän ja talven aikana. Aineistomme osoittaa, että bakteerien kokonaiskuormitus eroaa huomattavasti metsästysmehiläisten, hoitajien ja 32 talvimehiläisten välillä. Pitkään eläneillä talvimehiläisillä oli korkeimmat bakteerikuormitukset ja alhaisin 33 yhteisön α-diversiteetti, ja niille oli ominaista siirtyminen kohti korkeaa Bartonella- ja 34 Commensalibacter-pitoisuutta sekä opportunististen kolonisaattoreiden väheneminen. Käyttämällä gnotobioottisia mehiläiskokeita 35 osoitamme, että ruokavalio on merkittävä tekijä bakteerikuormituksessa havaittujen 36 erojen taustalla. Kaiken kaikkiaan tutkimuksemme paljastaa, että talvella mehiläisten suolistomikrobisto on 37 huomattavan erilainen kuin metsästäjien ja hoitajien. Kun otetaan huomioon talvimehiläisten 38 merkitys yhdyskunnan selviytymiselle, tulevassa työssä olisi keskityttävä suolistomikrobiston rooliin talvimehiläisten 39 terveydelle ja sairauksille. 40 41 . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi kirjoittaja/antaja. Se on saatavilla lisenssillä Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on . https://doi.org/10.1101/703512 doi: bioRxiv preprint 42 Eurooppalainen hunajamehiläinen, Apis mellifera, on tärkeä pölyttäjälaji luonnon 43 ekosysteemeille ja maataloustuotannolle [1]. Sen terveydentilaa uhkaavat lukuisat 44 tekijät, kuten elinympäristön häviäminen, torjunta-aineille altistuminen sekä suuri lois- ja patogeenikuormitus [2-45 4]. Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että aikuisten hunajamehiläisten suolistomikrobistolla on 46 kriittinen merkitys mehiläisten terveyden kannalta [5]. Mehiläismikrobisto muuntaa ravintoyhdisteitä [6, 7] ja 47 tuottaa suolistossa lyhytketjuisia rasvahappoja [8], parantaa isännän 48 sakkaroosireaktiokykyä [8] ja stimuloi immuunijärjestelmää [9, 10]. Lisäksi suolistomikrobiston 49 koostumuksen häiriintyminen antibioottihoidon, torjunta-aineille altistumisen tai ruokavalion 50 manipuloinnin seurauksena on yhdistetty lisääntyneeseen patogeenikuormitukseen, joka johtaa isännän kuolleisuuden lisääntymiseen [11-51 14]. 52 Mehiläisten suolistomikrobiston silmiinpistävä piirre on sen alhainen taksonominen monimutkaisuus. Työmehiläisten 53 yhteisöä hallitsee alle kymmenen fylotyyppiä (eli sellaisten 54 kantojen klusterit, joilla on ≥97 prosentin sekvenssi-identiteetti 16S rRNA -geenissä), jotka tyypillisesti muodostavat 55 > 95 prosenttia suoliston bakteerisoluista [5, 15-18]. Näitä fylotyyppejä on havaittu johdonmukaisesti 56 hunajamehiläisissä maantieteellisestä sijainnista, elämänvaiheesta tai vuodenajasta riippumatta [16, 19, 20], 57 ja ne hankitaan horisontaalisesti kontaktin kautta pesätovereiden ja pesän osien kanssa [21]. 58 Niihin kuuluu viisi ydinfylotyyppiä (Gilliamella, Snodgrassella, Lactobacillus Firm-4 ja 59 Firm-5 sekä Bifidobacterium), joita esiintyy tyypillisesti jokaisessa aikuisessa työmehiläisessä, sekä 60 joukko muita kuin ydinfylotyyppejä, kuten Frischella, Bartonella, Commensalibacter tai 61 Bombella, jotka ovat yleisiä eri mehiläisyhdyskunnissa, mutta joita ei välttämättä esiinny jokaisessa mehiläisessä [22]. On havaittu muitakin fylotyyppejä, kuten Lactobacillus kunkeii, Serratia Sivu 4 / 44 marcescens ja muut Enterobacteriaceae-heimon edustajat tai Apibacter, mutta niiden osuus mehiläisten suolistomikrobistosta on yleensä suhteellisen pieni [23]. 65 Vaikka monet näistä fylotyypeistä esiintyvät jatkuvasti aikuisissa työmehiläisissä, niiden 66 runsaus voi vaihdella mehiläisittäin, ja ne voivat vaikuttaa eri tavoin isännän fysiologiaan. 67 Erityisesti ravinteiden (esim. siitepölyn ja nektarin) tyypillä ja määrällä, joita on saatavilla 68 metsästyskauden aikana, voi olla syvällisiä vaikutuksia suolistomikrobiston koostumukseen, ja 69 se voi muuttaa sen metabolista aktiivisuutta [24]. Samoin erilaiset ruokailutottumukset tai työmehiläisten 70 eliniän vaihtelu kesällä ja talvella voivat vaikuttaa suolistomikrobiston koostumukseen. 71 Keväästä syksyyn nuoret työmehiläiset (hoitajat) pysyvät pesän sisällä huolehtimassa toukista ja ruokailevat ravinteikkaalla siitepölyllä, kun taas vanhemmat työmehiläiset ryhtyvät keräilijöiksi, jotka käyttävät 73 nektaria ja hunajaa energiankulutusta vaativien lentojensa polttoaineena [25]. Myöhään syksyllä vastikään syntyneistä 74 aikuisista työläismehiläisistä tulee talvimehiläisiä (joita kutsutaan myös nimellä "diutinus"), joilla on pidennetty 75 elinikä (~6 kuukautta) ja jotka varmistavat pesäkkeen selviytymisen kylmänä talvikautena, kun 76 pesästä puuttuu pesäpoikasia [26]. Nämä mehiläiset muodostavat tiiviin rykelmän lämmönsäätelyä varten 77 mehiläispesän sisällä, syövät tiukasti ravintovarastoja (siitepölyä, mehiläisleipää ja hunajaa) ja säilyttävät ulosteensa koko 78 talven [27], mikä todennäköisesti vaikuttaa niiden suolistomikrobiston ekologiaan. 79 Useissa tutkimuksissa on tarkasteltu suolistomikrobiston koostumusta eri työmehiläistyyppien 80 tai eri vuodenaikojen aikana, ja yleisenä päätelmänä on, että yhteisön 81 koostumus on suhteellisen vakaa [19, 28-31]. Aiemmat tutkimukset perustuivat kuitenkin enimmäkseen 82 yhteisön jäsenten suhteellisen runsauden vertaileviin analyyseihin, joissa käytettiin 16S rRNA-amplikonien 83 sekvensointia. Tällainen analyysi ei voi antaa tietoa taksonien 84 runsauden muutosten laajuudesta tai suuntaisuudesta, erityisesti jos mikrobien kuormitus vaihtelee huomattavasti 85 näytteiden välillä [32]. Itse asiassa mikrobiston kokonaisrunsauden muutos voisi jo itsessään olla 86 . yksittäisen mehiläispesän jokainen suolenäyte asetettiin pisaraan PBS:ää, pisteytettiin syylärin 132 fenotyypin mukaan [35] ja asetettiin helmihelmiputkeen, joka sisälsi ~150 mg lasihelmiä (0,75-133

**Tulos**

Suoliston mikrobiston rakenne vaihtelee hunaja

**Esimerkki 1.4085**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaja on tunnistettu uudeksi koronavirukseksi SARS-CoV. Muiden koronavirusten tavoin viruksen piikki (S)-glykoproteiini on vuorovaikutuksessa solureseptorin kanssa ja välittää kalvofuusion, joka mahdollistaa viruksen pääsyn alttiisiin kohdesoluihin. Näin ollen S-proteiinilla on tärkeä rooli viruksen infektiokierrossa, ja se on neutraloivien vasta-aineiden ensisijainen kohde. Aloittaaksemme sen biokemiallisten ja immunologisten ominaisuuksien ymmärtämisen ekspressoimme sekä proteiinin täyspitkän että ektodomeenin eri kädellisten soluissa. Tuloksemme osoittavat, että proteiinin elektroforeettinen liikkuvuus on noin 160 -170 kDa. Proteiini on glykosyloitunut runsaasti mannoosia sisältävillä ja/tai hybridi-oligosakkarideilla, joiden osuus proteiinin näennäisestä massasta on noin 30 kDa. S-proteiinin havaitseminen immunomäärityksillä oli vaikeaa, kun käytettiin ihmisen toipilasseerumia, mikä viittaa siihen, että proteiini ei ehkä aiheuta voimakasta humoraalista immuunivastetta virustartunnan saaneilla potilailla. Pystyimme pseudotypisoimaan hiiren leukemiaviruspartikkeleita S-proteiinilla ja tuottamaan SARS-pseudoviruksia. Pseudovirukset infektoivat Vero E6 -soluja pH:sta riippumattomalla tavalla, ja infektio voitiin spesifisesti estää toipilasseerumilla. S-proteiinia vastaan olevien vasta-aineiden alhaisen tason vuoksi neutraloiva aktiivisuus oli heikko, ja 50 prosentin neutralointitiitterit vaihtelivat välillä 1:15-1:25. Helpottaaksemme pseudovirusinfektoituneiden solujen, jotka värjäytyvät siniseksi X-Galilla, kvantifiointia kehitimme automatisoidun menettelyn ELISPOT-analysaattorin avulla. Tämän menettelyn korkean läpimenokyvyn ja SARS-pseudovirusten käytön turvallisuuden pitäisi mahdollistaa laajamittaiset analyysit SARS-CoV:n vasta-aineiden neutraloivista vasteista. D

**Tulos**

SARS-CoV:n turvallisen neutralointimäärityksen kehittäminen ja S-glykoproteiinin karakterisointi

**Esimerkki 1.4086**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on yksi tärkeimmistä sikojen taudinaiheuttajista, ja se toimii usein porttina muille virusperäisille tai bakteeriperäisille taudinaiheuttajille, joista Streptococcus suis on yksi yleisimmistä. PRRSV:n esi-infektio johtaa S. suis -infektion aiheuttaman taudin pahenemiseen. Hyvin harvoissa tutkimuksissa on arvioitu tämän suuremman alttiuden taustalla olevia immunologisia mekanismeja. Koska antigeenejä esittävillä soluilla on tärkeä rooli immuunivasteen käynnistymisessä, tutkittiin luuytimestä peräisin olevien dendriittisolujen (BMDC) ja monosyyttien in vitro -transkriptiovastetta PRRSV:n ja S. suis -bakteerin samanaikaisen infektion yhteydessä. BMDC-solujen havaittiin olevan monosyyttejä sallivampia PRRSV-infektiolle; PRRSV-infektoituneiden BMDC-solujen havaittiin heikentävän S. suis -bakteerin fagosytoosia, kun taas bakteerin solunsisäiseen eloonjäämiseen ei havaittu vaikutusta. Tämän jälkeen tehtiin transkriptioprofiilianalyysi, jossa keskityttiin pääasiassa tulehdusgeeneihin, S. suis -infektion jälkeen PRRSV:n esi-infektion kanssa ja ilman sitä. Vaikka PRRSV-esi-infektiolla ei ollut juurikaan vaikutusta monosyyttien vasteeseen S. suis -infektiolle, havaittiin useiden pro-inflammatoristen molekyylien merkittävää ilmentymistä PRRSV:llä esi-infektoiduissa BMDC:ssä myöhemmän S. suis -infektion jälkeen. Vaikka CCL4:n, CCL14:n, CCL20:n ja IL-15:n osalta voitiin havaita additiivinen vaikutus, IL-6:n, CCL5:n ja TNF-α:n osalta havaittiin selvä synergistinen ylössäätelyvaikutus samanaikaisen infektion jälkeen. Tämä DC:n lisääntynyt pro-inflammatorinen reaktio voisi olla osallisena PRRSV- ja S. suis -yhdysinfektion aikana havaitun taudin pahenemisen taustalla.

**Tulos**

PRRSV-infektoituneen sian dendriittisten solujen vasteen transkriptioanalyysi Streptococcus suis -infektiolle paljastaa tulehdukseen liittyvien geenien ilmentymisen säätelyn ylöspäin.

**Esimerkki 1.4087**

Fretit (Mustela putorius furo) saavat influenssatartunnan yhteydessä oireita, jotka muistuttavat ihmisten oireita, kuten aivastelua, ruumiinlämmön vaihtelua ja painonlaskua. Erittäin patogeeniset A-influenssakannat, kuten H5N1, voivat aiheuttaa vakavan sairauden tai kuoleman freteille. Frettien käyttöä influenssatartunnan mallina rajoittaa tällä hetkellä lajikohtaisten immunologisten reagenssien puute. Interferoni gamma (IFN-g) on avainasemassa synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin kehittymisessä ja Th1-tyypin immuunivasteiden säätelyssä. Tässä kuvataan fretin IFN-g:n täyspitkän cDNA:n kloonaus. Ennustetun aminohapposekvenssin ja muiden lajien aminohapposekvenssien monisekvenssikohdistus osoittaa, että ennustettu fretin proteiini on identtisimmillään mäyrän IFN-g:n kanssa. Kasvatimme kaksi hybridoomakloonia, jotka ilmentävät monoklonaalisia vasta-aineita rekombinantti fretin IFN-g:tä vastaan ja jotka pystyvät havaitsemaan mitogeenistimuloitujen frettien PBMC:stä peräisin olevan IFN-g-proteiinin immunoblotting-, ELISA- ja ELISPOT-testeillä. Frettispesifisiä vasta-aineita käyttävällä ELISA-testillä havaittiin kohonneita IFN-g-pitoisuuksia H3N2-influenssa A:n tartunnan saaneiden frettien seeruminäytteissä.

**Tulos**

Frettien IFN-c:n kloonaus, ilmentäminen ja immunomäärityksellä tapahtuva osoittaminen

**Esimerkki 1.4088**

Tarttuva gastroenteriitti (TGE) on aiheuttanut tuhoisia taloudellisia tappioita sikataloudelle maailmanlaajuisesti, vaikka virusinfektion patogeneesiin on keskitytty laajasti. TGEV:n porsaille aiheuttaman ripulin molekyylipatogeeninen mekanismi on tuntematon. Suoliston ripuli liittyy läheisesti Na + /H + -vaihtajaproteiinin NHE3 toimintaan ohutsuolen epiteelisolujen harjasrajakalvolla. Epidermisen kasvutekijän reseptori (EGFR) saattaa vaikuttaa NHE3:n ilmentymisen säätelyyn. Lisäksi EGFR voi edistää viruksen tunkeutumista isäntäsoluihin. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, säädelläänkö NHE3-aktiivisuutta muuttamalla EGFR:n ilmentymistä siten, että se vaikuttaa Na + -absorptioon TGEV-infektoituneissa suoliston epiteelisoluissa. TGEV-infektion mallina käytettiin sian suoliston epiteelisoluja. Tulokset osoittivat, että Na + -imeytyminen ja NHE3:n ilmentymistasot vähenivät TGEV-infektoituneissa soluissa. TGEV:n lisääntyminen IPEC-J2-soluissa voitiin estää EGFR-inhibiittorilla AG1478 ja knockdown-käsittelyllä, jolloin Na + -absorptio palautui TGEV-infektoituneissa soluissa ja NHE3:n aktiivisuus ja ilmentyminen lisääntyivät. Lisäksi osoitimme, että NHE3-aktiivisuutta säädellään EGFR/ERK-reitin kautta. Tärkeää on, että NHE3:n liikkuvuus TGEV-infektoituneiden solujen plasmakalvolla oli huomattavasti heikompi kuin normaaleissa soluissa, ja EGFR:n esto ja knockdown palauttivat tämän liikkuvuuden. Tutkimuksemme osoitti, että EGFR säätelee negatiivisesti NHE3-aktiivisuutta TGEV-infektoituneissa suoliston epiteelisoluissa.

**Tulos**

EGFR negatiivisena säätelevänä proteiinina säätelee NHE3:n aktiivisuutta ja liikkuvuutta IPEC-J2-solujen solukalvolla TGEV-infektiolla.

**Esimerkki 1.4089**

Lisääntyäkseen ja levitäkseen virusten on manipuloitava ja muutettava solukoneistoa omaksi hyödykseen. Olemme kiinnostuneita translaatiosta, joka on yksi geeniekspression keskeisistä vaiheista, ja viruksista, jotka ovat kehittäneet useita strategioita ribosomikompleksin kaappaamiseksi. Ihmisen immuunikatoviruksen tyyppi 1 on hyvä paradigma translaation hallinnan suuren monimuotoisuuden ymmärtämiseksi. Ribosomit käyttävätkin skannausta, vuotavaa skannausta, ribosomin sisäisiä sisäänmenokohtia ja adenosiinimetylaatiota splikoitujen ja splikoimattomien HIV-1-mRNA:iden kääntämiseen, ja jotkin niistä vaativat erityisiä solutekijöitä, kuten DDX3-heliksaasia, jotka välittävät mRNA:n vientiä ja kääntämistä. Lisäksi jotkin virus- ja soluproteiinit, kuten HIV-1 Tat -proteiini, säätelevät myös proteiinisynteesiä kohdistamalla proteiinikinaasi PKR:n, joka aktivoituaan pystyy fosforyloimaan eukaryoottisen translaation initiaatiotekijän eIF2α:n, mikä johtaa solun mRNA:iden translaation estämiseen. Lopuksi infektio muuttaa useiden soluproteiinien, myös initiaatiotekijöiden, eheyttä, mikä suoraan tai epäsuorasti säätelee translaatiotapahtumia. Tässä katsauksessa tarjoamme yleiskatsauksen nykytilanteesta, joka koskee sitä, miten HIV-1:n mRNA:t ovat vuorovaikutuksessa isäntäsolujen ympäristön kanssa viruksen proteiinien tuottamiseksi.

**Tulos**

Molekyylitieteiden katsaus keskittyy HIV-1 mRNA:iden translaation käynnistymiseen.

**Esimerkki 1.4090**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli validoida Impact of Event Scale-Revised (IES-R) -mittari nuorille, jotka olivat kokeneet Taiwanin taifuuni Morakotin aiheuttamat tulvat ja mutavyöryt. Mittarin sisäistä johdonmukaisuutta, konstruktion validiteettia ja kriteerien validiteettia tutkittiin. Pääkomponenttianalyysin ja sitä seuranneen vinon rotaation avulla saatiin kolmifaktorinen ratkaisu. Nämä tekijät nimettiin tunkeutumiseksi, ylivilkkaudeksi ja välttämiseksi; kaikki kolme tekijää yhdessä selittivät 58,1 prosenttia varianssista. Cronbachin kokonaisalfa 0.94 kuvastaa välineen hyvää sisäistä johdonmukaisuutta. Posttraumaattisen stressihäiriön diagnoosin osalta IES-R:n raja-arvo posttraumaattisen stressihäiriön diagnoosille oli 19 20:stä, ja sen herkkyys oli 85,7 % ja spesifisyys 84,1 %. Yhteenvetona voidaan todeta, että IES-R-mittaria voidaan käyttää luotettavana ja validina välineenä arvioitaessa luonnonkatastrofin, kuten tulvien ja mutavyöryjen, kokeneiden nuorten psykologista ahdistusta.

**Tulos**

Tapahtuman vaikutusten arviointiasteikon validointi - tarkistettu tulvia ja mutavyöryjä kokeneille nuorille.

**Esimerkki 1.4091**

Lentiviraalivektoreista (LV) on tullut erittäin tehokas levitysjärjestelmä, josta on tullut tehokas väline RNA-lääkkeiden, kuten lyhyen hiusneula-RNA:n (shRNA) ja houkutuslintujen, antiviraalisen tehon arvioimiseksi. Lisäksi viimeaikaiset kehittyneet järjestelmät mahdollistavat efektori-RNA:n kontrolloidun ilmentymisen tetrasykliiniin/doksisykliiniin (DOX) reagoivan repressorin (tTR-KRAB) samanaikaisen ilmentymisen avulla. Tätä järjestelmää käytettiin tässä arvioitaessa LV-koodattujen shRNA:iden antiviraalisia vaikutuksia, jotka kohdistuvat hepatiitti B -viruksen (HBV) pregenomisen RNA:n (HBV) kolmeen konservoituneeseen alueeseen, nimittäin viruspolymeraasin käänteistranskriptaasialuetta (RT-domeeniä) koodaavaan alueeseen (LV-HBV-shRNA1), ydinpromoottoriin (CP; LV-HBV-shRNA2) ja suoraan toistoon 1 (DR1; LV-HBV-shRNA3). Pelkästään LV-HBV-shRNA-vektoreiden transduktio stabiilisti HBV:tä ilmentävään HepG2.2.15-solulinjaan osoitti merkittävää vähenemistä erittyvän HBsAg:n ja HBeAg:n, solunsisäisen HBcAg:n sekä HBV:n RNA:n ja DNA:n replikaation välituotteiden määrässä kaikkien vektoreiden osalta, voimakkaimmin kuitenkin DR1:een kohdistuvan shRNA3:n osalta. Vastaavaa vektoria käytettiin sen vuoksi DOX-ohjatussa järjestelmässä. Huomattavaa on, että HBV:n replikaation voimakas häirintä havaittiin indusoivan DOX:n läsnä ollessa, kun taas sen puuttuessa antiviraalinen vaikutus hävisi olennaisesti; näin ollen shRNA:n vaimentava vaikutus ja näin ollen HBV:n replikaatio voitiin säätää tiukasti DOX:lla. Tämä äskettäin perustettu järjestelmä voi näin ollen tarjota arvokkaan alustan RNA-lääkkeiden HBV:n vastaisten lääkkeiden antiviraalisen tehon tutkimiseen säädellyllä tavalla, ja sitä voidaan jopa soveltaa in vivo. B-hepatiittivirus Á HepG2.2.15 solulinja Á Lentiviraalinen vektori Á RNAi Á Doksisykliini Lyhenteet CP Ydinpromoottori DOX Doksisykliini DR1 Suora toisto 1 EN2 Enhancer II -alue HAV Hepatiitti A -virus HBV Hepatiitti B -virus HBcAg Hepatiitin ydinantigeeni HBsAg Hepatiitti B -pinta-antigeeni HBsAg antigeeni HBeAg Hepatiitti B e -antigeeni HCC Hepatosellulaarinen karsinooma HCV Hepatiitti C -virus HIV Ihmisen immuunikatovirus HSV Herpes simplex -virus KRAB Krüppelin assosioitunut laatikko Elektroninen oheismateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

B-hepatiittiviruksen replikaation kontrolloitava estäminen DR1:een kohdistuvalla lyhyellä hiusneula-RNA:lla (shRNA), joka on ilmaistu DOX-indusoitavasta lentivirusvektorista.

**Esimerkki 1.4092**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaa uusi koronavirus (CoV), SARS-CoV. Aiemmissa tutkimuksissa osoitimme, että SARS-CoV:n piikki-(S)-glykoproteiiniin perustuva muunnettu rokote Ankaran rokotteesta (MVA-S) pystyi indusoimaan voimakkaan neutraloivan vasta-ainevasteen (Nab), jolla saattoi olla ratkaiseva merkitys kiinalaisten reesusapinoiden suojelemisessa patogeeniseltä virushaasteelta. Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, mikä on se Nab:n vähimmäistaso, joka tarvitaan steriilin immuniteetin saavuttamiseksi ihmisillä. Siksi on tärkeää tutkia tekniikoita, joilla Nab-vasteen taso voidaan maksimoida in vivo. Tässä tutkimuksessa arvioidaan erilaisia rokotusohjelmia, joissa käytetään DNA-S-, MVA-S- ja adenovirustyypin 5 (Ad5-S) rokotteiden yhdistelmiä. Osoitamme, että rokotetuissa hiirissä ja kaneissa heterologinen MVA-S-alku ja Ad5-S-lisäys saavat aikaan korkeimman ja pysyvimmän Nab-vasteen verrattuna muihin yhdistelmiin. Mielenkiintoista on, että Nab:n alkuperäinen taso prime-rokotteen jälkeen ei välttämättä ennusta sekundaarisen vasteen suuruutta tehostuksen jälkeen. Näin ollen tietomme tarjoavat lupaavan optimaalisen rokotusohjelman rokotteen kehittämiseksi ihmisillä SARS-CoV-infektiota vastaan.

**Tulos**

Heterologinen MVA-S prime Ad5-S -tehosterokotus indusoi korkean ja pysyvän neutraloivan vasta-ainevasteen SARS-koronavirusta vastaan.

**Esimerkki 1.4093**

Taudinpurkauksia hallinnoivilta tai niihin reagoivilta operatiivisilta sidosryhmiltä saatu palaute osoittaa, että heillä on usein liian kiire tarkastella kirjallisuutta tai hankkia asiaankuuluvaa taustatietoa, joka auttaisi heitä akuutissa reagoinnissa. Toisin kuin perinteinen analyyttinen taudinpurkauksen tutkimusraportti, Watching Briefs on tarkoitettu nopeaksi apuvälineeksi kansanterveystyölle tai muille kentällä toimiville ensivasteen toimijoille ajankohtaisissa, vakavissa tai ajankohtaisissa taudinpurkauksissa, ja se sisältää yhteenvedon asiaankuuluvista tiedoista, mukaan lukien taudinpurkauksen keskeiset piirteet, vertailun aiempiin taudinpurkauksiin ja kirjallisuuskatsauksen. Niitä voivat täydentää taudinpurkaukseen reagoivat tahot tai kaikki, jotka ovat kiinnostuneita taudinpurkauksesta tai seuraavat sitä käyttäen julkisia tai avoimen lähteen tietoja, kuten uutisraportteja.

**Tulos**

Tarkkailutiedot Otsikko Wuhanin uusi koronavirus 2019nCoV

**Esimerkki 1.4094**

Tässä asiakirjassa analysoidaan tietoja Kiinan Shanxin provinssin SARS-epidemiasta, johon osallistui yhteensä 354 SARS-CoV-tartunnan saanutta henkilöä helmikuun lopun ja toukokuun lopun 2003 välisenä aikana. Bayesin päättelyn avulla olemme arvioineet kriittisiä epidemiologisia tekijöitä. Arvioitu keskimääräinen itämisaika oli 5,3 päivää (95 prosentin CI 4,2-6,8 päivää), keskimääräinen aika sairaalahoitoon oli 3,5 päivää (95 prosentin CI 2,8-3,6 päivää), keskimääräinen aika oireiden ilmaantumisesta toipumiseen oli 26 päivää (95 prosentin CI 25-27 päivää) ja keskimääräinen aika oireiden ilmaantumisesta kuolemaan oli 21 päivää (95 prosentin CI 16-26 päivää). Lisääntymissuhteen arvioitiin olevan 4,8 (95 prosentin CI 2,2-8,8) epidemian alkuvaiheessa (helmi- ja maaliskuussa 2003), ja se laski 0,75:een (95 prosentin CI 0,65-0,85) epidemian loppuvaiheessa (huhti- ja toukokuussa 2003). Sairaalassa ja yhteisössä oireilevien SARS-tapausten tarttuvuus arvioitiin. Yhteisön SARS-tapaukset aiheuttivat tartuntoja muille arviolta 0,4 tartunnan saanutta kohti päivässä epidemian alkuvaiheessa, mikä väheni 0,2:een epidemian myöhemmässä vaiheessa. Sairaalapotilaiden päivittäinen tarttuvuus oli epidemian alkuvaiheessa noin 0,15, mutta laski 0,0006:een epidemian myöhemmässä vaiheessa. Huolimatta sairaalahoidossa olevien potilaiden alhaisemmasta päivittäisestä tartuntamäärästä, sairaalahoidon pitkä kesto johti sairaaloiden sisällä suurempaan tartuntojen määrään kuin yhteisössä epidemian alkuvaiheessa, kuten tässä tutkimuksessa arvioitiin. Tässä tutkimuksessa selvitettiin yksilöllisen infektiivisyyden profiilia \* Vastaava osoite: Australian Mathematical Sciences Institute,

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän epidemian bayesiläinen mallintaminen

**Esimerkki 1.4095**

Kiinalaisen lääkemateriaalin (CMM) nykyisestä laadunvalvontamallista puuttuu sopivia menetelmiä ja indikaattoreita niiden turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi tehokkaasti, mikä haittaa CMM:n sujuvaa kehitystä. Tässä katsauksessa esitettiin yhteenveto CMM:n nykyisen laadunvalvontamallin keskeisistä ongelmista, jotka liittyvät pääasiassa ainesosien sisällön määritykseen, ja esiteltiin biologisten tuotteiden laadunvalvonnasta saatuja esimerkkejä. Tarkoituksena on ottaa käyttöön sopiva väline CMM:n laadunvalvontaan, ja biopotenssimääritystä ja sen toteutettavuutta CMM:n laadunvalvontamallissa analysoitiin ja vahvistettiin asiaa koskevilla tutkimuksilla, joissa on vuosien kokemus käytännön toiminnasta. Viimeisten 10 vuoden aikana CMM:n laadunvalvonnassa käytettyjen biopotenssimääritysten perusteella ehdotamme, että biopotenssimääritysten tulisi olla kiinteä osa CMM:n laadunvalvontamallia, sillä näillä määrityksillä voidaan saada aikaan kliiniseen turvallisuuteen ja tehoon liittyviä laadunvalvontaindikaattoreita, jotka täydentävät CMM:n nykyistä laadunvalvontajärjestelmää.

**Tulos**

Kiinalaisten kasviperäisten lääkkeiden (CHM) katsaus Biopotenssimääritykset: integroitu sovellus kiinalaisen Materia Medican laadunvalvontaan

**Esimerkki 1.4096**

SARS-CoV:n piikkiglykoproteiini (S) on suojaavan immuunivasteen pääkohde ihmisillä ja SARSin eläinmalleissa. Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että S:n tehokas ilmentyminen villityyppisestä spike-geenistä viljellyissä soluissa edellytti sellaisten parannettujen plasmidivektoreiden käyttöä, jotka sisältävät luovuttaja- ja hyväksymiskohtia sekä heterologisia viruksen RNA:n vientielementtejä, kuten Mazon-Pfizer-apinaviruksen CTE:tä tai Woodchuck-hepatiittiviruksen PRE:tä (WPRE). Sekä splices-kohtien että WPRE:n läsnäolo paransi huomattavasti S-pohjaisten DNA-rokotteiden immunogeenisuutta SARSia vastaan. Kun hiiriä immunisoitiin pienillä annoksilla (2 μg) alastonta DNA:ta, vain intronia ja WPRE:tä sisältävät vektorit pystyivät indusoimaan neutraloivia anti-S-vasta-aineita ja antamaan suojan SARS-CoV:n aiheuttamaa haastetta vastaan. Havaintomme ovat todennäköisesti hyödyllisiä sellaisten plasmidi- ja virusvektorien rakentamisessa, jotka on suunniteltu sytoplasmisista RNA-viruksista peräisin olevien intronittomien geenien optimaaliseen ilmentymiseen.

**Tulos**

Heterologiset viruksen RNA:n vientielementit parantavat vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen piikkiproteiinin ilmentymistä ja DNA-rokotteiden suojatehoa SARSia vastaan.

**Esimerkki 1.4097**

Aiemmista tutkimuksista poiketen, joissa keskitytään toimialan johtavan aseman yksisuuntaiseen vaikutukseen, tässä tutkimuksessa tarkastellaan toimialan tuottojen ja osakemarkkinoiden tuottojen välistä kaksisuuntaista dynaamista kausaalisuhdetta ottamalla huomioon useita rakenteellisia katkoksia kymmenessä tärkeässä Itä- ja Etelä-Aasian maassa. Tuloksemme osoittavat, että rahoitus- ja kuluttajapalvelualan tuotoilla on merkittävä voima selittää markkinatuottojen liikkeitä. Sovellamme lisäksi logit-regressioita tutkiaksemme johtavien hypoteesien määrääviä tekijöitä ja havaitsemme, että valuuttakurssi ja korkotaso ovat tärkeitä selittäjiä toimialan ja markkinoiden väliselle yhteydelle. Kehittyneillä markkinoilla toimialalla ja markkinoilla on takaisinkytkentäsuhde, mutta tiukasti valvotussa taloudessa osakemarkkinoiden vaikutus on hallitseva.

**Tulos**

Toimialan tuottojen ja osakemarkkinoiden tuottojen dynaamiset suhteet

**Esimerkki 1.4098**

Tavoite: Suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) kapsidiproteiinigeenejä sekä täyspitkiä 2B-, 3B- ja 3C-proteiineja ilmentävän rekombinantti-ihmisen adenoviruksen tyypin 5 tuottaminen ja sen karakterisointi. : FMD-viruksen RNA:n eristäminen, cDNA:n synteesi ja polymeraasiketjureaktio suoritettiin ilmentymiskasettien syntetisoimiseksi (p1-2AB3BC wt ja P1-2AB3BC m ), minkä jälkeen kasetit kloonattiin pShuttle-CMV-vektoriin. Kemiallisesti pätevät BJ5183-AD-1-solut transformoitiin rekombinantilla pShuttle-CMV:llä rekombinanttien adenovirusplasmidien tuottamiseksi. HEK-293-solut transfektoitiin rekombinanttisilla adenovirusplasmideilla rekombinanttisten adenovirusten tuottamiseksi (hAd5/P1-2AB3BC wt ja hAd5/P1-2AB3BC m ). Kohdeproteiinien ilmentyminen analysoitiin sandwich-ELISA:lla ja epäsuoralla immunofluoresenssimäärityksellä. Rekombinantit adenovirukset puhdistettiin ja konsentroitiin CsCl-tiheysgradienttiultrasentrifugoinnilla. Rekombinanttien adenovirusten kasvukinetiikkaa ja termostabiilisuutta verrattiin ei-rekombinanttien replikaatiovirusten (dAd5) kasvukinetiikkaan ja termostabiilisuuteen. FMDV O/IND/R2/75:n kapsidiproteiinigeenejä sisältävät rekombinantti-adenovirukset tuotettiin ja monistettiin HEK-293-soluissa. Rekombinanttisten adenovirusten titteri oli noin 10 8, 10 9,5 ja 10 11 TCID 50 /ml supernatantti-mediassa, solulysaatissa ja CsCl-puhdistetussa valmisteessa. FMDV:n kapsidiproteiinin ilmentyminen oli havaittavissa sandwich-ELISA:lla, ja se vahvistettiin immunofluoresenssimäärityksellä. Rekombinanttien adenovirusten kasvukinetiikassa ei havaittu merkittävää eroa dAd5:n kasvukinetiikkaan verrattuna. Virustitterit laskivat jopa 10-kertaisiksi 4 °C:ssa ja 21-kertaisiksi 37 °C:ssa 60 tunnin inkubaation aikana, ja ne todettiin tilastollisesti merkitseviksi (p<0,01). FMDV O/IND/R2/75:n kapsidiproteiineja ilmentävät rekombinantti-adenovirukset rakennettiin ja tuotettiin korkeilla tittereillä. Kohdeproteiinien in vitro -ekspressio adenovirusvektorijärjestelmässä havaittiin sandwich-ELISA- ja immunofluoresenssimäärityksellä.

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautiviruksen kapsidiproteiineja ilmentävän rekombinantti-ihmisen adenovirus tyyppi 5:n rakentaminen ja karakterisointi Intian rokotekannasta O/IND/R2/75.

**Esimerkki 1.4099**

Tarkastelemme kolmivaiheista peliä, jossa julkinen yritys ja yksityinen yritys valitsevat T&K-toiminnan, sijainnin ja hinnan olettaen, että T&K-toiminnan heijastusvaikutukset riippuvat niiden sijainnista. Osoitamme, että tasapainotilanteessa se, harjoittaako julkinen yritys aggressiivisemmin innovaatiotoimintaa kuin yksityinen yritys, riippuu heijastusvaikutusten asteesta. Lisäksi yritysten tasapainopaikat eivät ole maksimaalisesti eivätkä minimaalisesti eriytyneitä. Lopuksi yksityistäminen voi vähentää sosiaalista hyvinvointia, koska se voi johtaa tehottomaan sijoittumiseen ja riittämättömiin T&K-investointeihin. Tämä viittaa siihen, että sekamuotoinen duopoli voi olla yhteiskunnallisesti parempi kuin yksityinen duopoli, jos T&K-lisävaikutukset ovat endogeenisia. JEL-luokitus O30 - H42 - L13 - R32.

**Tulos**

Endogeeninen T&K-lisäys ja sijaintipaikan valinta sekoitetussa oligopolissa

**Esimerkki 1.4100**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS), jonka aiheuttaja on uusi SARS-CoV-koronavirus, aiheutti pelkoa, kun se ilmaantui vuonna 2003 Kiinaan ja levisi myöhemmin nopeasti muihin maihin ympäri maailmaa. Vaikka se on sittemmin hävinnyt, sen aiheuttama uhka ihmisten terveydelle on edelleen olemassa. Siksi SARSin ehkäisyä ja hoitoa koskevat tutkimukset ovat tärkeitä tämän ja muiden tartuntatautiepidemioiden hallitsemiseksi. Lupaavin äskettäin kehitetty tekniikka SARSiin puuttumiseksi voi olla RNA-interferenssi, joka on solujen sisäinen prosessi, jossa geenien ilmentymistä estetään sekvenssispesifisten kaksisäikeisten RNA:iden välityksellä. Lukuisissa tutkimuksissa on raportoitu RNA-interferenssin terapeuttisesta potentiaalista useiden ihmisten sairauksien hoidossa syövästä HIV:n ja hepatiitin kaltaisiin tartuntatauteihin. Tähän mennessä useimmat tutkimukset SARS-CoV:n replikaation estämisestä pienten häiritsevien RNA:iden (siRNA) avulla on tehty solulinjoilla in vitro. Eräässä tutkimuksessa, jossa siRNA:ta käytettiin SARS-CoV-infektion estämiseen reesusmakakeilla, osoitettiin, että siRNA:t olivat tehokkaita sekä ennaltaehkäisevästi että terapeuttisesti ilman haittavaikutuksia eläimissä. SiRNA:n in vivo -käyttöön SARSin ehkäisyssä ja hoidossa liittyy vielä haasteita, kuten siRNA:iden spesifisyys ja levityksen tehokkuus. Kun siRNA:n suunnittelua ja levitysmenetelmiä parannetaan, RNA-interferenssistä voi kuitenkin tulla toinen merkittävä ase SARS-CoV:n kaltaisten virusten aiheuttamien vaarallisten infektioiden torjunnassa.

**Tulos**

Pienten häiritsevien RNA:iden terapeuttinen ja ennaltaehkäisevä potentiaali vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää vastaan Tähänastinen edistyminen

**Esimerkki 1.4101**

XendoU on ensimmäinen korkeammissa eukaryooteissa kuvattu endoribonukleaasi, joka osallistuu intron-koodattujen pienten nukleaaristen RNA:iden endonukleolyyttiseen prosessointiin. Se on konservoitunut eukaryoottien keskuudessa, ja sen virushomologi on välttämätön SARSin replikaatiossa ja transkription kannalta. Raportoidaan rekombinantti-XendoU:n laajamittaisesta puhdistuksesta ja kiteyttämisestä. Rekombinanttientsyymin taipumus aggregoitua voitiin kumota lisäämällä kelatoivia aineita (EDTA, imidatsoli): aggregaatio on mahdollinen haitta, kun puhdistetaan ja kiteytetään His-merkittyjä proteiineja, joita käytetään laajalti erityisesti korkean läpimenon rakennetutkimuksissa. Puhdistettu monodispersi XendoU kiteytyi kahteen eri avaruusryhmään: trigonaaliseen P3 1 21:een, joka diffraktioitui matalalla resoluutiolla, ja monokliiniseen C2:een, joka diffraktioitui korkeammalla resoluutiolla.

**Tulos**

Rakennebiologiaa ja kiteytystä koskevat tiedonannot Endoribonukleaasi XendoU:n laajamittainen puhdistus ja kiteytys: ongelmanratkaisu His-merkittyjen proteiinien kanssa.

**Esimerkki 1.4102**

1. Tietojen keruu. Epidemiologiset tiedot kerättiin useista verkkolähteistä. Jos pystyimme löytämään raportteja, joissa lueteltiin vahvistettujen ja epäiltyjen tapausten lukumäärät, käytimme näitä tietoja. Jos epidemiologinen käyrä oli saatavilla verkossa graafina, kuten CDC:ltä (Centers for Disease Control and Prevention) ja Eurosurveillance-sivustoilta saadut tiedot, arvioimme lukumäärät graafista ja sovitimme arvioidun tiedon piirroksen verkkolähteeseen. Tämä voidaan tehdä kätevästi Excelissä piirtämällä arvioidut luvut läpinäkyvällä taustalla olevaan kuvaajaan ja asettamalla tuloksena oleva kuvaaja verkon epidemiologisen käyrän kopion päälle. Käyttämämme tiedot ovat saatavilla verkossa osoitteessa github.com/ JocelineLega/EpiGro. - PAHO:n maissa ja alueilla vuosina 2014-15 puhjenneen chikungunya-epidemian tiedot poimittiin PAHO:n verkkosivustolla julkaistuista viikkoraporteista (1) 71 viikon ajalta 3. tammikuuta 2014-8. toukokuuta 2015. Vahvistetut (kotoperäiset + tuodut) ja epäillyt tapaukset sisältyvät tähän analyysiin. Kaikki maat eivät toimittaneet viikoittaisia tarkistuksia raportoitujen tapausten kokonaismäärästä, mikä johti siihen, että peräkkäisten tietopisteiden ryhmät olivat samanarvoisia. Taudinpurkauksen kasvuvauhdin laskennassa käytämme yhden viikon aikayksikköä. Emme kompensoi sitä, että vuoden 2014 53. viikolla on vain neljä päivää; koska tiedot tasoitetaan ensin ja sitten interpoloidaan, tällainen vaihtelu johtaa siihen, että hetkellinen kasvuvauhti muuttuu ilmoitettujen tapausten määrän vaihteluista johtuvan epävarmuuden suuruuteen verrattavalla tavalla ja on näin ollen häviävän pieni. Excel-tiedostot, jotka sisältävät nämä tiedot, toimitetaan Dominikaanisen tasavallan (CHIK Dom Rep.xlsx), Guadeloupen (CHIK Guadeloupe.xlsx) ja Dominican (CHIK Dominica.xlsx) osalta.

**Tulos**

TIETOON PERUSTUVA TAUDINPURKAUSTEN ENNUSTAMINEN YKSINKERTAISELLA EPÄLINEAARISELLA KASVUMALLILLA TEKNISET LIITTEET

**Esimerkki 1.4103**

Tarkastelemme käyttäytymismuutosmalleja (BCM-malleja) tartuntatautien leviämisestä ihmisissä. Cochrane-yhteistyön ohjeiden ja PRISMA-lausunnon mukaisesti systemaattisen haun ja valinnan tuloksena saatiin 178 artikkelia, jotka kattoivat vuodet 2010-2015. Havaitsemme, että julkaistujen BCM-mallien määrä on lisääntymässä, ja ne liittyvät usein (uudelleen)esiintymistapahtumiin, ja ehdotamme luokittelua erottelemalla, miten tiedot muuttuvat ennaltaehkäiseviksi toimiksi. Käyttäytymistä kuvataan yleensä ottamalla tieto käyttöön dynaamisena parametrina (76/178) tai ottamalla käyttöön taloudellinen tavoitefunktio, joko jäljittelyn kanssa (26/178) tai ilman (37/178). Myös lähestymistavat, joissa käytetään informaatiokynnyksiä (29/178) ja eksogeenista käyttäytymisen muodostumista (16/178), ovat suosittuja. Luokittelemme edelleen taudin, ehkäisytoimenpiteen, leviämismallin (81/178 populaatio-, 6/178 metapopulaatio- ja 91/178 yksilötason mallia) ja tavan mukaan, jolla ehkäisy vaikuttaa leviämiseen. Korostamme, että vain 15 prosenttia tutkimuksista (15 %) käyttää todellisia tietoja parametrointiin tai validointiin, ja toteamme, että BCM-malleissa käytetään yhä useammin sosiaalisen median tietoja ja että niissä käytetään yleensä useita tietolähteitä (16/178), useita tietotyyppejä (17/178) tai molempia (9/178). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että yksilötason malleja käytetään yhä useammin ja ne ovat hyödyllisiä käyttäytymisen muutosten mallintamisessa. Viimeaikaisesta kehityksestä huolimatta olemme edelleen huolissamme siitä, että useimmat mallit ovat puhtaasti teoreettisia ja että niistä puuttuvat edustavat tiedot ja validointiprosessi.

**Tulos**

Tartuntatautien leviämistä koskevat käyttäytymismuutosmallit: systemaattinen katsaus (2010-2015).

**Esimerkki 1.4104**

Ebolavirus, joka kuuluu Filoviridae-heimoon kuuluviin negatiivisen sensorisen RNA:n viruksiin, aiheuttaa vakavaa verenvuotokuumeilua, joka johtaa jopa 90 prosentin kuolleisuuteen. Ebolaviruksen matriisiproteiini VP40 osallistuu viruksen kokoonpanoon ja budding-prosessiin. VP40:n RNA:ta sitovaa taskua pidetään lääkkeen kohdepaikkana rakennepohjaista lääkesuunnittelua varten. VP40:tä vastaan sopivien inhibiittoreiden löytämiseksi käytettiin virtuaalista korkean läpivirtauksen seulontaa ja molekyylidockaustutkimuksia. Kymmenen yhdistettä, jotka osoittivat hyvää liukupistemäärää ja liukuenergiaa sekä vuorovaikutusta spesifisten aminohappojäämien kanssa, listattiin lyhyesti lääkejohdannaisiksi. Nämä pienimolekyyliset inhibiittorit voisivat olla voimakkaita VP40-matriisiproteiinin estäjiä estämällä viruksen kokoonpanon ja budding-prosessin. ISSN 0973-2063 (online) 0973-8894 (print) Bioinformation 9(6): 286-292 (2013) 287 © 2013 Biomedical Informatics replication [23]. VP40:n C-terminaalista domeenia tarvitaan kalvoassosiaatioon [24, 25]. open access ISSN 0973-2063 (online) 0973-8894 (print) Bioinformation 9(6): 286-292 (2013) 289

**Tulos**

Hypoteesi Ebolaviruksen matriisiproteiinin vp40 virtuaalisen seulonnan ja telakointitutkimusten korkea läpimeno

**Esimerkki 1.4105**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) piikkigeenin (S) cDNA:n seitsemän fragmenttia sekä koko cDNA:n pituus kloonattiin ja ekspressoitiin bakulovirusvektoreissa. Porsaat immunisoitiin soluilla, jotka oli infektoitu rekombinanttiviruksilla. Kukin rekombinanteista indusoi TGEV-spesifisiä vasta-aineita, jotka havaittiin kiinteiden solujen entsyymi-immunomäärityksessä. S-proteiinin aminoterminaalinen puolikas, joka sisälsi kaikki neljä tärkeintä antigeenikohdetta (A, B, C ja D) ja jota koodasi S-geenin 2,2 kb:n fragmentti, indusoi virusneutralisoivia (VN) vasta-ainetittereitä, jotka olivat verrattavissa täydellisen S-proteiinin indusoimiin vasta-ainetittereihin. Rekombinanttiproteiinit, joista puuttui A:n antigeenikohta tai joiden deletio sisälsi oletetut reseptorin sitoutumiskohdat ja D:n antigeenikohdan, eivät kyenneet indusoimaan samanlaisia VN-vasta-ainetasoja kuin koko S-proteiini.

**Tulos**

Baculoviruksessa ilmaistun tarttuvan gastroenteriittiviruksen S-proteiinin immunogeenisuus

**Esimerkki 1.4106**

Taustaa: Se on yksi yleisimmistä ja vaikeimmin valvottavista siipikarjan taudeista. IBV on endeeminen todennäköisesti kaikissa maissa, joissa kanoja kasvatetaan. Sitä esiintyy kymmeninä serotyyppeinä/genotyyppeinä. Vain muutamat aminohappoerot rokotteen ja haasteellisten IBV-kantojen S1-proteiinissa voivat aiheuttaa heikon suojan. IBV:n trooppisuuteen kuuluvat hengitysteiden kudokset, ruuansulatuskanavan proventrikulaari ja umpisuolen nielurisat, munanjohtimet ja munuaiset. Tulokset: Massachusettsin (Mass) serotyyppiin läheisesti liittyvä tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskanta (IBV) eristettiin broilereista, jotka kärsivät vakavista munuais- ja hengitystievaivoista. Isolaatti tunnistettiin serologisesti Dot-ELISA-testillä ja karakterisoitiin edelleen RT-PCR:llä, minkä jälkeen se genotyypiteltiin S1-geenin sekvenssianalyysin avulla. Isolaatin S1-sekvenssin rinnastus 16 IBV-kannan kanssa osoitti suurta homologisuutta Mass-serotyyppiin liittyvien isolaattien kanssa. Kannan rokottaminen toisti taudin 1 päivän ikäisillä koekanoilla ja johti 20 prosentin kuolleisuuteen sekä vakaviin munuais- ja kohtalaisiin hengitysvaikeuksiin. Kokeellisesti tartunnan saaneilla kanoilla havaittiin merkittäviä histopatologisia muutoksia sekä munuaisissa että henkitorvessa. Suojaustutkimus, jossa käytettiin elävää heikennettyä H120-rokotetta, osoitti alhaisen suojausasteen huolimatta S1-sekvenssin suuresta homologiasta (97 %). Suojaukseen perustuvia kriteerejä olivat: viruksen uudelleenisolointiyritykset henkitorvesta, henkitorven ja munuaisten histopatologia sekä IBV-antigeenien osoittaminen immunofluoresenssivasta-ainetekniikalla munuaisleikkeistä. Päätelmät: IBV-rokotteen (rokotteiden) ristikkäissuojauskykyä äskettäin talteenotettuja kenttäisolaatteja vastaan olisi arvioitava säännöllisesti IBV:n optimaalisen torjunnan varmistamiseksi.

**Tulos**

Virology Journal S1-geenin sekvenssianalyysi Egyptissä esiintyvästä lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen nefropatogeenisestä kannasta.

**Esimerkki 1.4107**

Aiemmin kehitettyjä Asn-Gly-Arg (NGR) -peptidimodifioituja monitoimisia poly(etyleenimiini)-poly(etyleeniglykoli)-pohjaisia (PEI-PEG) nanohiukkasia (TPIC) on pidetty lupaavina kantajina DNA:n ja doksorubisiinin (DOX) samanaikaiseen levittämiseen. Jatkotutkimuksena tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida tarkemmin TPIC:n ja ihmisen napanuorasuonten endoteelisolujen (HUVEC) välistä vuorovaikutusta solun sisäänpääsymekanismin ymmärtämiseksi paremmin. Tässä tutkimuksessa suoritettiin kokeita, jotka liittyvät yhteislokalisaatioon, endosytoosin estäjiin ja internalisaatioon vaikuttaviin tekijöihin. Ilman mitään käsittelyä aminopeptidaasi N/CD13:n (APN/CD13) ja kaveoliini 1:n (CAV1) välillä ei ollut yhteislokalisaatiota. CD13:n ja CAV1:n välistä yhteislokalisaatiota havaittiin kuitenkin, kun soluja inkuboitiin anti-CD13-vasta-aineella tai TPIC:llä. Verrattuna vasta-ainekäsittelyyn TPIC nopeutti nopeutta ja lisäsi yhteislokalisaation astetta. TPIC tunkeutui HUVEC:iin paitsi yhdessä CD13:n myös yhdessä CAV1:n kanssa. Tämä internalisaatio ei kuitenkaan ollut riippuvainen CD13:n entsyymiaktiivisuudesta, vaan se voitiin estää metyyli-β-eyclodextfiinillä (MβCD), mikä osoittaa edelleen kaveolavälitteisen endosytoosin (CvME) osallisuuden. Tämä päätelmä varmistettiin myös endosytoosin estäjäkokeilla.

**Tulos**

Alustava tutkimus Asn-Gly-Arg (NGR) -modifioitujen monitoimisten nanohiukkasten ja verisuonten epiteelisolujen-NC-ND-lisenssin välisestä vuorovaikutuksesta (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.4108**

Multippeliskleroosi (MS) on keskushermoston (CNS) sairaus, jolle on ominaista krooninen neuroinflammaatio, demyelinaatio ja aksonivaurio. Aktivoituneiden lymfosyyttien ja myelooisten solujen infiltraation uskotaan olevan ensisijaisesti vastuussa valkean aineen vaurioista ja aksonopatiasta. Ajan myötä tämä neurologinen vaurio ilmenee kliinisesti heikentävinä motorisina ja kognitiivisina oireina. Nykyiset MS-taudin hoitomuodot keskittyvät oireiden lievittämiseen ja taudin etenemisen viivästyttämiseen vähentämällä neuroinflammaatiota. Pitkäaikaisia strategioita aksonien uudelleen myelinoimiseksi, suojaamiseksi tai uudistamiseksi ei kuitenkaan ole vielä löydetty, mikä on haaste MS-taudin etenevien muotojen hoidossa. Prekliiniset hiirimallit ja tekniikat, kuten immunohistokemia, virtaussytometria sekä genomi- ja proteomianalyysi, ovat edistäneet ymmärrystämme patologian erillisistä aikapisteistä taudin induktion jälkeen. Viime aikoina in vivo - ja in situ - kaksifotonimikroskopia (2P) on mahdollistanut jatkuvan reaaliaikaisen solukäyttäytymisen ja keskushermostossa neuropatologian aikana tapahtuvien rakenteellisten muutosten visualisoinnin. Tutkimus, jossa käytetään 2P-kuvantamista aksonopatian tutkimiseen neuroinflammatorisissa demyelinoivissa sairauksissa, on keskittynyt viiteen alueeseen: (1) aksonien morfologiset muutokset, (2) organellien kuljetus ja terveys, (3) suhde tulehdukseen, (4) hermosolujen eksitotoksisuus ja (5) regeneratiiviset hoidot. 2P-kuvantamista voidaan käyttää myös uusien terapeuttisten kohteiden tunnistamiseen tunnistamalla ja selvittämällä aksoniregeneraation ja remyelinaation dynaamisia solu- ja molekyylimekanismeja. Seuraavassa tarkastelemme välineitä, joiden avulla 2P:n avulla on voitu kuvata neuropatologioita, ja edistystä aksonien rappeutumisen ja korjautumisen ymmärtämisessä demyelinoivien sairauksien prekliinisissä malleissa. Lyhenteet: 2d2, MOG-peptidi 35-55 TCR-siirtogeeninen; APP, amyloidin esiasteproteiini; ATP, adenosiinitrifosfaatti; CerTN-L15, troponiini C:tä ilmentävä Ca 2+ -aistiva siirtogeeninen eläin; CFP, syaanin värinen fluoresoiva proteiini; EAE, kokeellinen autoimmuuni/allerginen enkefalomyeliitti; EB3, päätä sitova proteiini 3; FAD, fokaalinen aksonin rappeuma; FRET, Försterin resonanssinergian siirto; GECI, geneettisesti koodattu Ca 2+ -indikaattori; GFP, vihreä fluoresoiva proteiini; JHMV, hiiren hepatiittiviruksen John Howard Mueller -kanta; LFB, Luxol fast blue; MHC, päähistokompatibiliteettikompleksi; MOG, myeliini-oligodendrosyytti-glykoproteiini; MRI, magneettikuvaus; MRS, magneettispektroskopia; MS, multippeliskleroosi; NAWM, normaali valkea aine; NPC, neuraalinen esiastesolu; OT-2, ovalbumiinipeptidi 323-339 TCR-siirtogeenisesti sitova MHC-luokan II; PLP, proteolipidiproteiini (kypsien oligodendrosyyttien promoottori); RAG, rekombinaatiota aktivoiva geeni; RFP, punainen fluoresoiva proteiini; RNS, reaktiiviset typpilajit; ROS, reaktiiviset happilajit; SMI31, Sternbergerin monoklonaalinen inkorporoitunut monoklonaalinen vasta-aine 31; SMI32, Sternbergerin monoklonaalinen monoklonaalinen vasta-aine 32; TCR, T-solureseptori; Thy1, tymosyyttiantigeeni 1 (hermosolujen alaryhmän promoottori); TMEV, Theilerin hiiren enkefalomyeliittivirus; TN-XXL, troponiini C:tä ilmentävä Ca 2+ -aistiva siirtogeeninen eläin; XFP, X-fluoresoiva proteiini (mikä tahansa spektrinen GFP-variantti); YFP, keltainen fluoresoiva proteiini.

**Tulos**

189 artikla 1 Viittaus: Yandamuri SS ja Lane TE (2016) Imaging Axonal Degeneration and Repair in Preclinical Animal Models of Multiple Sclerosis (Aksonien rappeutumisen ja korjautumisen kuvantaminen multippeliskleroosin prekliinisissä eläinmalleissa).

**Esimerkki 1.4109**

Taustaa: IGRA-testi on tuberkuliinin ihotestiä spesifisempi tuberkuloosin (tuberkuloosi) ja muiden kuin tuberkuloottisten mykobakteerien (NTM) aiheuttamien tautien erottamisessa toisistaan. Tässä teimme retrospektiivisen tutkimuksen arvioidaksemme T-SPOT.TB:n suorituskykyä potilailla, joilla on NTM-tauti. Menetelmät: Maaliskuun 2013 ja marraskuun 2015 välisenä aikana otettiin mukaan yhteensä 58 potilasta, joilla oli NTM-sairauksia ja joille oli tehty T-SPOT.TB, joista 30:llä potilaalla oli varma NTM-sairaus ja 28:lla todennäköinen sairaus. Heidän kliinispatologiset ominaisuutensa tarkistettiin ja analysoitiin. Mykobakteeriviljelyt suoritettiin. Ensimmäisen linjan lääkeherkkyystestissä käytettiin epäsuoraa suhteellista menetelmää Löwenstein-Jensenin (L-J) väliaineella. T-SPOT.TB-testi tehtiin valmistajan ohjeiden mukaisesti. Tiedot ilmaistiin keskiarvona ± keskihajonta (jatkuvat muuttujat) sekä lukumäärinä ja prosentteina (kategoriset muuttujat). Suhteiden väliseen vertailuun käytettiin χ 2 -testiä. Tulokset: Keski-ikä oli 51,8 ± 16,1 vuotta (vaihteluväli 10-77 vuotta), ja 58,6 prosenttia (34/58) oli miehiä. 16,4 % (9/55) oli tuberkuloosi-PCR-positiivisia. 34 (58,6 %) isolaattia oli Mycobacterium intracellulare, kymmenen (17,2 %) Mycobacterium chelonae ja seitsemän (12,1 %) Mycobacterium fortuitum. Viidelläkymmenelläkahdella (89,7 %) potilaalla oli NTM-keuhkosairaus, viidellä (8,6 %) keuhkopussin sairaus ja yhdellä (1,7 %) lymfadeniitti. T-SPOT.TB:n kokonaispositiivisuus oli 53,4 % (31/58) koko ryhmässä (todennäköinen ja varma). Todennäköisten tapausten osalta T-SPOT.TB-määritys oli positiivinen 53,5 prosentissa (15/28); varmojen tapausten osalta 16 (53,3 %) 30 varmasta tapauksesta oli positiivinen. Positiivisuusprosentissa ei ollut tilastollista eroa (P < 0,01). Päätelmät: Tutkimuksessa osoitimme, että merkittävä osa NTM-taudeista oli T-SPOT.TB-positiivisia Kiinassa. Vaikka T-SPOT.TB on hyödyllinen diagnostinen menetelmä tuberkuloosin erottamiseksi NTM-taudeista, Kiinassa IGRA-määrityksellä on vain rajallinen arvo erottelussa. Lisäksi tarvitaan lisätutkimuksia tuberkuloositartunnan ja NTM-potilaiden hoidon välisen yhteyden selvittämiseksi.

**Tulos**

Interferoni-gamma-emissiomäärityksen suorituskyky ei-tuberkuloottisissa mykobakteerisairauksissa: retrospektiivinen tutkimus Kiinassa.

**Esimerkki 1.4110**

Yellow head -viruksen (YHV) aiheuttama virustauti on aiheuttanut suuria taloudellisia tappioita vesiviljelyalalla. YHV-taudin ehkäiseminen tai parantaminen ei ole vieläkään mahdollista, koska YHV-infektion perusmekanismeja ei tunneta. Tässä raportissa käytettiin endosytoosin estäjiä (klooripromatsiini (CPZ), amiloridi ja metyyli-β-syklodekstriini (MβCD)) YHV:n soluun pääsyn reitin tunnistamiseksi. Katkarapujen esikäsittely CPZ:llä mutta ei amiloridilla tai MβCD:llä ja sen jälkeinen YHV-haaste johti YHV:n pitoisuuksien merkittävään vähenemiseen, mikä viittaa siihen, että YHV tunkeutui katkarapujen soluihin klatriinivälitteisen endosytoosin kautta. Seuraavaksi kloonattiin ja karakterisoitiin klatriinilla päällystetyn vesikkelin pääkomponentti, Penaeus monodonin klatriinin raskas ketju (PmCHC). PmCHC:n täydellinen koodaussekvenssi on 5055 bp, joka koodaa 1684 aminohapon pituista oletettua proteiinia. PmCHC:n mRNA:n spesifinen vaimentaminen dsRNA-PmCHC:llä osoitti YHV:n replikaation estymistä 48 tunnin ajan YHV-injektion jälkeen sekä viivästytti katkarapujen kuolleisuutta. Nämä tulokset osoittivat, että PmCHC oli olennainen osa katkarapusolujen YHV-infektiota.

**Tulos**

Penaeus monodon -lajin onnistunut keltaisen pään virusinfektio edellyttää klatriinin raskasta ketjua.

**Esimerkki 1.4111**

Inhaloitavien kortikosteroidien (ICS) teho kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden (COPD) pahenemisvaiheiden vähentämisessä on rajallinen, ja ne lisäävät keuhkokuumeen riskiä tuntemattomien mekanismien vuoksi. Rhinovirukset aiheuttavat useimmat pahenemisvaiheet ja lisäävät alttiutta sekundaarisille bakteeri-infektioille. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että ICS-valmiste flutikasonipropionaatti (FP) heikentää synnynnäisiä ja hankittuja virusperäisiä immuunivasteita, mikä johtaa viivästyneeseen viruksen poistumiseen ja aiemmin tuntemattomiin haittavaikutuksiin, kuten liman lisääntymiseen, mikrobilääkkeiden heikentyneeseen eritykseen ja keuhkojen bakteerikuorman lisääntymiseen viruksen aiheuttamien pahenemisvaiheiden aikana. Eksogeeninen interferoni-β kumoaa nämä vaikutukset. Interferonin FP-suppressio voi tapahtua TLR3- ja RIG-I-virustunnistusreittien estämisen kautta. Tyypin I interferoni-α/β-reseptorin puutteellisilla hiirillä (IFNAR1 -/- ) on heikentynyt antimikrobinen peptidi- ja lisääntynyt mukiinivaste rinovirusinfektioon. Tässä tutkimuksessa tyypin I interferoni tunnistetaan antibakteerisen immuniteetin ja liman tuotannon keskeiseksi säätelijäksi. ICS:n aiheuttama interferonin suppressio viruksen aiheuttamien COPD:n pahenemisvaiheiden aikana todennäköisesti välittää keuhkokuumeen riskiä ja antaa aiheen olettaa, että inhaloitava interferoni-β-hoito voi suojata.

**Tulos**

Kortikosteroidien antiviraalisen immuniteetin tukahduttaminen lisää bakteerikuormitusta ja liman tuotantoa keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheissa.

**Esimerkki 1.4112**

Taustaa - Huuhteluvessojen tuottamiin "WC-pilveen" liittyviin aerosoleihin liittyviä mahdollisia riskejä tutkitaan jatkuvasti. Tässä katsauksessa tarkastellaan todistusaineistoa, joka koskee käymälävesien bioaerosolien muodostumista ja tartuntatautien leviämistä. Menetelmät - Vertaisarvioidusta tieteellisestä kirjallisuudesta etsittiin artikkeleita, jotka liittyivät aerosolien tuottamiseen WC:n huuhtelun aikana, sekä epidemiologisia tutkimuksia, joissa tarkasteltiin WC:n mahdollista roolia tartuntatautien puhkeamisessa. Tulokset-Tutkimukset osoittavat, että huuhtelun aikana voi syntyä huomattavia määriä mahdollisesti tarttuvia aerosoleja. Aerosolien muodostuminen voi jatkua useiden huuhtelujen ajan ja altistaa seuraavat WC:n käyttäjät. Osa aerosoleista kuivuu ja muuttuu pisaraytimiksi, jotka jäävät ajelehtimaan ilmavirtauksiin. Yksikään tutkimus ei kuitenkaan ole vielä selvästi osoittanut tai kumonnut käymälähöyryihin liittyvää taudin leviämistä, ja riskin merkitys on edelleen suurelta osin tuntematon. Johtopäätökset-Tutkimukset viittaavat siihen, että käymälähöyryillä voi olla osasyynä tartuntatautien leviämiseen. Lisätutkimukset useilla eri aloilla ovat perusteltuja, jotta voidaan arvioida käymälähöyryn aiheuttamia riskejä erityisesti terveydenhuoltolaitoksissa. Hengitettävien bioaerosolien, joita syntyy häiriintyneestä jätevedestä, ja tartuntatautien leviämisen välistä yhteyttä on ehdotettu jo yli 100 vuoden ajan. Kuitenkin vain vähän tutkimuksia on omistettu "käymälävesipilven" aiheuttamien mahdollisten riskien luonnehtimiselle Gerba et al. 10 kylvivät Escherichia coli -bakteeria sifoniseen painovoimakäymälään ja sijoittivat peräkkäin kolme settilevyrivistöä lattialle käymälän ympärille siten, että kukin sarja oli alttiina 2 Johnson et al.

**Tulos**

Nostetaan wc-pilven aerosolin kansi ylös: Kirjallisuuskatsaus ja ehdotuksia tulevaa tutkimusta varten

**Esimerkki 1.4113**

Lepakot ovat luonnollinen isäntävarasto useille uusille ja uudelleen ilmeneville viruksille, joista monet aiheuttavat huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta muissa nisäkkäissä, mutta eivät näytä aiheuttavan kliinisiä seurauksia lepakoille. Lepakoiden kyky elää rinnakkain erilaisten virusten kanssa on mielenkiintoinen immunologinen ongelma, jota ei ole tutkittu yksityiskohtaisesti, mutta joka voisi tarjota merkittäviä tietoja nisäkkäiden viruslääkkeiden evoluutiosta. Ymmärtääksemme paremmin lepakoiden immuunijärjestelmää analysoimme mustan lentoketun (Pteropus alecto) vasta-aineiden ekspressoituja raskasketjun muuttuvia (VH) alueita. Vertailun vuoksi tutkittiin myös läheisesti sukulaislajiin kuuluvan pteropidilepakon, Pteropus vampyrus, jonka genomi on sekvensoitu. Edustavia VH-geenejä löytyi kaikista kolmesta nisäkkäiden VH-klaanista (I, II ja III) sekä ekspressoituneesta P. alecto VH-repertuaarista että P. vampyrus -lajin ituradan VH-repertuaarista. Myös P. alecton ekspressoidussa vasta-ainerepertuaarissa oli todisteita useiden raskaiden ketjujen moninaisuuden (DH) ja liitossegmenttien (JH) käytöstä erilaisten VDJ-järjestelyjen tuottamiseksi. Lepakoiden ja virusten pitkä yhteisevoluutiohistoria on saattanut johtaa siihen, että lepakoiden genomiin on sisäänrakennettu erilaisia erittäin spesifisiä VH-segmenttejä, mikä saattaa vaikuttaa niiden kykyyn selviytyä menestyksekkäästi erilaisista virusantigeeneistä.

**Tulos**

Immunoglobuliinien raskaiden ketjujen monimuotoisuus Pteropid-lepakoilla: todisteet monipuolisesta ja erittäin spesifisestä antigeenin sitomisrepertuaarista.

**Esimerkki 1.4114**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on maailmanlaajuisesti kuolemaan johtava kissojen sairaus. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata kahta kaupallisesti saatavilla olevaa reaktioseosta käänteisen transkription silmukkavälitteisessä isotermisessä monistusmäärityksessä (RT-LAMP) kissojen Coronavirus (FCoV) -viruksen havaitsemiseksi FIP:tä sairastavien ja sairastamattomien kissojen ruumiinontelon eritteistä, jotta näytteenotosta tulosten saamiseen kuluva aika olisi mahdollisimman lyhyt. RNA uutettiin 71 kissan ruumiinontelon effuusionäytteistä, joista 34 näytettä oli peräisin kissoista, joilla oli lopullinen diagnoosi FIP:stä, ja 37 näytettä kontrollikissoista, joilla oli samanlaiset kliiniset oireet, mutta muut vahvistetut sairaudet. Kaksi reaktioseosta (Isothermal Mastermix, OptiGene Ltd. ja PCRun™ Molecular Detection Mix, Biogal) testattiin käyttäen samoja alukkeita, jotka oli suunniteltu sitoutumaan FCoV:n kalvoproteiinigeenin konservoituneeseen alueeseen. Molemmat määritykset tehtiin isotermisissä olosuhteissa (61 °C-62 °C). OptiGene Ltd:n Isothermal Mastermix -materiaalia käytettäessä amplifikaatioajat vaihtelivat 4 ja 39 minuutin välillä, ja herkkyys oli 35,3 % ja spesifisyys 94,6 % ilmoitetun näyteryhmän osalta. Biogalin PCRun™ Molecular Detection Mix -molekyylitunnistussekoitusta käytettäessä amplifikaatioajat vaihtelivat 18 ja 77 minuutin välillä herkkyyden ollessa 58,8 % ja spesifisyyden 97,3 %. Vaikka RT-LAMP-määritys ei ole yhtä herkkä kuin reaaliaikainen käänteistranskriptio-PCR (RT-PCR), se voidaan suorittaa ilman kalliita laitteita ja vähemmällä työajalla. Alukkeiden muokkaaminen edelleen saattaa johtaa sopivaan talon sisäiseen testiin ja nopeuttaa FIP:n diagnosointia.

**Tulos**

Kissan coronaviruksen osoittaminen kissojen effuusioista, joilla on ja joilla ei ole kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta, silmukkavälitteisen isotermisen monistamisen avulla.

**Esimerkki 1.4115**

Jokaisesta ratkaisemastani ongelmasta tuli sääntö, jonka avulla voitiin myöhemmin ratkaista muita ongelmia." -Rene Descartes laajamittaisten kemiallisten, biologisten, säteily-, ydin- ja räjähdetapahtumien (CBRNE-tapahtumat), joissa on joukkouhreja, hallinta. Näitä hankkeita rahoittaa Defence Research and Development Canada, joka on liittovaltion puolustusministeriön alainen virasto, osana CBRNE-tutkimus- ja teknologia-aloitettaan (CRTI), jolla valmistellaan Kanadan CBRNE-torjuntavalmiuksia. Jokaisessa hankkeessa on mukana lukuisia julkisia ja yksityisiä siviilikumppaneita sekä yliopistokumppaneita, joihin ryhmämme kuuluu. Teollisuusasiakas, joka vastaa ohjelmiston kehittämisestä, on tehnyt meille alihankintasopimuksen. Kun haittatapahtuma laajenee rikostutkinnaksi, on hyvin vaikeaa valvoa ja yhdistää tietoja hallittavaan muotoon. Mukana on tai joutuu olemaan lukuisia ammattilaisia, jotka edustavat eri vastaajaorganisaatioita, kansanterveysviranomaisia ja muita tahoja, kun suuronnettomuus, johon liittyy joukkouhreja, laajenee. Tällaisissa tapahtumissa vallitsee kaaos ja epävarmuus; asiat tapahtuvat hyvin nopeasti, hyvissä ajoin ennen kuin ensimmäiset vastaajat saapuvat paikalle, ja ne kestävät siihen asti, kunnes tapahtuman luonteesta ja laajuudesta voidaan muodostaa selkeämpi kuva, komentopaikka on perustettu ja vastuullinen toimintasuunnitelma voidaan laatia ja panna täytäntöön. Ensivastejoukkojen yhteisenä tehtävänä on suojella ihmishenkiä, omaisuutta ja varusteita ja estää samalla vahinkojen leviäminen sekä toimittaa triage-hoitoa uhreille Usability in Government Systems.

**Tulos**

Hätätilanteiden hoitaminen simuloitujen terrori-iskujen yhteydessä: Käytettävyydestä saadut kokemukset 7

**Esimerkki 1.4116**

Päällekkäiset geenit ovat kiehtova evolutiivinen arvoitus, koska ne koodaavat kahta toiminnallisesti toisistaan riippumatonta proteiinia samasta DNA-sekvenssistä. Ne syntyvät overprinting-mekanismin avulla, jossa olemassa olevassa kehyksessä tapahtuvat pistemutaatiot mahdollistavat täysin uuden proteiinin ilmentymisen (syntymisen) toisesta kehyksestä. Viruksissa, joissa päällekkäisiä geenejä on runsaasti, näillä uusilla proteiineilla on usein kriittinen rooli infektiossa, mutta silti ne jäävät usein huomiotta genomia annotoitaessa. Tämä johtaa mutaatiotutkimusten virheelliseen tulkintaan ja merkittävään resurssien tuhlaukseen. Päällekkäiset geenit on siis havaittava oikein, varsinkin kun niiden uskotaan nykyään olevan runsaita myös eukaryooteissa. Parempien havaitsemismenetelmien kehittäminen ja systemaattisten evoluutiotutkimusten tekeminen edellyttävät suurta, luotettavaa vertailuaineistoa tunnetuista tapauksista. Kokosimme näin ollen laadukkaan tietokokonaisuuden 80:stä viruksen päällekkäisestä geenistä, joiden ilmentyminen on kokeellisesti todistettu. Monia niistä ei ollut tietokannoissa. Havaitsimme, että kaiken kaikkiaan päällekkäiset geenit eroavat merkittävästi ei-yllekkäisistä geeneistä nukleotidi- ja aminohappokoostumukseltaan. Erityisesti niiden koodaamat proteiinit sisältävät runsaasti korkean degeneratiivisuuden aminohappoja ja niukasti matalan degeneratiivisuuden aminohappoja, mikä saattaa lieventää päällekkäisiin geeneihin vaikuttavia evolutiivisia rajoitteita. Pääkomponenttianalyysi osoitti, että valtaosalla päällekkäisistä geeneistä on samanlainen koostumusvinouma, vaikka ne ovat heterogeenisiä pituudeltaan ja toiminnaltaan. Myös kuusi todistetusti nisäkkäiden päällekkäistä geeniä noudatti tätä harhaa. Ehdotamme, että tämä ilmeisesti lähes yleinen koostumusvinouma voi joko suosia päällekkäisten geenien syntyä tai/ja johtua niihin kohdistuvasta valintapaineesta.

**Tulos**

Päällekkäiset geenit ja niiden koodaamat proteiinit eroavat sekvenssikoostumukseltaan merkittävästi muista kuin päällekkäisistä geeneistä.

**Esimerkki 1.4117**

Seuraavan sukupolven sekvensointitekniikoiden viimeaikainen yleistyminen on helpottanut muiden kuin mallikasvien transkriptomianalyysejä. Tämän tuloksena on tunnistettu monia geenejä, jotka koodaavat erikoistuneiden aineenvaihduntatuotteiden tuotantoon liittyviä entsyymejä. Yhdisteitä, jotka ovat peräisin 2,3-oksidoskaleenista (sterolien, steroidien ja triterpenoidien yhteinen esiaste), 30 hiiliatomin lineaarisesta yhdisteestä, jota tuotetaan mevalonaattireitin kautta, kutsutaan triterpeeneiksi. Näihin kuuluvat välttämättömät sterolit, jotka ovat biomembraanien rakenneosia, steroidit, kuten kasvihormonit, brassinolidit ja perunan toksiini solaniini, sekä rakenteellisesti erilaiset triterpenoidit. Triterpenoideja, jotka sisältävät yhden tai useamman sokeriryhmän kiinnittyneenä triterpenoidiaglykoniin, kutsutaan triterpenoidisaponiineiksi. Triterpenoidisaponiineilla on osoitettu olevan erilaisia lääkinnällisiä ominaisuuksia, kuten anti-inflammatorisia, syöpää aiheuttavia ja antiviraalisia vaikutuksia. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisesta edistyksestä geenien löytämisessä ja selvitetään biosynteettisten entsyymien biokemiallisia tehtäviä triterpenoidisaponiinien biosynteesissä. Erityistä huomiota kiinnitetään triterpenoidisaponiinien rakenteellisen monimuotoisuuden tuottamisessa keskeisiin toimijoihin, sytokromi P450-monooksygenaaseihin (P450) ja UDP-riippuvaisiin glykosyylitransferaaseihin (UGT). Lisäksi keskustellaan geenien löytämisen jatkamisesta ja biosynteettisten geenien käytöstä kasviperäisten triterpenoidisaponiinien mikrobiperäisessä tuotannossa.

**Tulos**

P450:t ja UGT:t: Triterpenoidisaponiinien rakenteellisen monimuotoisuuden avaintoimijat.

**Esimerkki 1.4118**

Taustaa: Rift Valley Fever (RVF) on virusperäinen zoonoosi, joka on perinteisesti vaikuttanut karjantuotantoon ja ihmisten terveyteen Saharan eteläpuolisessa Afrikassa, vaikka epitsootioita on esiintynyt myös Arabian niemimaalla. Karjaa varten on saatavilla tehokas elävästi vaimennettu rokote, mutta ihmisille ei ole tällä hetkellä olemassa lisensoitua RVF-rokotetta. Replikaatiopuutteiset simpanssien adenovirusvektorit (ChAd) ovat ihanteellinen alusta ihmisen RVF-rokotteen kehittämiseksi, koska neutraloivia vasta-aineita niitä vastaan on ihmisväestössä vähän ja koska niiden turvallisuus- ja immunogeenisuusprofiili on erinomainen kliinisissä tutkimuksissa, joissa on testattu rokotteita monia eri patogeenejä vastaan. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa arvioimme BALB/c-hiirillä replikaatiopuutteisen simpanssin adenovirusvektorin, ChAdOx1, immunogeenisuutta ja tehoa. Vektori koodaa RVF-viruksen kuoren glykoproteiineja Gn ja Gc, jotka ovat viruksen neutraloivien vasta-aineiden kohteita. ChAdOx1-GnGc-rokotetta arvioitiin verrattuna Gn:tä ja Gc:tä koodaavaan replikaatiopuutteiseen ihmisen adenovirus tyyppi 5 -vektoriin (HAdV5-GnGc), jonka on aiemmin osoitettu antavan suojaavan immuniteetin RVF:tä vastaan hiirillä. Tulokset: Kummallakin rokotteella tehty yksittäinen immunisointi antoi suojan RVF-virushaastetta vastaan kahdeksan viikkoa immunisoinnin jälkeen. Molemmat rokotteet saivat aikaan RVF-viruksen neutraloivan vasta-aineen ja voimakkaan CD8+ T-soluvasteen. Päätelmät: Tulokset tukevat yhdessä RVF-rokotteiden jatkokehittämistä replikaatiopuutteisiin adenovirusvektoreihin perustuen, ja ChAdOx1-GnGc on mahdollinen ehdokas käytettäväksi tulevissa kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä.

**Tulos**

Simpanssin adenoviruksella tartutetun Rift Valley Fever -rokotteen immunogeenisuus ja teho hiirillä.

**Esimerkki 1.4119**

Montrealin lastensairaalan yleisellä lastenosastolla suoritettiin prospektiivinen tutkimus akuutin gastroenteriitin epidemiologian ja etiologian selvittämiseksi loppusyksyllä 1976. Ripulia esiintyi 4/:llä /65:stä imeväisikäisestä (25 %), ja 26 potilasta sairastui todennäköisesti sairaalainfektioon. Kahdella lapsella oli kummallakin kaksi ripulijaksoa ja yhdellä kolme. Todennäköinen taudinaiheuttaja löytyi 3/ 45 tapauksesta (69 %). Viruksen kaltaisia hiukkasia oli 28 o] 45 potilaalla ja 24:llä 74:stä oireettomasta huonekontaktista. Tunnistettiin kuuteen morfologiseen luokkaan kuuluvia hiukkasia: adenovirus. rotavirus, minirotavlrus, calicivirus, plcorna-parvovirus ja coronavirus. Useampi kuin yksi taudinaiheuttaja tunnistettiin /2:lla ripulista kärsivällä lapsella ja viidellä oireettomalla huonekontaktilla. Mitään koko osastoa koskevaa etiologista pal/ernia ei ollut ilmeistä, mutta minirotavirus tai kaltiovirus tai molemmat liittyivät 10 potilaan ripuliin, johon liittyi oksentelua /5:llä näistä lapsista. Lisäksi yksittäisten taudinaiheuttajien leviäminen rajoittui lähes kokonaan minirotavirukseen ja kalsiovirukseen, ja ripuli esiintyi vastaavasti kuudella kymmenestä ja neljällä seitsemästä viruspositiivisesta huonekontaktista. Nämä virukset tunnistettiin myös 12 lapsen ulosteesta, joilla ei ollut ripulia ja joista seitsemällä oli toistuvaa oksentelua. Tiedot tukevat mlnirotaviruksen ja caliciviruksen etiologista roolia sairaalahoidossa olevien imeväisten ripulissa tai oksentelussa tai molemmissa.

**Tulos**

Minirotavirukseen ja calicivirukseen liittyvä nosokomiaalinen lapsuusiän gastroenteriitti

**Esimerkki 1.4120**

Taustaa: MS-tauti on keskushermoston krooninen tulehduksellinen autoimmuunisairaus. Multippeliskleroosin syytä ei tunneta, mutta on olemassa useita todisteita, jotka yhdistävät taudin geneettisen perustan ympäristösyihin. Virusinfektioiden ja MS-taudin kehittymisen välillä on selvästi osoitettu olevan merkittävä yhteys. Viruksilla on voimakas vaikutus synnynnäisiin immuunisoluihin. Erityisesti myeloidiset dendriittisolut (mDC) ja plasmasytoidiset dendriittisolut (pDC) pystyvät reagoimaan viruksiin ja aktivoimaan adaptiivisen immuunivasteen. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa jäljittelimme virusinfektiota käyttämällä synteettistä yksisäikeistä RNA:ta, Resiquimodia, ja vertasimme terveiltä luovuttajilta ja MS-potilailta saatujen DC-alaryhmien vastetta karakterisoimalla DC:n pinnalla olevien costimulatoristen molekyylien ilmentymistä. Tulokset: Huomasimme, että MS-potilaiden pDC:t ilmentävät enemmän OX40-L:ää, HLA-DR:ää ja CD86:ta kuin terveiden luovuttajien pDC:t. Lisäksi havaitsimme, että MS-potilaiden ja terveiden luovuttajien verisoluissa esiintyy Resiquimod-stimulaation jälkeen pDC:iden alapopulaatiota, jolle on ominaista suuri määrä costimulatory-molekyylejä. Päätelmät: Kaiken kaikkiaan nämä tulokset osoittavat, että MS-taudissa pDC:iden aktivoituminen on tehostunut, mikä johtuu todennäköisesti latentista virusinfektiosta, ja että pDC:iden ilmentämät kustannussimuloivat molekyylit voivat välittää suojaavaa vastetta autoimmuniteetin virusperäistä laukaisua vastaan.

**Tulos**

Molekulaaritieteiden tiedonanto Resikimodivälitteinen plasmasytoidisten dendriittisolujen aktivoituminen lisääntyy multippeliskleroosissa.

**Esimerkki 1.4121**

Tavoite: Terveyden lukutaidosta on tullut maailmanlaajuinen ongelma, ja on tärkeää, että potilaat ja yksityishenkilöt pystyvät käyttämään tietotekniikkaa terveystiedon ja koulutuspalvelujen saamiseksi. Tutkimuksen tavoitteena on kehittää saudiarabialainen sähköisen terveydenhuollon lukutaidon asteikko (SeHL), jolla mitataan ei-tarttuvista sairauksista kärsivien saudien sähköisen terveydenhuollon lukutaitoa. Menetelmät: Kaiken kaikkiaan 14 asiaan liittyvillä monitieteellisillä aloilla laadittua asiaa käsittelevää artikkelia tarkasteltiin, jotta voitiin valita hyödyllisimmät lukutaidon ulottuvuudet. Näistä artikkeleista poimittiin yleisimmät ulottuvuudet, joita käytettiin sähköisen terveydenhuollon lukutaidon mittaamiseen eri tieteenaloilla. Monialaisen työryhmän jäsenten kanssa järjestettiin useita työpajoja, joissa tarkasteltiin ja arvioitiin SeHL:n kohteita. Tulokset: Sähköisen terveydenhuollon lukutaidon neljä keskeistä näkökohtaa - teknologian/median käyttö, tiedonhaku, hyödyllisyys ja luottamus - tunnistettiin ja yhdistettiin sähköisen terveydenhuollon lukutaidon ulottuvuuksiksi. Näitä käytetään mittaamaan sähköisen terveydenhuollon osaamista saudiarabialaisilla potilailla, joilla on kansansairauksia. Käännös arabiasta englanniksi tehtiin sen varmistamiseksi, että käännösprosessi oli tarkka. SeHL-asteikko kehitettiin mittaamaan sähköisen terveydenhuollon lukutaitoa saudiarabialaisten potilaiden keskuudessa. Ymmärtämällä sähköisen terveydenhuollon lukutaidon tasot pystymme luomaan potilaskoulutusjärjestelmän, jota potilaat voivat käyttää Saudi-Arabiassa. Päätelmät: Koska kaikenikäiset ihmiset käyttävät yhä enemmän tietotekniikkaa kaikkialla maailmassa, sähköisen terveydenhuollon lukutaito on todettu keskeiseksi tekijäksi, joka määrittää terveydenhuollon tuloksia. Toistaiseksi ei ole olemassa kattavaa asteikkoa, jolla voitaisiin arvioida sähköisen terveydenhuollon lukutaidon tasoa arabiankielisten keskuudessa, erityisesti sellaisten ihmisten keskuudessa, joilla on kansallisia sairauksia, kuten diabetes, sydän- ja verisuonitaudit ja verenpainetauti.

**Tulos**

Saudi-Arabia, 5 Prince Sultan Military Medical City, AlSulimaniah, Riyadh 11159, Saudi-Arabia, 6 King Faisal Specialist and Research Center (Kuningas Faisalin erikoislääkäri- ja tutkimuskeskus)

**Esimerkki 1.4122**

Hiiren hepatiittivirus 3 (MHV 3) on joko avirulentti (resistentit hiiret), hepatotrooppinen (herkät hiiret) tai neurotrooppinen (puoliherkät hiiret) riippuen tartunnan saaneiden hiirten kannasta. Puoliherkillä hiirillä infektio johti ensin ohimenevään aivokalvontulehdukseen, ependymiittiin ja leukoenkefaliittiin, jota seurasi pysyvä kommunikoiva hydrokefalia ja myöhemmin krooninen tromboottinen vaskuliitti, joka vaikutti aivorungon tasolla aivokalvo- ja parenkyymisuoniin. Aivorungon takaosassa havaittiin pieniä iskeemisiä nekroosipesäkkeitä, jotka liittyivät verisuonitukoksiin. Puoliherkkien hiirten syklofosfamidihoito vähensi merkittävästi aivokalvon infiltraatteja, mutta ei estänyt hydrokefaluksen ja muiden neuropatologisten muutosten kehittymistä. Samanlaisia vaurioita esiintyi täysin herkillä hiirillä, jotka oli infektoitu pienellä virusannoksella, mutta geneettisesti resistenteillä hiirillä ei voitu aiheuttaa neurologisia häiriöitä edes immunosuppression tai kallonsisäisen inokulaation jälkeen. Leukoenkefaliitti erosi MHV 4:llä havaituista demyelinoivista vaurioista. Verisuonivauriot olivat erityisen kiinnostavia. Viruksen aiheuttaman kroonisen aivovaskuliitin mahdollisuuteen ihmisellä olisi kiinnitettävä enemmän huomiota.

**Tulos**

Ependymiitti, leukoenkefaliitti, hydrokefalia ja tromboottinen vaskuliitti hiiren hepatiittivirus 3:n (MHV 3) aiheuttaman kroonisen infektion jälkeen\*.

**Esimerkki 1.4123**

Muuttuneet kipuaistimukset, kuten hyperalgesia ja allodynia, ovat tyypillisiä piirteitä erilaisille kiputiloille, ja niitä on edelleen vaikea hoitaa. Olemme aiemmin osoittaneet, että dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) estäjien spinaalinen käyttö aiheuttaa voimakkaan antihyperalgeettisen vaikutuksen tulehduskivun aikana. Tässä tutkimuksessa havaitsimme matalan DPP4-mRNA:n tason rotan selkärangan dorsaalisarvessa fysiologisissa olosuhteissa, mikä ei muuttunut merkittävästi karrageenin aiheuttamissa tulehduksellisissa tai osittaisen hermoliigaation aiheuttamissa neuropaattisissa tiloissa. Naiiveissa eläimissä mikroglia ja astrosyytit ekspressoivat DPP4-proteiinia yhden ja kaksi suuruusluokkaa enemmän kuin neuronit. DPP4 lisääntyi merkittävästi astrosyyteissä tulehduksen aikana ja mikroglioissa neuropatiassa. Kahden DPP4:n estäjän tripeptidin isoleusiini-proliini-isoleusiini (IPI) ja diabeteslääkkeen vildagliptiinin intratekaalinen käyttö johti voimakkaaseen opioidi-riippuvaiseen antihyperalgeettiseen vaikutukseen tulehduksen aikana ja lievempään mutta merkittävään opioidi-riippumattomaan antihyperalgeettiseen vaikutukseen neuropaattisessa mallissa. IPI:n opioidivälitteinen antihyperalgeettinen vaikutus liittyi yksinomaan mu-opioidireseptoreihin, kun taas vildagliptiini vaikutti pääasiassa delta-reseptorien toimintaan, vaikka myös mu- ja kappareseptorit olivat mukana. Mikään estäjistä ei vaikuttanut allodyniaan. Tuloksemme viittaavat selkäytimen DPP4-aktiivisuuden patologia- ja gliatyyppispesifisiin muutoksiin, jotka vaikuttavat osaltaan hyperalgesian kehittymiseen ja ylläpitoon ja ovat vuorovaikutuksessa endogeenisten opioidijärjestelmien kanssa. DPP4 on tyypin II integraalinen transmembraaninen glykoproteiini, joka ilmentyy monissa solutyypeissä, mutta esiintyy myös liukoisessa muodossa kehon nesteissä, mukaan lukien aivo-selkäydinneste 1 . Seriiniproteaasina DPP4 pilkkoo dipeptidejä oligopeptideistä ja proteiineista, jotka sisältävät proliiniä/alaniinia toiseksi viimeisessä asemassa. DPP4 käsittelee neuropeptidejä, hormoneja, sytokiineja ja kemokiineja, mikä johtaa niiden biologiseen aktivointiin tai inaktivointiin. Potentiaalisia substraatteja ovat inkretiinit (glukagonin kaltainen peptidi-1 ja -2 sekä glukoosiriippuvainen insulinotrooppinen polypeptidi), bradykiniini, substanssi P (SP), neuropeptidi Y (NPY), vasoaktiivinen suolistopolypeptidi (VIP) ja tuumorinekroositekijä (TNF-α) 2-4 . Entsymaattisen aktiivisuuden lisäksi DPP4:llä on sitoutumiskohtia adenosiinideaminaasille (ADA) 5 Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RePoRts | (2018) 8:3490 |

**Tulos**

Gliasolutyyppispesifiset muutokset selkäydinjärjestelmän dipeptidyylipeptidaasi 4:n ilmentymisessä ja sen estäjien vaikutukset tulehduksellisessa ja neuropaattisessa kivussa OPEN

**Esimerkki 1.4124**

SARS-koronaviruksen pääpeptidaasilla (SARS-CoV M pro ) on olennainen rooli viruksen elinkaaressa, ja se on ensisijainen kohde SARSin vastaisten aineiden kehittämiselle. Tässä raportoidaan M pro:n kiderakenne 1,82 Å:n resoluutiolla avaruusryhmässä P2 1 pH 6,0:ssa. Toisin kuin aiemmin raportoidussa M pro:n rakenteessa samassa avaruusryhmässä ja samassa pH:ssa, tässä raportoidussa M pro:n rakenteessa molempien protomeerien aktiiviset alueet ja S1-spesifisyystaskut ovat katalyyttisesti pätevässä konformaatiossa, mikä viittaa niiden konformaatiojoustavuuteen. Raportoimme kaksi kiderakennetta M pro:sta, jossa on ylimääräinen Ala kummankin protomeerin N-päässä (M +A(-1) pro ), molemmat 2,00 Å:n resoluutiolla avaruusryhmässä P4 3 2 1 2: toinen sitoutumattomana ja toinen sitoutuneena substraatin kaltaiseen atsa-peptidiepoksidiin (APE). Sitoutumattomassa muodossa M +A(-1) pro:n molempien protomeerien aktiiviset keskukset ja S1-spesifisyystaskut havaitaan kokoonpainuneessa (katalyyttisesti epäpätevässä) konformaatiossa, kun taas APE:hen sitoutuneessa muodossa ne ovat avoimessa (katalyyttisesti pätevässä) konformaatiossa. Aktiivisten alueiden ja S1-spesifisyystaskujen havaittu konformaatiojoustavuus viittaa siihen, että nämä M pro:n osat ovat dynaamisessa tasapainossa. Rakenteelliset tiedot viittaavat lisäksi siihen, että APE:n sitoutuminen M pro:han noudattaa indusoidun sovituksen mallia. Todennäköisesti myös substraatti sitoutuu indusoidun sovituksen mukaisesti prosessissa, joka voi auttaa katalyyttisen syklin käynnistämisessä.

**Tulos**

Kiderakenteet paljastavat substraatin kaltaisen atsa-peptidiepoksidin indusoidun sitoutumisen SARS-koronaviruksen pääpeptidaasiin.

**Esimerkki 1.4125**

Tässä työssä kuvataan ja sovelletaan menetelmää, jolla arvioidaan lämmityksen, ilmanvaihdon ja ilmastoinnin (HVAC) hiukkassuodattimien vaikutusta kokoresoluutioisten tartuntavaarallisten aerosolien hallintaan sisäympäristöissä käyttäen muunnettua versiota Wells-Riley-mallista, jolla ennustetaan tartuntatautien leviämisriskiä. Arvioita riskien vähenemisestä ja niihin liittyvistä toimintakustannuksista sekä LVAC-suodatuksen että vastaavan ulkoilman ilmanvaihdon osalta mallinnetaan ja verrataan käyttäen tapaustutkimusta influenssan leviämisestä ilmateitse hypoteettisessa toimistotilassa. Yleisesti ottaen ennustettiin, että kierrättävällä LVI-suodatuksella saavutetaan riskien väheneminen pienemmillä käyttökustannuksilla kuin vastaavalla ulkoilman ilmanvaihdolla, erityisesti MERV 13e16 -suodattimilla. Keskitehokkaat suodatustuotteet (MERV 7e11) ovat myös edullisia käyttää, mutta ne eivät näytä olevan yhtä tehokkaita tartuntatautiriskien vähentämisessä.

**Tulos**

LVAC-suodatus tartuntatautien leviämisen estämiseksi sisäympäristöissä: Riskien vähentämisen ja käyttökustannusten ennustaminen

**Esimerkki 1.4126**

COVID-19-viruksen nopean leviämisen vuoksi olemme tehneet simulaatioita järjestelmän dynaamisella epidemian leviämismallilla erilaisissa mahdollisissa tilanteissa. Simulointi ei ainoastaan kuvasta viruksen leviämisen dynamiikkaa, vaan siinä otetaan huomioon myös väestö- ja liikkuvuustiedot. Malli on kalibroitu erityisesti Omanin sulttaanivaltiota koskevien epidemiatietojen ja tapahtumien perusteella, ja se voidaan helposti yleistää. Simulointitulokset ovat varsin huolestuttavia ja osoittavat, että tiukan sosiaalisen etäisyyden ja testausstrategioiden prosessin aikana pieni häiriö voi johtaa varsin epätoivottuihin tuloksiin. Vaikka simulointitulokset ovat odotettavissa olevien tulosten osalta johdonmukaisia muuttuvien parametrien arvojen osalta, ne osoittavat myös huomattavaa epäsuhtaa todellisiin lukuihin. Lisäksi analysoidaan, mistä tämä epäsuhta voi johtua. Näiden ristiriitaisuuksien puitteissa Omanin tulevaisuus ei ole epidemian hävittämisen osalta äärimmäisen hälyttävä.

**Tulos**

COVID-19-taudin puhkeaminen Omanissa: Mallipohjainen vaikutusanalyysi ja haasteet

**Esimerkki 1.4127**

Taustaa: Babesia spp., Rickettsia spp., Anaplasma spp. ja Coxiella burnetii -bakteerien esiintyvyyttä Kiinan lepakoissa. Menetelmät: Lepakot pyydystettiin verkkojen avulla Mengyinin piirikunnasta, Shandongin maakunnasta Kiinasta. Lepakoiden verestä ja pernasta uutettiin DNA:ta Babesia spp:n, Rickettsia spp:n, Anaplasma spp:n ja Coxiella burnetii:n molekyylitunnistusta varten kullekin lajille ominaisilla alukkeilla. Tulokset: Kiinan Shandongin maakunnan Mengyinin piirikunnasta kerättiin yhteensä 146 pernanäytettä ja 107 verinäytettä hyönteissyöjälepakoista, jotka kuuluivat kuuteen lajiin kahdessa perheessä. Kaksi Eptesicus serotinus -lepakosta (2/15, 13,3 %) oli Babesia vesperuginis -positiivisia. Emme pystyneet havaitsemaan Rickettsia spp., Anaplasma spp. ja Coxiella burnetii -bakteerien genomisekvenssejä. Päätelmät: Tutkimuksemme osoitti ensimmäistä kertaa Babesia vesperuginis -bakteerin esiintymisen Kiinasta kerätyssä Eptesicus serotinus -lajissa, mikä viittaa siihen, että Babesia vesperuginis -bakteerilla on laaja isäntälaji ja maantieteellinen levinneisyys.

**Tulos**

Babesia vesperuginis hyönteissyöjälepakoissa Kiinassa

**Esimerkki 1.4128**

Hätätilanteet tulevat mitä epäsopivimpina aikoina. Jotkut ovat täysin odottamattomia, toiset taas tulevat lyhyellä varoitusajalla. Vaikka hätätilanteet ovatkin harvinaisia, ne voivat aiheuttaa katastrofin ja vakavan riskin verisolusiirtopotilaille (HCT) tarjottaville palveluille. Hätätilanteen seurauksia voidaan kuitenkin lieventää ajattelemalla mahdottomia asioita ja laatimalla hätävalmiussuunnitelma. Jokaisen HCT-keskuksen olisi laadittava suunnitelma, joka sisältää lieventämis-, varautumis-, reagointi- ja toipumisvaiheet. Tämä raportti tarjoaa puitteet HCT-kohtaiselle hätävalmiussuunnitelmalle, jota yksittäiset keskukset voivat käyttää kehittäessään räätälöityjä ohjeita hätätapauksiin valmistautumiseen, niihin reagoimiseen ja niistä toipumiseen.

**Tulos**

ASBMT-KOMITEAN RAPORTTI Valmistautuminen mahdottomaan: Hematopoieettisten solujen elinsiirto-ohjelman hätätilavalmius.

**Esimerkki 1.4129**

Viimeaikaiset sikojen epidemiaripuliviruksen (PEDV) taudinpurkaukset ovat aiheuttaneet laajaa huolta. PEDV-infektioon liittyvien proteiinien tunnistaminen saattaa antaa tietoa PEDV:n patogeneesistä ja helpottaa uusien viruslääkkeiden kehittämistä. Analysoimme PEDV-infektoitujen Vero E6 -solujen erilaista proteiiniprofiilia käyttäen massaspektrometriaa ja isobaarista tunnistetta suhteellista ja absoluuttista kvantifiointia varten. Yhteensä 126 proteiinia tunnistettiin, jotka ilmentyivät eri tavoin PEDV-infektoitujen ja mock-infektoitujen ryhmien välillä (P < 0,05, kvantitatiivinen suhdeluku ≥1,2), joista 58 proteiinin ilmentyminen oli säännelty ylöspäin ja 68 proteiinin ilmentyminen alaspäin PEDV-infektoituneissa Vero E6 -soluissa, mukaan lukien integriini ␤2/␤3, kystatiini-C. Gene Ontology -analyysi osoitti, että eri tavoin ilmentyneiden proteiinien (DEP) molekyylitoiminta liittyi ensisijaisesti sitoutumiseen ja katalyyttiseen aktiivisuuteen ja että biologiset toiminnot, joihin DEP:t osallistuvat, sisälsivät aineenvaihduntaa, organismin järjestelmiä, soluprosesseja, geneettisen informaation käsittelyä, ympäristön informaation käsittelyä ja sairauksia. Sairauksiin liittyvistä toiminnoista tietyt viruksenvastaiset reitit ja proteiinit, kuten RIG-I:n kaltainen reseptori, Rap1, autofagia, mitogeeniaktivoitu proteiinikinaasi, PI3K-Akt- ja Jak-STAT-signalointireitit sekä integriini ␤2/␤3 ja kystatiini-C-proteiinit, edustivat potentiaalisia tekijöitä PEDV-infektiossa. Tuloksemme tarjoavat arvokasta tietoa PEDV-Vero E6-solujen vuorovaikutuksesta.

**Tulos**

Klassisella PEDV-kannalla CV777 infektoitujen Vero E6 -solujen proteiiniekspressiomuutosten analysointi kvantitatiivisen proteomitekniikan avulla.

**Esimerkki 1.4130**

Vaikka suurin osa uusista tartuntataudeista voidaan yhdistää luonnonvaraisiin eläimiin, useimmat patogeenien leviäminen ihmisiin voitaisiin todennäköisesti välttää, jos tartuntoja ymmärrettäisiin paremmin ja käytäntöjä mukautettaisiin riskien vähentämiseksi. Luonnonvaraisten eläinten kauppa voi helpottaa zoonoosien leviämistä, ja se on uhka ihmisten terveydelle ja taloudelle Aasiassa, mikä kävi ilmi vuoden 2003 SARS-koronaviruksen puhkeamisesta, jossa Kiinan luonnonvaraisten eläinten markkinat helpottivat taudinaiheuttajan leviämistä. Lisäksi villieläinkauppa on vakava uhka biologiselle monimuotoisuudelle. Siksi Aasian villieläinkaupan, jota joskus kutsutaan myös bush meat -kaupaksi, yhteisvaikutukset kansanterveyteen ja biologiseen monimuotoisuuteen on arvioitava. Vuosina 2010-2013 Laosin demokraattisessa kansantasavallassa kerättiin havaintotietoja villieläimiä myyviltä markkinoilta, mukaan lukien tiedot villieläinten määrästä, muodosta, lajeista ja hinnoista, markkinoiden bioturvallisuudesta ja vierailijoiden alkuperästä. Tämän jälkeen arvioitiin, voivatko kaupan kohteena olevat luonnonvaraiset eläimet isännöidä zoonoottisia tauteja, jotka aiheuttavat vakavan uhan ihmisten terveydelle, seitsemällä markkinalla, joilla kaupan määrä oli suuri. Näillä seitsemällä markkinapaikalla havaittiin 21 havainnointitutkimuksen aikana myytävänä 1 937 elävää tai tuoretta kuollutta nisäkästä (noin 1 009 kg), mukaan lukien nisäkkäitä 12 taksonomiseen perheeseen kuuluvista nisäkkäistä, joiden on aiemmin todettu voivan isännöidä 36:aa zoonoosien aiheuttajaa. Näillä seitsemällä markkinapaikalla luonnonvaraisten eläinten suuri määrä, zoonoosien kannalta riskialttiit taksonit ja heikko bioturvallisuus lisäävät taudinaiheuttajien esiintymis- ja leviämismahdollisuuksia. Tutkiaksemme torikaupan mahdollisia suojeluvaikutuksia arvioimme Laosin demokraattisen kansantasavallan villieläimiä ja vesieläimiä koskevan lain mukaisesti 33 752 eläimen asemaa, jotka havaittiin 375 käynnin aikana 93 torilla. Havaitsimme 6 452 eläintä, jotka Laosin demokraattinen kansantasavalta on listannut lähes sukupuuttoon kuolleiksi tai sukupuuttoon kuolemisen uhkaamiksi. Laosin demokraattisen kansantasavallan villieläinkaupan yhdistetyt riskit ihmisten terveydelle ja biologiselle monimuotoisuudelle korostavat, että kansanterveyden, taloudellisten etujen ja biologisen monimuotoisuuden tehokas suojelu edellyttää monialaista lähestymistapaa. Luonnonvaraisten eläinten kauppa ja ihmisten terveys Laosin demokraattisessa kansantasavallassa PLOS ONE |

**Tulos**

Luonnonvaraisten eläinten kauppa ja ihmisten terveys Laosin demokraattisessa kansantasavallassa: markkinoiden zoonoosiriskin arviointi.

**Esimerkki 1.4131**

Kehitettiin yksiputkinen käänteinen transkriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) kissojen koronaviruksen (FCoV) absoluuttista määritystä varten. Määritys perustuu Thermus fla6us (Tfl) -polymeraasin 5-prosenttiseen nukleaasiaktiivisuuteen ja fluorogeeniseen koettimeen, joka tuottaa fluoresenssia, kun se pilkkoutuu. Fluorogeeninen koetin, jota kutsutaan myös TaqMan™-koettimeksi (Perkin Elmer, Foster City, USA), on oligonukleotidi, joka on suunniteltu sitoutumaan kohde-cDNA:n kahden PCR-alukkeen väliin, ja se on merkitty reportteri- ja sammutusvärillä. Ehjässä koettimessa sammutinväriaine vaimentaa reportteriväriaineen fluoresenssin Fö rster-tyyppisellä energiansiirrolla. Polymeraasin pidennysvaiheiden aikana Tfl-eksonukleaasiaktiivisuus pilkkoo hybridisoidun koettimen, jolloin raportointiväriaine emittoituu fluoresoivasti. Kynnyssykli (C T -arvo) osoittaa reportterifluoresenssin lisääntymisen ja on suoraan yhteydessä kohde-cDNA:n tai -RNA:n alkuperäiseen määrään. Fluoresenssia seurataan reaaliajassa jokaisen syklin jälkeen Perkin-Elmer ABI Prism ® 7700 Sequence Detector -laitteella. Monistuksen päätyttyä näytteiden C T -arvot lasketaan takaisin standardikäyrään, joka on luotu laimennettujen standardimolekyylien monistamisen avulla. Jäljempänä kuvattu yhden putken RT-PCR mahdollistaa tarkan kvantifioinnin, on erittäin herkkä, nopea (ei erillistä käänteistä transkriptiovaihetta eikä monistamisen jälkeisiä vaiheita), helppokäyttöinen, mahdollistaa suuren näytteiden läpimenon, osoittaa erittäin hyvää toistettavuutta ja voidaan suorittaa pienellä kontaminaatioriskillä. Alukkeiden ja koettimen yhdistelmän suunnittelu mahdollistaa kaikkien tunnettujen FCoV-kantojen osoittamisen, ja se on hyödyllinen myös koirien koronaviruksen, tarttuvan gastroenteriittiviruksen ja sikojen hengitystiekoronaviruksen osoittamisessa.

**Tulos**

Yksiputkinen fluorogeeninen käänteinen transkriptiopolymeraasiketjureaktio kissojen koronavirusten määritystä varten.

**Esimerkki 1.4132**

Verensiirto yli 20 %:n kokonaispinta-alaa (TBSA) ylittävissä palovammoissa on yleistä operatiivisten toimenpiteiden, verinäytteenoton ja palovamman fysiologisen vasteen vuoksi. Verensiirtojen käytön optimointi edellyttää palovamman fysiologian, verensiirtojen riskien ja hyötyjen sekä verensiirtojen indikaatioiden ymmärtämistä. Myös iällä on merkitystä verensiirtotarpeen määrittämisessä. Erityisesti lapsilla on erilainen fysiologia kuin aikuisilla, mikä on otettava huomioon ennen veren ja verituotteiden siirtoa. Tässä artikkelissa kuvataan lasten ja aikuisten välisiä fysiologisia eroja yleensä ja palovamman jälkeen sekä kuvataan, miten nämä erot vaikuttavat verensiirtokäytäntöihin lapsilla.

**Tulos**

Lapset eivät ole pieniä aikuisia: verensiirto palovamman saaneilla lapsilla

**Esimerkki 1.4133**

Asyyliguanidiinit ovat uusi viruslääkkeiden luokka, jolla on ainutlaatuinen kyky kohdistaa vaikutuksensa sekä RNA-polymeraasiin että eri perheiden virusten transmembraaniproteiineihin. Tärkeää on, että ne estävät proteiineja, joihin nykyiset viruslääkkeet eivät kohdistu, esimerkiksi HIV-tyypin 1 Vpu:ta, C-hepatiittiviruksen p7:ää, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen E:tä ja coxsackievirus B3:n RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia. Biotron Limitedin kehittämä BIT225 on ensimmäinen kliinisissä tutkimuksissa oleva asyyliguanidiini HIV-tyypin 1 ja C-hepatiittiviruksen torjumiseksi. Tässä artikkelissa keskitymme viruksen proteiinien estomekanismeihin asyyliguanidiinien avulla.

**Tulos**

Acylguanidiinien viruskohteet

**Esimerkki 1.4134**

Taustaa: Ihmisen metapneumovirus (hMPV) on paramyxovirus, jonka tiedetään aiheuttavan akuutteja hengitystieinfektioita lapsille ja nuorille aikuisille. Tähän mennessä Saudi-Arabian Aseerin alueelta ei ole tehty tutkimusta, jossa määritettäisiin hMPV-infektion osuus ja vakavuus hengitystieinfektioita sairastavien sairaalahoitopotilaiden keskuudessa. Tavoitteet: Tämän tutkimuksen tavoitteena on määrittää hMPV-antigeenien esiintyminen Saudi-Arabian Aseerin alueella hengitystieinfektioiden vuoksi sairaalahoitoon joutuneiden lapsipotilaiden nenänielun eritteissä. Materiaalit ja menetelmät: Tähän prospektiiviseen, serologiseen sairaalapohjaiseen tutkimukseen kuuluivat kaikki Aseerin keskussairaalaan, Abha, Saudi-Arabia, heinäkuusta 2016 marraskuuhun 2017 ylempien ja/tai alempien hengitysteiden infektioiden vuoksi otetut lapsipotilaat. Potilaiden demografiset perustiedot ja heidän kliiniset tietonsa sairaalahoitoon ottamisen yhteydessä ja sen jälkeen kirjattiin. Suoraa fluoresoivaa vasta-ainemääritystä käytettiin hMPV-antigeenien havaitsemiseksi saaduista nenänielun eritenäytteistä. Tulokset: Tutkimuksen aikana 91 pediatrista potilasta joutui sairaalaan ylempien ja/tai alempien hengitysteiden infektioiden vuoksi, joista 9,9 prosenttia oli positiivisia hMPV:n suhteen. Nämä potilaat olivat iältään 9 kuukaudesta 16 vuoteen, kotoisin Abhan kaupungista tai sitä ympäröiviltä paikkakunnilta, ja useimmat (77,8 %) joutuivat sairaalaan syksyllä tai talvella. Yleisin diagnoosi sairaalaan tullessa oli keuhkoputkentulehdus (55,5 %) ja aspiraatiopneumonia (22,2 %), ja joillakin potilailla oli myös kroonisia perussairauksia, kuten krooninen sydänsairaus (22,2 %) ja keuhkoastma (11,1 %). Saadut tulokset osoittivat, että hMPV on potentiaalinen etiologinen tekijä yleisimmin esiintyville akuuteille hengitystieinfektioille sairaalahoidossa olevilla lapsilla Saudi-Arabian Aseerin alueella. hMPV-infektion havaittiin myös liittyvän monimutkaisiin hengitystieoireisiin, kuten keuhkoputken keuhkokuumeeseen, krooniseen sydänsairauteen ja keuhkoastmaan.

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirus akuutteja hengitystieinfektioita sairastavilla lapsipotilailla Saudi-Arabian Aseerin alueella.

**Esimerkki 1.4135**

Päivittäin siivotun yliopiston luokkahuoneen usein kosketetuilla pinnoilla oli elinkykyistä ihmisen koronavirusta 229E (CoV-229E). CoV-229E-laboratoriokannalle tehdyt testit olosuhteissa, jotka simuloivat luokkahuoneen valo-, lämpötila- ja suhteellista kosteusolosuhteita, osoittivat, että osa viruksesta säilyi elinkelpoisena eri pinnoilla 7 päivän ajan, mikä viittaa siihen, että CoV-229E on suhteellisen stabiili ympäristössä. Tuloksemme vahvistavat käsitystä siitä, että tämän viruksen tarttuminen voi olla mahdollista kosketuksen kautta.

**Tulos**

Ihmisen koronavirus 229E:n eristäminen ja tunnistaminen päivittäin siivottavan yliopiston luokkahuoneen usein kosketeltavan ympäristön pinnoilta.

**Esimerkki 1.4136**

Kystatiinit ovat tioliproteinaasi-inhibiittoreita (TPI), joita esiintyy kaikkialla eläimissä, kasveissa ja mikro-organismeissa. Ne eivät ole pelkkiä inhibiittoreita, vaan ne ovat monien patologisten tilojen ytimessä diabeteksesta munuaisten vajaatoimintaan. Ne ovat välttämättömiä solun proteiinitasapainon ylläpitämiseksi; kun tämä tasapaino häiriintyy, se voi johtaa solukuolemaan. Siten kystatiineja ei voida pitää pelkästään TPI:nä, sillä niillä on todettu olevan keskeinen rooli kasvainten synnyssä ja neurodegeneratiivisissa sairauksissa. Monissa tutkimuksissa on raportoitu kystatiinipitoisuuden vaihtelusta eri syöpätyyppien esiintyvyydessä, mikä korostaa näiden inhibiittoreiden tärkeää roolia syövän kehittymisessä ja etenemisessä. Kystatiini C korvaa yhä useammin kreatiniinin glomerulussuodatusnopeuden (GFR) biomarkkerina, mikä korostaa tämän tärkeän inhibiittorin merkitystä. Joissakin viimeaikaisissa tutkimuksissa on myös raportoitu erilaisten syöpälääkkeiden ja kystatiinien vuorovaikutusmallista, jotta voitaisiin selvittää, miten nämä lääkkeet vaikuttavat tähän tärkeään inhibiittoriin ja onko näillä lääkkeillä sivuvaikutuksia kystatiineihin. Näin ollen tässä kasvavassa tautiaikakaudessa voidaan sanoa, että kystatiinit eivät ole enää vain inhibiittoreita, jotka estävät tioliproteaasien toimintaa, vaan niillä on keskeinen rooli erilaisissa patologisissa tiloissa.

**Tulos**

Kystatiinien matka pelkistä tioliproteaasi-inhibiittoreista monien patologisten tilojen ytimeen.

**Esimerkki 1.4137**

Inokuma, H., Kerlin, R.L., Kemp, D.H. ja Willadsen, P., 1993. Nautapunkin (Boophilu.s mtcrophis ) inl~stationin vaikutukset nautojen immuunijärjestelmään l~,t. Parasitol... 47:107-I 18. Kokeellisen Boophilus microplus -tartunnan immunosuppressiivista vaikutusta naudan perifeerisen veren lymfosyytteihin (PBL) ja isännän vasta-ainetuotantoon proteiiniantigeenia (ovalbumiinia) vastaan tutkittiin. Boophilus microplus -tartunta aiheutti T-lymfosyyttien prosenttiosuuden marginaalisen vähenemisen PBL:ssä, joka havaittiin sekä kevyesti (5000 toukkaa) että voimakkaasti (40 000 toukkaa) tartunnan saaneilla naudoilla ja joka alkoi toisesta tartunnasta ja jatkui neljännen tartunnan loppuun asti. B-lymfosyyttien prosenttiosuus oli voimakkaasti punkkien saastuttamissa naudoissa pienempi kuin saastuttamattomissa vertailukarjassa neljännen tartunnan jälkeen. Punkkien saastuttamien nautojen PBL:n vaste fytohemagglutiniinille (PHA) oli aina pienempi kuin punkkivapaiden nautojen vaste toisen saastumisen jälkeen. Puutiaistartunnan kolmen vaiheen välillä ei havaittu merkittäviä eroja. 1 viikko ennen aikuisten punkkien lisääntymishuippua, huipun puolivälissä ja 1 viikko sen jälkeen, kun kaikki punkit olivat pudonneet. Boophilus microplusin sylki ( 100/11 ml-t ) tukahdutti 47 prosenttia naudan PBL:n vasteesta PHA:lle in vitro. Tämä syljen suppressiivinen vaikutus voi osaltaan selittää puutiaistartunnan saaneiden nautojen PBL:n alhaisemman reagointikyvyn. Punkkien saastuttamien nautojen vasta-ainetuotantoa tutkittiin kolmannen ja kolmannen voimakkaan punkkitartunnan aikana. Punkkien saastuttamien nautojen vaste ovalbumiinia vastaan oli heikentynyt toisen immunisoinnin jälkeen. Punkkitartunnan immunosuppressiivisilla vaikutuksilla voi olla tärkeä rooli punkin selviytymisessä tai punkkien välittämien tautien leviämisessä pellolla. sponse in bovine host, which is manifest by mast cell disruption, eosinofiilien infiltraatio and concentration at attachment site (Schleger et al., Correspondence to.". H. lnokuma, National Livestock Breeding Center, Ministry' of Agriculture. Forest~' and Fisheries, Nishigho, Nishi-shirakawa, Fukushima 961, Japani.

**Tulos**

Nautojen punkkien (Boophilus microplus) tartunnan vaikutukset nautojen immuunijärjestelmään.

**Esimerkki 1.4138**

Solujen rakenne ja toiminta ovat ratkaisevasti riippuvaisia kalvoista, jotka paitsi erottavat solun sisätilat ympäristöstä myös määrittelevät solun sisäiset lokerot. Siksi ei ole yllättävää, että myös eläinten ja kasvien virusten elinkaaren tärkeimmät vaiheet riippuvat solukalvoista. Virusproteiinien vuorovaikutus isäntäsolun kalvojen kanssa on tärkeää, jotta virukset pääsevät isäntäsoluihin, monistavat genominsa ja tuottavat jälkeläishiukkasia. Kopioidakseen genominsa viruksen on ensin ylitettävä plasmakalvo. Jotkin virukset voivat myös muuttaa isäntäsolujen solunsisäisiä kalvoja luodakseen lokeron, jossa genomin replikaatio tapahtuu. Lopuksi jotkin virukset hankkivat kuoren, joka on peräisin joko plasmakalvosta tai isäntäsolun sisäisestä kalvosta. Tässä artikkelissa tarkastellaan viimeaikaisia havaintoja virusproteiinien vuorovaikutuksesta isäntäsolun kalvojen kanssa viruksen elinkaaren aikana.

**Tulos**

Virusproteiinien ja isäntäsolun kalvojen väliset vuorovaikutukset viruksen elinkaaren aikana.

**Esimerkki 1.4139**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemia vuonna 2003 aiheutti ennennäkemättömiä vaikutuksia ihmisten jokapäiväiseen elämään. Yksi merkittävimmistä ihmisiin kohdistuvista vaikutuksista on pelko SARS-viruksen tarttumisesta päivittäisissä rutiinitehtävissä. Tässä tutkimuksessa käytämme Taipein kaupungin päivittäistä metromatkustajamäärää ja Taiwanissa päivittäin raportoituja uusia SARS-tapauksia mallintamaan SARS-viruksen aiheuttaman yleisen pelon dynamiikkaa SARS-jakson aikana. Havaitsimme, että jokaista ilmoitettua uutta SARS-tapausta kohden metroliikenteen matkustajamäärä vähenee välittömästi noin 1 200:lla (uusi pelko). Nämä päivittäiset menetysmäärät häviävät seuraavina päivinä noin 28 päivän kuluessa, mikä heijastaa yleisön käsitystä SARS-viruksen tartuntariskistä matkustettaessa maanalaisessa järjestelmässä (jäännöspelko). Noin 50 prosenttia päivittäisestä matkustajamäärästä menetettiin vuoden 2003 SARS-jakson huippuvaiheessa, kun taas 80 prosenttia päivittäisestä matkustajamäärästä menetettiin, kun metrojärjestelmä suljettiin taifuuni Narin jälkeen, 50-70 prosenttia matkustajamäärästä menetettiin, kun valtion virastot ja koulut suljettiin taifuunien aikana, ja 60 prosenttia päivittäisestä matkustajamäärästä menetettiin kiinalaisen uudenvuoden juhlapyhien aikana.

**Tulos**

Miten julkisten kulkuneuvojen käytön muutos paljastaa SARS-viruksen pelon kaupungissa?

**Esimerkki 1.4140**

Kissojen koronavirukset ovat laajalle levinneitä ja niitä on erilaisia. On olemassa kaksi pääserotyyppiä, jotka molemmat esiintyvät kahtena patotyyppinä, avirulentteina suolistoviruksina ja virulentteina, yleensä kuolemaan johtavina vatsakalvontulehdusviruksina, joista jälkimmäisiä esiintyy joko "märkänä" eli eksudatiivisena muotona tai "kuivana" eli proliferatiivisena muotona. Tässä asiakirjassa esitetään tiivis katsaus näiden virusten molekyylipiirteisiin. Erityistä huomiota kiinnitetään virusten geneettiseen dynamiikkaan, koska sen avulla voidaan nyt alkaa ymmärtää erilaisten fenotyyppien alkuperää ja erityisesti virulenssin syntyä pysyvän infektion aikana. Kuten on todettu, viime vuosina saadut yllättävät uudet tiedot edellyttävät suojautumisstrategioiden kriittistä uudelleenarviointia. #

**Tulos**

Kissan koronavirusten molekyylidynamiikka

**Esimerkki 1.4141**

Ensisijaiset ihmisen hengitysteiden epiteelisoluviljelmät (hAEC) ovat yleiskäyttöinen alusta hengitystievirusten levittämiseen ja niiden isäntävuorovaikutusten kuvaamiseen aidoissa kohdesoluissa. Ihmisen hengitystievirusten ja tärkeiden isäntätekijöiden välisten erityisten vuorovaikutusten selvittämiseksi hengitysteiden epiteelissä on tärkeää tehdä hAEC-viljelmistä geneettisesti muunneltavia. Primäärisolujen lyhyt ja rajallinen elinikä soluviljelmissä muodostaa kuitenkin pullonkaulan näiden viljelmien geneettiselle muokkaukselle. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että Rho-assosioituneen proteiinikinaasin (ROCK) estäjän (Y-27632) lisääminen solujen lisääntymisen aikana pidentää ihmisen primaarisolujen elinikää in vitro ja helpottaa siten lentiviruspohjaisten ekspressiojärjestelmien sisällyttämistä. Käyttämällä fluoresoivia reporttereita fluoresenssiaktivoituun solulajitteluun (FACS) perustuvassa lajittelussa tuotimme homogeenisesti fluoresoivia hAEC-viljelmiä, jotka erilaistuvat normaalisti lentiviraalisen transduktion jälkeen. Proof-of-principle -todisteena osoitamme, että isäntägeenin ilmentymistä voidaan muokata erilaistumisen jälkeen indusoitavalla lyhyen hiusneulan (sh)RNA:n välityksellä tapahtuvalla knockdownilla. Tärkeää on, että näiden siirtogeenisten hAEC-viljelmien toiminnallinen karakterisointi eksogeenisella poly(I:C):llä, joka on virusinfektion korvike, osoittaa, että tällaiset muutokset eivät vaikuta isännän synnynnäiseen immuunivasteeseen. Myöskään ihmisen koronavirus 229E:n (HCoV-229E) ja ihmisen hengitysteiden synktioviruksen (hRSV) leviämiskinetiikkaan ei ollut vaikutusta. Yhdistettynä nämä tulokset validoivat äskettäin käyttöön ottamamme protokollan hAEC-viljelmien geneettistä muokkausta varten, mikä avaa ainutlaatuisen mahdollisuuden viruksen ja isännän vuorovaikutusten yksityiskohtaiseen molekyylitason karakterisointiin ihmisen hengitysteiden epiteelissä.

**Tulos**

Ensisijaisten siirtogeenisten ihmisen hengitysteiden epiteelisoluviljelmien perustaminen hengitystieviruksen ja isäntäkehon vuorovaikutuksen tutkimiseksi.

**Esimerkki 1.4142**

Uudet teknologiat ovat laajentaneet näkemystämme viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta, sillä yhä useammin on tunnistettu ei-koodaavia RNA:ita (ncRNA:ita), jotka toimivat virusinfektion keskeisinä säätelijöinä. Tässä luvussa tarkastelemme uusia genomiikkaan perustuvia lähestymistapoja, joita on käytetty virusinfektioon osallistuvien ncRNA:iden luonnehtimiseen, keskittyen pääasiassa mikroRNA:ihin ja pitkiin ei-koodaaviin RNA:ihin. Esittelemme viimeaikaisia todisteita, jotka osoittavat viruksen koodaamien ja isännän tuottamien ncRNA:iden osallistuvan viruksen replikaation ja patogeneesin säätelyyn, keskittyen neljään eri virussairauteen (IAV, KHSV, HIV ja HBV). Lopuksi käsitellään nykytietämystä ncRNA:iden vaikutuksesta synnynnäisten ja adaptiivisten immuunivasteiden modulaatioon virusinfektiossa. Nämä havainnot korostavat isännän ja taudinaiheuttajan välisten verkostojen monimutkaisuutta, joka määrittää virustautien lopputuloksen. NcRNA:iden roolin ymmärtäminen näissä verkostoissa voi tarjota uusia viruksenvastaisia hoito- ja diagnoosivälineitä.

**Tulos**

Ei-koodaavan RNA:n ilmentyminen virusinfektion aikana: RNA: Pitkät ja lyhyet sanat

**Esimerkki 1.4143**

Taustaa: Tuhannet erilaiset mikro-organismit vaikuttavat väestön terveyteen, turvallisuuteen ja taloudelliseen vakauteen. Monet erilaiset lääketieteelliset ja valtiolliset organisaatiot ovat laatineet luetteloita patogeenisistä mikro-organismeista, joilla on merkitystä niiden tehtävien kannalta; näissä luetteloissa olevien biologisten tekijöiden ja kirjallisuudessa kuvattujen taudinaiheuttajien nimikkeistö on kuitenkin epätarkka. Tämä epäselvyys voi olla merkittävä este tehokkaalle viestinnälle niiden erilaisten yhteisöjen välillä, joiden on käsiteltävä epidemioita tai bioterrori-iskuja. Olemme kehittäneet tietokannan, joka tunnetaan nimellä Microbial Rosetta Stone. Tietokanta sisältää mikro-organismien nimet, taksonomiset luokitukset, taudit, erityiset havaitsemis- ja hoitoprotokollat sekä asiaa koskevan kirjallisuuden. Tietokannan rakenne helpottaa linkittämistä julkisiin genomitietokantoihin. Tässä asiakirjassa keskitytään tietokannassa oleviin tietoihin, jotka koskevat maailmanlaajuiseen kansanterveyteen vaikuttavia patogeenejä, uusia tarttuvia organismeja ja bioterrorismin uhkaavia tekijöitä. Microbial Rosetta Stone on saatavilla osoitteessa http://www.microbialrosettastone.com/. Tietokanta tarjoaa yleisön käyttöön ajantasaiset taksonomiset luokitukset ihmisillä esiintyvistä tauteja aiheuttavista organismeista, parantaa tautiraportoinnin nimikkeistön johdonmukaisuutta ja tarjoaa hyödyllisiä linkkejä eri julkisten genomitietokantojen ja kansanterveystietokantojen välillä.

**Tulos**

BMC Microbiology Mikrobien Rosetta Stone -tietokanta: Kokoelma maailmanlaajuisista ja uusista tartuntavaarallisista mikro-organismeista ja bioterrorismin uhkatekijöistä.

**Esimerkki 1.4144**

Influenssapandemian sattuessa sairaalat ja kunnalliset terveyspalvelut ovat ylikuormitettuja. Sen varmistamiseksi, että henkeä pelastavat terveyspalvelut voivat jatkua, Ontarion terveyssuunnitelmassa influenssapandemiaa varten (OHPIP) annetaan ohjeet influenssapotilaiden arvioimiseksi ja hoitamiseksi etänä ja vaihtoehtoisten arviointi-, hoito- ja lähetekeskusten (influenssakeskukset) käyttöönoton avulla. OHPIP tarjoaa myös välineitä ja resursseja paikallisille pandemiasuunnittelijoille, jotka auttavat heitä tämän strategian täytäntöönpanossa.

**Tulos**

Yhteisöpohjainen lähestymistapa influenssan arviointiin ja hoitoon pandemian aikana.

**Esimerkki 1.4145**

Shuang-Huang-Lian oraalineste (SHL) on tunnettu kiinalainen patenttilääke, joka sisältää kolmea kasviperäistä lääkettä: Radix Scutellariae, Flos Lonicerae Japonicae ja Fructus Forsythiae. Sitä käytetään yleensä viruksen tai bakteerien aiheuttaman akuutin ylähengitystieinfektion hoitoon. Vaikka FDA:n hyväksymän Veregen-kasvirohdosvalmisteen lisensointi on osoittanut kvantitatiivisen analyysin merkityksen kasviperäisten lääkkeiden laadunvalvonnassa, SHL:n kaltaisen kiinalaisen patenttilääkkeen kvantitatiivinen arviointi on edelleen haaste monimutkaisen kemiallisen profiilin vuoksi. Tässä tutkimuksessa määritettiin samanaikaisesti 15 SHL:n pientä molekyylikomponenttia (neljä flavonoidia, kuusi kinihappojohdannaista, kolme saponiineja ja kaksi fenyylietanoidiglykosidia) käyttämällä ultrakorkean suorituskyvyn nestekromatografiaa, johon on yhdistetty kvadrupoli-aikavalon massaspektrometria (UHPLC-Q-TOF-MS). Kolmen tärkeimmän sakkaridin eli fruktoosin, glukoosin ja sakkaroosin pitoisuudet kvantifioitiin käyttämällä korkean suorituskyvyn nestekromatografia-höyrystysvalon sirontailmaisinta aminopylväässä (HPLC-ELSD). Makromolekyylit kvantifioitiin saostamalla 80-prosenttisessa etanolissa, kuivaamalla sakka ja punnitsemalla. Vakiintuneet menetelmät validoitiin lineaarisuuden, herkkyyden, tarkkuuden, täsmällisyyden ja stabiilisuuden osalta, minkä jälkeen niitä sovellettiin menestyksekkäästi neljän eri valmistajan valmistamien 12 kaupallisen SHL-tuotteen erän analysointiin. Tulokset osoittivat, että 57,52-78,11 prosenttia (w/w) SHL:stä voitiin määrittää kvantitatiivisesti (ei-sakkaridiset pienet molekyylit: 1,77-3,75 %, monosakkaridit: 0,93-20,93 %, makromolekyylit: 2,63-5,76 % ja sakkaroosi: 49.20-65.94%). Tämä tutkimus voi tarjota hyödyllisen tavan arvioida kattavasti SHL:n laatua.

**Tulos**

Shuang-Huang-Lian-oraalinesteen kattava kvantitatiivinen analyysi UHPLC-Q-TOF-MS:n ja HPLC-ELSD:n avulla.

**Esimerkki 1.4146**

Metapneumovirus Pneumovirinae-alatyypissä. Metapneumoviruksen fuusioproteiini (F-proteiini) välittää isäntäsolujen sulautumista viruksen kalvoon infektiota varten. Trypsiinin ja/tai alhaisen pH:n aiheuttama kalvofuusio on hMPV:n osalta kannasta riippuvainen ilmiö. Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että aMPV:n kolmen alatyypin (aMPV/A, aMPV/B ja aMPV/C) F-proteiinit edistävät solu-solufuusiota ilman trypsiiniä. Trypsiinin läsnä ollessa ainoastaan aMPV/C F-proteiinin fuusioituvuus lisääntyi. AMPV:n F-proteiinien oletetulla pilkkoutumisalueella sijaitsevien aminohappojen asemissa 100 ja/tai 101 olevien aminohappojen mutageneesi paljasti, että aMPV:n F-proteiinien trypsiinivälitteistä fusogeenisuutta säätelevät asemissa 100 ja 101 olevat jäännökset. Lisäksi osoitimme, että aMPV/A- ja aMPV/B-F-proteiinit välittivät solu-solufuusion matalasta pH:sta riippumatta, kun taas aMPV/C-F-proteiini ei välittänyt sitä. Asemassa 294 olevan jäännöksen mutageneesi aMPV/A-, aMPV/B- ja aMPV/C-F-proteiineissa osoitti, että 294G:llä oli kriittinen rooli F-proteiinin välittämässä fuusiossa matalan pH:n olosuhteissa. Nämä havainnot aMPV:n F-proteiinin aiheuttamasta solu-solufuusiosta antavat uusia tietoja kalvofuusion ja aMPV:n patogeneesin taustalla olevista molekyylimekanismeista.

**Tulos**

Lintujen metapneumoviruksen fuusioproteiinien trypsiini- ja matalan pH:n välityksellä tapahtuva fusogeenisuus määräytyy positioiden 100, 101 ja 294 OPEN jäännösten mukaan.

**Esimerkki 1.4147**

Bakteerien ja virusten aiheuttamat hengitystieinfektiot aiheuttavat usein astmaoireita sekä aikuisilla että lapsilla. Tämä havainto ja myöhemmät mekanistiset tutkimukset ovat osoittaneet, että allergeenien, mikrobien ja atooppisen isännän välillä on tärkeitä vuorovaikutussuhteita. Mikrobien aiheuttamien astman pahenemisvaiheiden mekanismit tunnetaan vain puutteellisesti. Nykyisen tutkimuksen painopiste on patogeenisen mikrobin kohtaamisen jälkeisessä isännän tulehdusreaktiossa, johon kuuluu kemokiinien ja sytokiinien tuotannon vaihtelu ja joka johtaa muutoksiin keuhkoputkien yliherkkyydessä ja keuhkojen toiminnassa. Suora keuhkoputkien infektio, hermojen altistuminen ja siitä johtuva neurogeeninen tulehdus sekä poikkeava isännän immuunivaste ovat näiden toiminnallisten häiriöiden taustalla olevia mekanismeja. Viime aikoina on kiinnitetty huomiota puutteellisiin synnynnäisiin immuunivasteisiin, jotka ilmenevät puutteellisena interferonituotantona, koska niihin voidaan ehkä puuttua. Tässä katsauksessa kuvataan in vitro- ja in vivo -kokeellisiin malleihin ja epidemiologiseen näyttöön perustuvia ehdotettuja mekanismeja, jotka liittyvät astmageenisten mikrobien, immuunijärjestelmän ja atopian välisiin monimutkaisiin vuorovaikutussuhteisiin. Lisäksi siinä esitetään yhteenveto mahdollisista terapeuttisista strategioista, jotka kohdistuvat joko suoraan mikro-organismeihin tai niihin liittyvään tulehdukseen.

**Tulos**

Mikrobilääke-strategiat: Vaihtoehto allergian hoitoon?

**Esimerkki 1.4148**

Saatiin tupakkakasveja ( Nicotiana tabacum L.), joissa oli HBsAg-geeni, jota kontrolloi ( Aocs ) 3 AmasPmas, hybridipromoottori, joka sisältää agrobakteeristen oktopiini- ja mannopiinisyntaasigeenien säätelyelementtejä, sekä kasveja, joita kontrolloi sama promoottori ja adh 1 , maissin alkoholidehydrogenaasigeenin introni. Adh 1 -geenin intronin läsnäolo ei muuttanut merkittävästi çÇ s Ä g -geenin ilmentymistasoa kasveissa. Analysoitiin hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenin (HBs-antigeenin) ilmentymistä muunnetuissa kasveissa, jotka ilmentävät çÇ s Ä g:tä eri promoottoreiden valvonnassa. HBs-antigeenin määrä kasveissa, joissa HBsAg-geeniä kontrolloi ( Aocs ) 3 AmasPmas, hybridiagrobakteerista peräisin oleva promoottori, oli korkein juurissa, ja sen osuus liukoisen proteiinin kokonaismäärästä oli 0,01 %. HBs-antigeenin määrä kasveissa, joissa oli kaksoispromoottorilla 35S RNA kukkakaalimosaiikkiviruksen HBsAg-geeniä ohjaava promoottori, oli sama kaikissa kasvin elimissä, ja sen osuus liukoisen proteiinin kokonaismäärästä oli 0,06 %. HBsAg-geeniä kantavista ja HBs-antigeenia ilmentävistä kasveista saatiin karvaisia juuri- ja kallusviljelmiä.

**Tulos**

B-hepatiittiviruksen pinta-antigeenin kudosspesifinen ilmentyminen siirtogeenisissä kasvisoluissa ja kudosviljelyssä

**Esimerkki 1.4149**

Lintuinfluenssavirus H5N1 ja vuoden 2009 sikainfluenssa H1N1 ovat mahdollisesti vakavia pandemiauhkia ihmisten terveydelle, ja lentomatkustaminen helpottaa helposti tartuntatautien leviämistä. Aiemmissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole vielä otettu huomioon lentomatkustamisen vaikutuksia influenssan leviämiseen matemaattisten epidemiamallien rakentamisessa. Sen vuoksi tässä asiakirjassa keskityttiin influenssan siirtymiseen ihmisestä toiseen ja tutkittiin lentomatkustustoiminnan vaikutuksia influenssapandemiaan pienen maailman verkostossa. Lentomatkustustoimintaan kuuluvat matkustajien yhdistäminen, kuljettaminen ja jakelu lentoasemilla ja lennoilla. Dynaamiset leviämismallit kehitettiin pandemian odotettavissa olevien taakkojen arvioimiseksi valvontatoimenpiteiden kanssa ja ilman niitä. Tutkimuksessa tutkittiin myös, miten lentoliikenneverkon pienimaailman ominaisuudet helpottavat influenssan leviämistä ympäri maailmaa. Tulokset osoittavat, että heti kun influenssa leviää maailman 50 suurimmalle lentoasemalle, leviäminen nopeutuu huomattavasti. Rajallisten resurssien vuoksi strategia, jossa valvontatoimenpiteitä sovelletaan ensin 50 suurimmalle lentoasemalle 13. päivän jälkeen ja pian sen jälkeen kaikille muille lentoasemille, voi johtaa huomattavan tehokkaaseen torjuntaan. Kun taudin tarttuvuus lisääntyy, pandemian laajuus kasvaa ja pandemian alkamisajankohta siirtyy eteenpäin.

**Tulos**

Kehitteillä olevan influenssapandemian leviäminen ja hallinta pienen maailman lentoyhtiöverkossa.

**Esimerkki 1.4150**

Taustaa: Hygieniakäyttäytymisellä on merkittävä rooli tartuntatautien leviämisessä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ei-lääkkeellisiä interventioita (NPI) lasten influenssatartuntojen ehkäisemiseksi. Menetelmät: Laboratoriossa vahvistetut influenssatapaukset ilmenivät kausien 2009-10 ja 2010-11 aikana, ja ne sovitettiin yhteen iän ja konsultaatiopäivän mukaan. Tapausten ja kontrolliryhmien vanhemmilta kerättiin tietoja NPI:stä (käsienpesun tiheys, alkoholipohjaisen käsihuuhteen käyttö ja käsienpesu kontaminoituneiden pintojen koskettamisen jälkeen) seitsemän päivän aikana ennen oireiden ilmaantumista. Tulokset: Tapauksissa esiintyi enemmän perussairauksia, kuten keuhkokuumetta [OR = 3,23; 95 % CI: 1,38 -7,58 p = 0,007], astmaa [OR = 2,45; 95 % CI: 1,17 -5,14 p = 0,02] ja useampaa kuin yhtä riskitekijää [OR = 1,67; 95 % CI: 0,99 -2,82 p = 0,05]. Käsienpesu yli 5 kertaa päivässä [aOR = 0,62; 95 % CI: 0,39 -0,99 p = 0,04] oli ainoa tilastollisesti merkitsevä suojaava tekijä. Kun tarkasteltiin kahta ikäryhmää (esikouluikäiset 0-4-vuotiaat ja kouluikäiset 5-17-vuotiaat), ainoastaan kouluikäisten ryhmässä havaittiin negatiivinen yhteys influenssatartuntoihin sekä yli viisi kertaa päivässä tapahtuvan käsienpesun [aOR = 0,47; 95 % CI: 0,22 -0,99 p = 0,04] että käsienpesun osalta sen jälkeen, kun oli kosketettu saastuneita pintoja [aOR = 0,19; 95 % CI: 0,04 -0,86 p = 0,03]. Päätelmät: Tiheää käsien pesua olisi suositeltava influenssatartuntojen ehkäisemiseksi yhteisöllisessä ympäristössä ja erityisesti kouluikäisten ryhmässä.

**Tulos**

Muiden kuin lääkkeellisten toimenpiteiden tehokkuus lasten influenssan ehkäisyssä: tapaus-verrokkitutkimus CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group, Espanja.

**Esimerkki 1.4151**

2000-luvun alkupuolelta lähtien eri maista on raportoitu useita enterovirus-D68:n (EV D68) aiheuttamia hengitystiesairauksia. Viime aikoina suurin ja laajimmalle levinnyt EV-D68:aan liittyvä vakava akuutti hengitystiesairaus (SARI) puhkesi Pohjois-Amerikassa. Tässä raportissa kuvataan EV-D68-virukseen liittyvä vakava akuutti hengitystiesairaus Intiasta, jossa on koko genomin sekvenssi. Tapaus tunnistettiin syyskuussa 2017 kerätyn influenssan SARI-valvontanäytteen retrospektiivisen analyysin avulla seuraavan sukupolven sekvensoinnin avulla. EV-D68-positiivinen kaksivuotias lapsi sai astman kaltaisia oireita, joiden vuoksi hänet otettiin teho-osastolle. Lapsi oli negatiivinen influenssan, RSV:n, rinoviruksen, PIV:n, hMPV:n ja adenoviruksen suhteen reaaliaikaisella RT-PCR-testillä. NGS-tutkimuksessa löydettiin koko EV D68-genomi, joka kuuluu alaluokkaan B3. Teho-osastolla lapsi sai antibakteeri- ja viruslääkitystä. Lapsi toipui ilman jälkitauteja ja pääsi kotiin viikkoa myöhemmin. Tässä raportissa korostetaan, että on tärkeää tutkia tätä uutta EV-D68-virusta prospektiivisten tutkimusten avulla, jotta voidaan ymmärtää tautitaakkaa ja epidemiologista mallia maassa sekä sen vaikutuksia.

**Tulos**

Tapausselostus enterovirus-D68:aan liittyvästä vakavasta akuutista hengitystiesairaudesta Intiasta peräisin olevassa pediatrisessa tapauksessa.

**Esimerkki 1.4152**

Tavoite. Hoidettaessa erittäin tarttuvaa COVID-19-keuhkokuumetta teho-osaston sairaanhoitajilla on suuri 34 riski sairastua somaattisiin oireisiin (SSD). Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia 35 COVID-19-keuhkokuumetta hoitavien tehohoitajien oireita ja SSD:n syitä. Tutkimustulosten 36 odotetaan tarjoavan näyttöä paremman 37 hoitostrategian laatimista varten. Menetelmät. Tähän tutkimukseen osallistui yhteensä 140 tehohoitohoitajaa, jotka Jiangsu 39 Province Hospital valitsi työskentelemään Wuhanissa (COVID-19-epidemian epikeskus Kiinassa) 40 3. helmikuuta 2020. Kyselylomake "Somatic Symptom Disorders for ICU Nurses in Wuhan 41 No.1 Hospital" (Somaattisten oireiden häiriöt teho-osaston sairaanhoitajille Wuhan 41 No.1 Hospital) suunniteltiin kansainvälisen toimintakyvyn, 42 vammaisuuden ja terveyden luokituksen (ICF) perusteella. Tutkiva faktorianalyysi suoritettiin 43 oireiden ryhmittämiseksi ja logistinen regressioanalyysi oireiden riskitekijöiden löytämiseksi. 44 Tulokset. Viisi tärkeintä oiretta olivat rintakehän epämukavuus ja sydämentykytys (31,4 %), hengenahdistus 45 (30,7 %), pahoinvointi (21,4 %), päänsärky (19,3 %) ja huimaus (17,9 %). Eksploratiivisessa faktorianalyysissä oireet luokiteltiin kolmeen klusteriin: Hengitys- ja unihäiriöiden klusteri A (huimaus, uneliaisuus, hengenahdistus), ruoansulatuskanavan vaivojen ja kipujen klusteri B (pahoinvointi, päänsärky) ja yleisten oireiden klusteri C (kserostomia, väsymys, 49 rintakehän epämukavuus ja sydämentykytys). Klusterissa A virtsan/ulosteiden roiskeet, sukupuoli ja yskösten roiskeet 50 olivat itsenäisiä ennustavia tekijöitä. Klusterissa B suojalasien putoaminen ja virtsan/ulosteiden 51 roiskuminen olivat itsenäisiä ennustavia tekijöitä. C-klusterissa C virtsan/ulosteiden roiskuminen ja virtsan/ulosteiden 52 puhdistuma olivat itsenäisiä ennustavia tekijöitä. 53 Päätelmät. Wuhanin teho-osaston sairaanhoitajilla oli vaihtelevia ja päällekkäisiä SSD:tä. Nämä 54 SSD:t voitiin luokitella kolmeen oireklusteriin. Heidän 55 SSD:nsä ominaisuuksien perusteella voitaisiin toteuttaa erityisiä toimenpiteitä tehohoitajien terveyden turvaamiseksi. 56 57

**Tulos**

Journal Pre-proof Symptom Cluster of ICU nurses treating COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China Running Title: Wuhanissa, Kiinassa COVID-19-keuhkokuumepotilaita hoitavien teho-osaston sairaanhoitajien oireklusteri COVID-19-keuhkokuumepotilaita hoitavien teho-osaston sairaanhoitajien somaattiset oirehäiriöt vuonna

**Esimerkki 1.4153**

Taustaa: Salmonelloosi vesipuhvelin (Bubalus bubalis) vasikoilla on laajalle levinnyt sairaus, jolle on ominaista vakavat ruoansulatuskanavan vauriot, runsas ripuli ja vakava kuivuminen. Useat Salmonella-serovarit näyttävät pystyvän infektoimaan vesipuhveleita, mutta tästä eläinlajista kerätyt Salmonella-isolaatit ovat huonosti karakterisoituja. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Salmonella spp:n esiintyvyyttä vesipuhvelin vasikoissa, jotka kärsivät kuolemaan johtavasta gastroenteriitistä, ja eristettyjen S. Typhimurium -kantojen polyfaattinen karakterisointi suoritettiin. Tulokset: Kuolemaan johtavan gastroenteriitin saaneista 248 vesipuhvelin vasikasta saadun suolen sisällön mikrobiologisessa analyysissä todettiin merkittävä Salmonella spp. esiintyvyys (25 %), jolle oli ominaista eri serotyypit, joista yleisimpiä olivat Typhimurium (21 %), Münster (11 %) ja Give (11 %). Kaikki 13 S. Typhimurium -isolaattia liittyivät enterokoliittiin, jolle oli ominaista suoliston vakava vaurioituminen, ja niitä eristettiin vain satunnaisesti yhdessä jonkin muun mahdollisen gastroenteriitin aiheuttajan, kuten Cryptosporidium spp. tai Rotavirus tai Clostridium perfringensin kanssa. Muut Salmonella-isolaatit eristettiin enimmäkseen vähäisistä suolistovaurioista, ja ne eristettiin usein (78 % tapauksista) yhdessä muiden mikro-organismien kanssa, pääasiassa toksinogeenisten Escherichia coli -bakteerien (35 %), Cryptosporidium spp:n (20 %) ja rotaviruksen (10 %) kanssa. S. Typhimurium -kannat karakterisoitiin faagityypityksen avulla ja genotyypit määritettiin edelleen 24 virulenssigeenin polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Isolaateissa oli yhdeksän eri faagityyppiä ja 10 erilaista geneettistä profiilia. Lisäksi löydettiin ja karakterisoitiin kolme monofaasista S. Typhimurium (B:4,12:i:-) -isolaattia, joilla oli kolme erilaista faagityyppiä ja kolme erilaista virulotyyppiä. Molekyylitason karakterisointi laajennettiin koskemaan 7:ää S. Muenster- ja 7:ää S. Give -isolaattia, mikä osoitti erilaisten virulotyyppien olemassaolon myös näiden serovarien sisällä. Kolmea S. Typhimuriumin edustavaa kantaa testattiin in vivo hiiren sekainfektiomallissa. Patogeenisimmalle kannalle oli ominaista virulenssitekijöiden suuri määrä ja ohutta aggregaattista fimbriaa koodaavan agfA-lokuksen esiintyminen. Päätelmät: Nämä tulokset osoittavat, että Salmonella, erityisesti S. Typhimurium, liittyy usein vesipuhvelin vasikoiden gastroenteriittiin. Lisäksi eri virulenssimarkkereiden lukumäärän ja jakautumisen vaihtelu kerättyjen S. Typhimurium -kantojen välillä viittaa siihen, että tämän serovarin sisällä on erilaisia patotyyppejä, jotka voivat olla vastuussa erilaisista kliinisistä oireyhtymistä.

**Tulos**

Vesipuhvelivasikoiden suolistosta eristettyjen Salmonella spp. serovarien monimuotoisuus gastroenteriitin yhteydessä.

**Esimerkki 1.4154**

Taustaa: B19-viruksen (B19V) odottamattoman suurta seroprevalenssia ja patogeenista potentiaalia on havaittu tietyissä malariasta kärsivissä maissa samaan aikaan, kun klorokiinia (CQ) käytetään paikallisesti malarian ensilinjan hoitona. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida CQ:n ja muiden yleisten malarialääkkeiden vaikutusta B19V-infektioon in vitro ja mahdollisia epidemiologisia seurauksia Papua-Uuden-Guinean (PNG) lasten osalta. Menetelmä/pääasialliset tulokset: Viruksen RNA:ta, DNA:ta ja proteiineja analysoitiin eri solutyypeissä B19V-infektion jälkeen useiden malarialääkkeiden läsnä ollessa. B19V-infektiotilanteen, aikaisemman 4-aminokinoliinin käytön ja anemian välisiä yhteyksiä arvioitiin 200:lla 10-vuotiaalla PNG:n lapsella, jotka osallistuivat vakavia infektioita koskevaan tapaus-verrokkitutkimukseen. CQ:lla käsitellyissä soluissa viruksen RNA:n, DNA:n ja proteiinien synteesi oli merkittävästi suurempi ja tapahtui aikaisemmin kuin kontrollisoluissa. CQ helpottaa B19V-infektiota minimoimalla saapuvien hiukkasten solunsisäisen hajoamisen. Muista malarialääkkeistä vain amodiaquinilla oli vastaava vaikutus. B19V IgM -seropositiivisuus oli yleisempää 111:llä lapsella, joilla oli vaikea anemia (hemoglobiini ,50 g/l), kuin 89:llä terveellä kontrollilapsella (15,3 % vs. 3,4 %; P = 0,008). Lapsilla, jotka olivat joko B19V IgM- tai PCR-positiivisia, 4-aminokinoliinin käyttöön liittyi merkittävästi alhaisempi hemoglobiinipitoisuus. Johtopäätökset/merkitys: Tietomme viittaavat vahvasti siihen, että 4-aminokinoliinilääkkeet ja niiden metaboliitit pahentavat B19V:hen liittyvää anemiaa edistämällä B19V:n replikaatiota. Olisi harkittava muun kuin 4-aminokinoliinilääkkeen valintaa artemisiiniiniyhdisteiden kumppaniksi yhdistelmämalarialääkehoidossa.

**Tulos**

Klorokiini ja sen johdannaiset pahentavat B19V:hen liittyvää anemiaa edistämällä viruksen replikaatiota.

**Esimerkki 1.4155**

Esittelemme tapauksen, jossa 51-vuotiaalle miehelle, jolla oli panhypopituarismi, kehittyi akuutin influenssa A -infektion yhteydessä kliinisesti lievä enkefalopatia, jossa oli vaurio aivokurkiaisen pernassa. Potilaan alkuvaiheen oireisiin kuului hypernatremia, joka johtui jo aiemmin esiintyneestä iatrogeenisesta keskushermostoperäisestä diabetes insipiduksesta. Hypernatremian riittävästä hoidosta huolimatta potilaan taudinkulkua vaikeutti muuten selittämätön lievä enkefalopatia. Aivojen magneettikuvauksessa havaittiin diffuusion rajoittama vaurio aivokurkiaisen pernassa. Tämä oirekuva sopi lievään enkefalopatiaan, johon liittyy reversiibeli pernan vaurio (MERS). Tämä on ensimmäinen raportoitu tapaus, jossa MERS-oireyhtymä johtuu influenssa A -infektiosta aikuispotilaalla Yhdysvalloissa. Influenssa A-infektioon ja aivokurkiaisen reversiibeliin pernalevesioon liittyvän lievän enkefalopatian ennuste on suotuisa ja se paranee spontaanisti. TAUSTAA

**Tulos**

Lievä enkefalopatia, johon liittyy palautuva pernavaurio influenssa A -infektiopotilaalla - ensimmäinen raportti aikuispotilaasta Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.4156**

Korkea lämpötila liittyy ainoastaan influenssa A:n esiintymiseen. Korkea vuorokausilämpötila (DTR) aiheuttaa enemmän A-influenssatapauksia. Matala DTR aiheuttaa enemmän influenssa B -tapauksia. Korkea DTR ja matala lämpötila olivat keskeisiä tekijöitä influenssa A:n ja B:n osalta erikseen. g r a p h i k a a l a b s t r a c t X-akseli: Ilmastomuuttujan arvo; Y-akseli: kahden viikon viiveellä kumulatiivinen suhteellinen riski (RR), joka osoittaa, kuinka monta kertaa todennäköisemmin influenssaan sairastutaan viitearvoon (Ref) verrattuna; yhtenäinen viiva: RR-arvo; harmaa varjo: 95 prosentin luottamusväli (95 % CI). Useimmissa aiemmissa tutkimuksissa on keskitytty ilmastomuuttujien ja kausi-influenssa-aktiivisuuden väliseen yhteyteen trooppisilla tai lauhkeilla vyöhykkeillä, mutta subtrooppisen Kiinan eri influenssatyyppien yhteyksistä tiedetään vain vähän. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia useiden ilmastomuuttujien yhteyttä influenssa A- (Flu-A) ja B-viruksen (Flu-B) tartuntoihin Shanghaissa, Kiinassa. Viikoittaiset influenssavirus- ja ilmastotiedot (keskilämpötila (MeanT), vuorokausilämpötilan vaihteluväli (DTR), suhteellinen kosteus (RH) ja tuulen nopeus (Wv)) kerättiin kesäkuun 2012 ja joulukuun 2018 välisenä aikana. Tällaisten yhteyksien arvioimiseksi kehitettiin yleistettyjä lineaarisia malleja (GLM), hajautetun viiveen epälineaarisia malleja (DLNM) ja regressiopuumalleja. MeanT aiheutti influenssa-A:n riskin huipun 1,4 °C:n lämpötilassa (2 viikon kumulatiivinen suhteellinen riski (RR): 14,88, 95 %:n luottamusväli (CI): 8,67-23,31) ja 25,8°C (RR: 12,21, 95 %:n CI: 6,64-19,83), Flu-B:llä oli huippu 1. 4°C:ssa (RR: 26,44,). Flu-A:n korkein RR oli 23,05 (95%CI: 5,12-88,45) DTR:n ollessa 15,8 °C, Flu-B:n korkein RR oli 38,25 (95%CI: 15,82-87,61) 3,2 °C:ssa. Kun RH oli 51,5 %, Flu-A:n RR oli korkein (9,98, 95%CI: 4,03-26,28) ja Flu-B:n RR (4,63, 95%CI: 1,95-11,27). Wv 3,5 m/s aiheutti Flu-A:n (7,48, 95%CI: 2,73-30,04) ja . DTR 12°C ja MeanT <22°C olivat Flu-A:n ja Flu-B:n tärkeimmät tekijät erikseen. Tutkimuksessa havaittiin j o u r n a l h o m e p a g e : w w w w . e l s e v i e r . c o m / l o c a t e / s c i t o t o t e n v monimutkaisia epälineaarisia suhteita ilmaston vaihtelun ja eri influenssatyyppien välillä Shanghaissa. Ehdotamme säämuuttujien huolellista käyttöä subtrooppisten alueiden influenssan ennustamisessa ottaen huomioon tällaiset monimutkaiset yhteydet, mikä voi helpottaa hallitusta ja terveysviranomaisia minimoimaan paremmin kausiluonteisen influenssan vaikutuksia.

**Tulos**

Ilmaston vaihtelun ja influenssa A- ja B-viruksen kausittaisen leviämisen monimutkaiset yhteydet subtrooppisessa Shanghaissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.4157**

Kissan suoliston limakalvoon liittyvän imukudoksen (MALT) karakterisointi helpottaa kissan suolistosairauksien tutkimista ja edistää kissan käyttöä eläinmallina useille ihmisen sairauksille, joihin liittyy suoliston imukudos. Näihin kuuluvat tulehdukselliset suolistosairaudet, virukseen ja muuhun kuin virukseen liittyvät suoliston lymfoomat ja immunode®cienssiin liittyvät oireyhtymät. Normaalin ohutsuolen diffuusin MALT:n morfologinen ja fenotyyppinen karakterisointi 22 SPF-kissalla suoritettiin käyttämällä suolen leukosyyttien sytometriaa ja sytologiaa eristetyistä suolen leukosyyteistä epiteelin sisäisistä ja lamina proprialeista osastoista sekä immunohistologiaa kissan pohjukaissuolesta, jejunumista ja ileumista saaduista kudoksista. Epiteelin sisäistä osastoa (IEC) hallitsivat lymfosyytit (> 85 %), jotka sisälsivät usein intrasytoplasmisia rakeita. Silmiinpistävimmät havainnot IEC:ssä olivat CD8a-lymfosyyttien (40 %), joiden oletetaan ilmentävän CD8aa-ketjuja, ja CD4À/CD8À-lymfosyyttien (kaksoisnegatiivisten) (44 %) suuri osuus sekä CD3/ CD11d-lymfosyyttien pienen alaryhmän (6 %) johdonmukainen esiintyminen. CD4-lymfosyyttien pieniä prosenttiosuuksia (10 %) havaittiin siten, että IEL:n CD4:CD8-suhde (0,25) oli alhainen. LPC sisälsi myös enemmistön T-soluista ja vähän plasmasoluja. Tässä lokerossa oli kuitenkin vähemmän CD8a-lymfosyyttejä (28 %) ja enemmän CD4-lymfosyyttejä (27 %) kuin IEC:ssä. LPL:n CD4:CD8-suhde (1,0) pysyi kuitenkin alhaisena verrattuna perifeerisen veren suhteeseen. Kissan MALT:ssä MHC-luokan II ilmentyminen oli vähäisempää kuin muissa perifeerisissä lymfaattisissa osastoissa. Tämän tutkimuksen tulokset tarjoavat tärkeitä viitearvoja tulevia tutkimuksia varten, joissa käytetään kissan suoliston lymfosyyttejä, ja osoittavat, että kissan diffuusin MALT:n leukosyyttijakauma ja fenotyyppiset ominaisuudet näyttävät olevan suurelta osin samanlaisia kuin hiiren, rotan ja ihmisen vastaavissa. #

**Tulos**

Kissan ohutsuolen diffuusin limakalvoon liittyvän lymfaattisen kudoksen karakterisointi 4 2 7 ( 0 0 ) 0 0 0 1 8 1 -1

**Esimerkki 1.4158**

Aiemmin on osoitettu, että tuhkarokkovirukselle (MV) spesifisen sytotoksisuuden (CTL) muodostuminen on vähentynyt potilailla, joilla on multippeliskleroosi (MS). Sen sijaan influenssavirukselle (FLU) ja sikotautivirukselle spesifinen CTL on normaali. On epävarmaa, rajoittuuko vähentynyt CTL MS-potilaiden MS-virukseen vai voiko vähentynyttä CTL:ää esiintyä myös muille viruksille. Koska MV-spesifistä CTL:ää rajoittavat pääasiassa HLA-luokan II molekyylit, kun taas FLU- ja sikotautispesifisellä CTL:llä on suuria HLA-luokan I rajoitettuja komponentteja, MV-spesifisen CTL:n vähentynyt määrä saattaa heijastaa laajempaa HLA-luokan II rajoitetun CTL:n vähentymistä MS-potilailla. Tämän kysymyksen tutkimiseksi tutkittiin herpes simplex -virukselle tyypin I (HSV) spesifisten CTL:ien muodostumista. HSV-spesifinen CTL on MV-spesifisen CTL:n tavoin pääasiassa HLA-luokan II molekyylien rajoittama. Havaitsimme, että MS-potilailla oli vähentynyt CTL:n muodostuminen sekä MV:tä että HSV:tä vastaan. Useimmilla, mutta ei kaikilla potilailla, joiden CTL:n muodostuminen yhtä virusta vastaan oli vähentynyt, oli samanlainen heikentyminen myös toista virusta vastaan. Joillakin potilailla CTL:n muodostuminen oli kuitenkin vähentynyt vain MV:tä tai HSV:tä vastaan. Nämä havainnot laajentavat aiempia havaintojamme MS-potilaiden vähentyneestä MV-spesifisestä CTL:stä toiseen HLA-luokan II rajoitettuun virukseen, HSV:hen. Tällainen väheneminen voi heijastaa erillisiä immuunitoiminnan heikkenemisiä erillisiä viruksia kohtaan, mahdollisesti sellaisia, jotka liittyvät viruksen pysyvyyteen, tai se voi heijastaa yleisempää vikaa HLA-luokan II rajoittuneessa CTL:ssä.

**Tulos**

Multippeliskleroosipotilailla on vähentynyt HLA-luokan II rajoitettu sytotoksinen vaste, joka on spesifinen sekä tuhkarokolle että herpesvirukselle.

**Esimerkki 1.4159**

Taustaa: Kroonisissa keuhkosairauksissa, kuten idiopaattisessa keuhkofibroosissa ja astmassa, reaktiiviset happilajit (ROS) vaikuttavat keuhkojen toimintahäiriöihin. Menetelmät: In vitro -tutkimuksessa selvitettiin astragaliinin, persimon-lehdistä ja vihreän teen siemenistä saatavan kaempferoli-3-O-glukosidin, estäviä vaikutuksia oksidatiivisen stressin aiheuttamaan hengitysteiden fibroosiin. In vivo -tutkimuksessa tutkittiin astragaliinin alentavia vaikutuksia epiteelin ja mesenkyymin väliseen siirtymään BALB/c-hiirissä, jotka oli herkistetty ovalbumiinilla (OVA). Tulokset: Altistuminen 20 μM H 2 O 2 :lle 72 tunnin ajan kiihdytti E-kadheriinin häviämistä ja vimentiinin induktiota hengitysteiden epiteelisoluissa BEAS-2B-soluissa, mikä kumoutui ei-toksisella astragaliinilla 1-20 μM. Astragaliini lievitti OVA-haasteen lisäämiä ROS- ja vimentiinipitoisuuksia hengitysteiden kudoksissa. Kollageenin tyypin 1 tuotanto lisääntyi H 2 O 2 -altistetuissa epiteelisoluissa ja kollageenikuitujen laskeutumista havaittiin OVA-haastetun hiiren hengitysteissä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin lisäksi, että hapetusstressin käynnistämä autofaginen säätely oli vastuussa hengitysteiden fibroosin indusoimisesta. H 2 O 2 lisäsi voimakkaasti autofagiaan liittyvien beclin-1:n ja kevyiden ketjujen 3A/B (LC3A/B) ekspressioinduktiota 4 tunnin kuluessa, ja astragaliini esti tällaisen induktion H 2 O 2 :lla. Tämä yhdiste esti ROS:n edistämän autofagosomin muodostumisen BEAS-2B-soluissa. Vastaavasti OVA-herkistyneissä hiirissä beclin-1:n ja LC3A/B:n ilmentyminen indusoitui voimakkaasti, ja astragaliinin oraalinen anto esti autofagosomin muodostumisen estämällä näiden proteiinien induktiota OVA-herkistyneessä hengitysteiden subepiteelissä. Autofagian indusoiminen spermidiinillä vaikutti epiteelin E-kadheriinin ja vimentiinin induktioon, joka estettiin astragaliinihoidolla. Johtopäätökset: Nämä tulokset osoittavat, että astragaliini voi tehokkaasti lievittää ROS:n edistämää keuhkoputkien fibroosia estämällä autofagosomien muodostumista hengitysteissä.

**Tulos**

Astragaliini estää autofagiaan liittyvää hengitysteiden epiteelin fibroosia.

**Esimerkki 1.4160**

Glykosyylitransferaasit (GT) ovat kaksisuuntaisia biokatalyyttejä, jotka katalysoivat erilaisten molekyylien glykosylaatiota. GT:iden laajamittaiset sovellukset glykosidien muodostuksessa ovat kuitenkin rajallisia, koska ne tarvitsevat substraatteina kalliita nukleotidifosfaatti (NDP)-sairaaleja tai NDP:tä. Pyrkiessämme luonnehtimaan joustavia GT:itä luonnontuotteiden glykodiversifiointiin eristimme tässä Ornithogalum caudatum -kasvintuhoojasta peräisin olevan cDNA:n, jonka nimeksi tuli OcUGT1 ja joka koodasi flavonoidi-GT:tä, joka kykeni katalysoimaan trans-glykosylaatioreaktioita, mikä mahdollisti glykosidien muodostumisen ilman NDP-sugareiden tai NDP:n lisäyksiä. Lisäksi OcUGT1:llä havaittiin olevan vielä viidenlaisia toimintoja, mukaan lukien klassinen sokerinsiirtoreaktio ja kolme reversiibeliä reaktiota, nimittäin NDP-sokerin synteesi, sokerien vaihto ja aglykonien vaihtoreaktiot sekä entsymaattinen hydrolyysireaktio, mikä viittaa siihen, että OcUGT1:llä on sekä glykosyylitransferaasi- että glykosidaasitoimintoja. Ekspressioprofiilit osoittivat, että OcUGT1:n ekspressio oli riippuvainen kehityksestä ja että ympäristötekijät vaikuttivat siihen. OcUGT1:n epätavallinen monitoiminnallisuus laajentaa OcUGT1:n sovellettavuutta ja tuottaa siten erilaisia hiilihydraattia sisältäviä rakenteita. Glykosylaatio on yksi tärkeimmistä modifikaatioreaktioista, jossa sokeriryhmiä siirretään pieniin molekyylisiin akseptoreihin, jolloin muodostuu erilaisia glykosideja, joilla on terapeuttisia mahdollisuuksia 1 . Entsyymipohjaisia glykosylaatioita suorittavat pääasiassa kahdenlaiset hiilihydraattiaktiiviset entsyymit (CAZymes), glykosyylitransferaasit (GT:t, EC 2.4.x.y) ja glykosidaasit (glykosidihydrolaasit; EC 3.2.x.y) 2 . Glykosidaasit ovat luonnostaan hydrolyyttisiä entsyymejä, jotka tavallisesti pilkkovat glykosidisidoksia 3 . Glykosidaasien avustamia glykosylaatioita voidaan kuitenkin saada aikaan trans-glykosylaatioreaktioilla tietyissä kontrolloiduissa olosuhteissa 4 . Suurin osa luonnossa esiintyvistä glykosylaatioreaktioista suoritetaan GT-katalysoituna, jolloin aktivoitujen NDP-sairaiden hiilihydraattiosuudet siirtyvät akseptorimolekyyleihin 5 . GT-katalysoituja glykosylaatioita tehtiin myös suorittamalla GT-reaktiot käänteisesti 6 . Uusia glykosideja voidaan synnyttää GT:n katalysoimilla reversiibeleillä sokeri- tai aglykoninvaihtoreaktioilla lisäämällä ylimääräistä NDP:tä 6,7 . Siksi on selvää, että GT:t mielletään yleisesti kaksisuuntaisiksi biokatalyytteiksi, joita käytetään pienten molekyylien glykosylaatiossa 1, 8, 9 . Huolimatta GT:iden validoidusta potentiaalista glykosidien tuotannossa GT:iden laajamittaiset sovellukset teollisuudessa ovat kuitenkin jääneet vähäisiksi, koska GT-katalysoidut eteenpäin suuntautuvat tai reversiibelit reaktiot edellyttävät kalliita NDP-sokereita tai NDP:tä. Tässä raportoimme, että flavonoidi-GT, jota kutsutaan nimellä OcUGT1, katalysoi trans-glykosylaatioreaktioita, mikä mahdollistaa glykosidien muodostumisen ilman NDP-sokerien tai NDP:n lisäyksiä. Erityisesti Ornithogalum caudatum -lääkekasvin flavonoidiglykosylaatioiden uusien biokatalyyttien seulonnassa löysimme monitoimisen flavonoidi-GT OcUGT1:n, jolla on vähintään kuusi toimintatyyppiä, mukaan lukien klassinen sokerinsiirtoreaktio ja kolme palautuvaa reaktiota, nimittäin NDP-sokerin synteesi, sokerien vaihto ja aglykonien vaihtoreaktiot, sekä glykosidaasispesifiset hydrolyysi- ja trans-glykosylaatioreaktiot. Nämä todisteet osoittivat, että OcUGT1:llä on seuraavat ominaisuudet

**Tulos**

Ornithogalum caudatumista peräisin olevan monitoimisen flavonoidiglykosyylitransferaasin eristäminen ja karakterisointi, jolla on glykosidaasiaktiivisuus OPEN

**Esimerkki 1.4161**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-koronaviruksen (MERS-CoV) leviäminen terveydenhuollon työntekijöiden ja potilaiden välillä on dokumentoitu, ja kuolleisuus on noin 36 prosenttia. Ehdotamme, että kehittyneet infektioiden torjuntatoimenpiteet (A-IC) yhdessä perusinfektioiden torjuntatoimenpiteiden (B-IC) kanssa auttavat vähentämään taudinaiheuttajien leviämistä. B-IC-menetelmiin kuuluvat tavanomaiset ja siirtoon perustuvat varotoimet. A-IC-menetelmät ovat keskuksessamme toteutettuja aloitteita, joilla tehostetaan B-IC-menetelmien tehokkuutta. Tavoite: Tutkia B-IC- ja A-IC-menetelmien yhdistämisen tehokkuutta MERS-CoV:n tarttumisen estämiseksi HCW:hen. Menetelmät: Retrospektiivinen havainnointitutkimus. A-IC-toimenpiteisiin kuuluvat hallinnollinen tuki päivittäisillä kierroksilla, infektioiden torjuntariskien arviointi, oikea-aikainen seulonta, eristäminen ja näytteiden analysointi, yhteistyö, epidemiasuunnittelu, varastojen kartuttaminen, valmiussuunnitelmien toteuttaminen, henkilökohtaisten suojavarusteiden käyttö hengitysteiden kehittyneessä hoidossa, reaaliaikaisen sähköisen eristysmerkintäjärjestelmän käyttö, infektioiden ehkäisy- ja torjuntaryhmän päivystyskäytännöt, siirtoa edeltävä MERS-CoV-testi ja koulutus. Tulokset: Yhteensä 874 reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiolla tehtyä MERS-CoV-testiä tehtiin 1. heinäkuuta 2013 alkaneen ja 31. tammikuuta 2015 päättyneen ajanjakson aikana. Testattiin 6994 muuta kuin HCW:hen kuulumatonta henkilöä, joista 16:n MERS-CoV-testin tulos oli positiivinen, ja heidän tartuntansa oli yhteisön hankkima. Kuusikymmentäyhdeksän prosenttia vahvistetuista MERS-CoV-positiivisista tapauksista oli miehiä, ja heidän keski-ikänsä oli 56 vuotta (vaihteluväli 19-84 vuotta). Kaikista MERS-CoV:n varalta testatuista henkilöistä 180 oli terveydenhuollon työntekijöitä, ja positiivisuus oli nolla. Päätelmät: B-IC- ja A-IC-menetelmien yhdistelmän noudattaminen vähentää MERS-CoV:n tarttumisriskiä HCW:hen.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-koronaviruksen tartuntariskin vähentämiseksi toteutetut infektioiden torjunta- ja ehkäisykäytännöt Saudi-Arabiassa sijaitsevassa korkea-asteen hoitolaitoksessa.

**Esimerkki 1.4162**

Tarkoitus: Tarkoituksena on tutkia, onko tietokonetyökalun käyttö mahdollista vuoden 2019 koronaviruskuumeen (COVID-19) vakavuuden määrittämiseksi tietokonetomografiakuvien perusteella. Materiaalit ja menetelmät: Tutkimme takautuvasti 44 vahvistettua COVID-19-tapausta. Radiologit arvioivat kaikki tapaukset erikseen (visuaalisesti) ja talon sisäisen tietokoneohjelmiston avulla. Radiologi pisteytti vaurioiden asteen visuaalisesti kunkin viiden keuhkolohkon osalta seuraavasti: 0, ei vaurioita; 1, <1/3 osuutta; 2, >1/3 ja < 2/3 osuutta; ja 3, >2/3 osuutta. Leesioiden tiheys arvioitiin lasimaasälpäpeitteen (GGO), konsolidoitumisen ja fibroosin osuuden perusteella. Tietokonetyökalulla saatuja parametreja olivat keuhkojen tilavuus (ml), leesion tilavuus (ml), leesion prosenttiosuus (%) ja keskimääräinen leesion tiheys (HU) koko keuhkosta, oikeasta keuhkosta, vasemmasta keuhkosta ja kustakin keuhkolohkosta. Radiologien saamien pisteiden ja tietokoneohjelmiston tuottamien kvantitatiivisten tulosten korrelaatio testattiin. Khiin neliö -testillä testattiin radiologin ja tietokoneen tuottamien leesioiden prosenttiosuuksien yhdenmukaisuutta oikeassa/vasemmassa keuhkossa, ylä-/alalohkossa ja kussakin viidestä lohkosta. Tulokset osoittivat, että radiologien ja tietokoneohjelmiston saamien vaurio-osuuspisteiden välillä oli vahva tai kohtalainen korrelaatio (r vaihteli 0,7679:stä 0,8373:een, P < 0,05) ja että GGO:n osuuden ja keskimääräisen leesiotiheyden välillä oli kohtalainen korrelaatio (r ¼ À0,5894, P < 0,05) sekä konsolidoinnin osuuden ja keskimääräisen leesiotiheyden välillä (r ¼ 0,6282, P < 0,05). Tietokoneavusteinen kvantifiointi osoitti tilastollisesti merkitsevästi suuremman leesioprosentin alemmissa lohkoissa kuin radiologien arvioima (c 2 ¼ 8,160, P ¼ 0,004). Päätelmät: Kokeemme osoittivat, että tietokonetyökalulla voitiin luotettavasti ja tarkasti arvioida keuhkokuumeen vakavuus ja jakautuminen tietokonetomografiakuvissa.

**Tulos**

Kvantitatiivinen tietokonetomografia-analyysi koronavirustautien vaikeusasteen määrittämiseksi 2019-NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.4163**

Taustaa. Flunssa tai ylähengitystieinfektio (URI) on hyvin yleinen pienten lasten keskuudessa, ja se johtaa usein välikorvatulehdukseen (OM). Tiettyjen virusten aiheuttaman URI:n komplisoiman OM:n esiintyvyyttä ja ominaisuuksia ei ole tutkittu hyvin. Menetelmät. Teimme prospektiivisen pitkittäiskohorttitutkimuksen, johon osallistui 294 tervettä lasta (ikä 6 kuukaudesta 3 vuoteen). Jokaista lasta tarkkailtiin yhden vuoden ajan, jotta voitiin arvioida tiettyjen virusten aiheuttaman URI:n, akuutin OM:n (AOM) ja OM:n, johon liittyi effuusio (OME), esiintyminen. Tulokset. Dokumentoimme 1295 URI-episodia (5,06 episodia lapsivuotta kohti) ja 440 AOM-episodia (1,72 episodia lapsivuotta kohti). Virustutkimuksia tehtiin 864 URI-episodista; 63 % oli viruspositiivisia. Rhinovirus ja adenovirus havaittiin yleisimmin URI:n aikana. URI:n komplisoiman OM:n kokonaisesiintyvyys oli 61 %, mukaan lukien AOM:n esiintyvyys 37 % ja OME:n esiintyvyys 24 %. Nuori ikä oli tärkein URI:n komplisoituneen AOM:n ennustaja. AOM:ää esiintyi noin puolella lapsista, joilla oli adenoviruksen, hengitystieoireyhtymäviruksen tai koronaviruksen aiheuttama URI, ja noin kolmanneksella lapsista, joilla oli influenssaviruksen, parainfluenssaviruksen, enteroviruksen tai rinoviruksen aiheuttama URI. Päätelmät. Yli 60 prosentissa pienten lasten oireisista URI-episodeista AOM ja/tai OME oli komplisoitunut. Nuori ikä ja tietyt virustyypit ennustivat AOM:n komplisoimaa URI:tä. Pienten lasten kohdalla OM:n ehkäisystrategiaan olisi kuuluttava viruksen aiheuttaman URI:n ehkäisy. Strategia voi olla tehokkaampi, jos etusijalle asetetaan sellaisten keinojen kehittäminen, joilla estetään adenovirukseen ja hengitystieinfektiovirukseen liittyvä URI. Nuhakuume tai ylähengitystieinfektio (URI), joka on erilaisten virusten aiheuttama sairaus, on yleinen sairaus. Erityisen alttiita URI:lle ovat pienet lapset, erityisesti ne, jotka käyvät päiväkodeissa [1] [2] [3] . Pienten lasten URI:hen liittyy usein välikorvatulehdus (OM) [4, 5] . URI:n suuri esiintyvyys on tehnyt OM:stä yhden yleisimmistä lastenlääkärin vastaanotolla ja päivystyspoliklinikalla esiintyvistä sairauksista [6, 7] . OM johtaa antibioottien laajamittaiseen käyttöön ja per...

**Tulos**

Viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio ja välikorvatulehdus komplikaatio pienillä lapsilla

**Esimerkki 1.4164**

Taustaa: Vaikka rokotteita käytetään yleisesti sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) torjuntaan, turvallisuus on ollut huolestuttavaa, koska MLV:n virulenssi muuttuu nopeasti virulenssiksi sikojen replikaation aikana. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että mutanttivirukset ovat syntyneet antiviraalisten mutageenien aikaansaaman tappavan mutageenisuuden seurauksena ja että näillä viruksilla on suurempi geneettinen stabiilisuus kuin niiden emokannoilla, koska ne ovat saaneet vastustuskyvyn satunnaista mutaatiota vastaan. Näin ollen tätä strategiaa tutkittiin PRRSV:n genomin vakauttamiseksi tässä tutkimuksessa. Tulokset: Neljän antiviraalisen mutageenin (ribaviriini, 5-fluorourasiili, 5-atsasitidiini ja amiloridi) antiviraalisia vaikutuksia arvioitiin tyypin 2 PRRSV:n prototyyppiä VR2332 vastaan. Mutageeneista ribaviriinilla ja 5-fluorourasiililla oli merkittäviä antiviraalisia vaikutuksia VR2332:ta vastaan. Näin ollen VR2332:ta passagoitiin sarjamuodossa MARC-145-soluissa ribaviriinin läsnä ollessa useilla eri pitoisuuksilla ribaviriinille resistenttien mutanttien syntymisen helpottamiseksi. Kaksi ribaviriinille resistenttiä mutanttia, RVRp13 ja RVRp22, syntyi sarjapassituksissa 0,1 ja 0,2 mM ribaviriinin läsnäollessa. Näiden resistenttien mutanttien geneettistä stabiilisuutta arvioitiin MARC-145-soluissa ja niitä verrattiin VR2332:een. Odotetusti ribaviriinille resistentit mutantit osoittivat suurempaa geneettistä stabiilisuutta kuin niiden emovirus. Päätelmät: Yhteenvetona voidaan todeta, että ribaviriini ja 5-fluorourasiili tukahduttivat tehokkaasti PRRSV:n replikaation MARC-145-soluissa. Ribaviriinille vastustuskykyisiä mutantteja syntyi kuitenkin, kun niitä käsiteltiin matalilla ribaviriinipitoisuuksilla (≤0,2 mM), ja nämä mutantit olivat geneettisesti vakaampia soluviljelmien sarjakäsittelyn aikana.

**Tulos**

Ribaviriinin vaikutukset sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen replikaatioon ja geneettiseen vakauteen

**Esimerkki 1.4165**

Kehitettiin antigeenin vangitsemiseen perustuva entsyymi-immunosorbenttimääritys (AC-ELISA) ankan enteritisviruksen (DEV) UL24-antigeenin tehokkaaseen havaitsemiseen käyttämällä polyklonaalisia vasta-aineita. Ankat ja kanit immunisoitiin vastaavasti ekspressoidulla UL24-rekombinanttiproteiinilla. Ankoista ja kaneista saadut IgG-vasta-aineet UL24:ää vastaan puhdistettiin ja niitä käytettiin sieppausvasta-aineina. Optimoidun AC-ELISA:n spesifisyys arvioitiin käyttämällä DEV:tä, ankkahepatiittivirusta (DHV), ankkahepatiitti B -virusta (DHBV), hanhenruttovirusta (GPV), Riemerella anatipestiferiä (R.A.), Escherichia colia (E. coli), Pasteurella multocida (P.M.) ja Salmonella Enteritidis (S.E.). Ainoastaan DEV-näytteet antoivat spesifisen ja voimakkaan signaalin. Menetelmän herkkyysraja DEV:n havaitsemisessa oli 46 ng/100 l. PCR:ään ja viruksen eristämiseen verrattuna kokeellisesti tartunnan saaneiden seerumien havaitsemisessa oli 100 prosentin yksimielisyysaste. Kliinisillä näytteillä tehty vertailutesti neutralisaatiotestin ja AC-ELISA-menetelmän välillä osoitti, että AC-ELISA-menetelmällä todellisten positiivisten tulosten osuus oli 0,90 ja todellisten negatiivisten 0,67. Nämä tulokset osoittivat, että AC-ELISA-menetelmä on nopea, herkkä ja luotettava DEV-antigeenin spesifiseen osoittamiseen.

**Tulos**

Antigeenin talteenottoon perustuvan ELISA-testin kehittäminen ja arviointi ankan suolistotulehdusviruksen UL24-antigeenin osoittamiseksi UL24-ekspressioproteiinia vastaan käytettävän polyklonaalisen vasta-aineen avulla.

**Esimerkki 1.4166**

Rokotusohjelmat tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta (IBV) vastaan Egyptissä riippuvat sekä klassisista että maahantuoduista IBV-kantojen muunnosrokotteista. Monet IBV-epidemiat, joihin liittyi hengitysvaikeuksia, nefropatiaa ja korkeaa kuolleisuutta, johtuivat kuitenkin sekä klassisten että uusien nefropatogeenisten IBV:n variantti 2 -kantojen levinneisyydestä. Tässä tutkimuksessa raportoimme heikennettyjen IBV-rokote-ehdokkaiden kehittämisestä käyttäen klassisia IBV-kantoja (IBM41 ja IB2) ja nefropatogeenistä kantaa (IBvar2). Villityypin (WT) viruksia heikennettiin sarjapassagoinneilla alkioiduissa spesifisistä patogeeneistä vapaissa (SPF) kananmunissa. Heikennettyjen virusten virulenssi testattiin sitten silmärokotuksella ja in vivo -palautuspassituksella päivän ikäisillä SPF-kanoilla. Tehoa homologista haastetta vastaan tutkittiin myös päivän ikäisillä SPF-kanoilla. Tulokset osoittivat, että virukset sopeutuivat onnistuneesti alkioon 100. (IBM41 ja IB2) ja 110. passagointiin (IBvar2) mennessä. Heikennetyt virukset olivat turvallisia, eikä niiden virulenssi muuttunut päivän ikäisissä SPF-kanoissa 10. takapassiin asti. Tehokkuuskoe osoitti, että heikennetyt rokotteet antoivat 90-100 prosentin suojan homologista haastetta vastaan ciliostaasipisteiden ja suojausprosentin perusteella. att-IBM41- ja att-IB2-rokotteet pystyivät vähentämään haasteen aiheuttamaa irtoamista 3 päivää tartunnan jälkeen (DPI), eikä viruksen irtoamista havaittu kummassakaan rokotetussa ryhmässä 5 DPI:hen mennessä. Att-IBvar2-rokotetuissa linnuissa vain 20 prosenttia rokotetuista linnuista irrotti haastevirusta matalilla tittereillä (10 2,10±0,3 EID 50 /ml) 3 DPI:n kohdalla. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että heikennetyt kannat IBM41, IB2 ja IBvar2 ovat tehokkaita rokotekandidaatteja nykyisin kiertäviä klassisia ja muunneltuja IB-viruksia vastaan. Ehdotetaan lisätutkimuksia kenttätehokkuuden arvioimiseksi ja näiden heikennettyjen IBV-kantojen yhdistämistä laajemman suojan aikaansaamiseksi heterologista IBV-haastetta vastaan.

**Tulos**

Heikennettyjen klassisen ja variantti 2 -rokotteiden turvallisuus ja teho tartuntavaarallisen keuhkoputkentulehdusviruksen rokote-ehdokkaiden osalta

**Esimerkki 1.4167**

Sian epidemiaripulivirus (PEDV) on uusi patogeeninen koronavirus, joka aiheuttaa merkittävää taloudellista taakkaa sikataloudelle. Virus tarttuu suolen epiteeliin ja aiheuttaa kylkiluiden surkastumista, mikä johtaa ripuliin ja kuivumiseen. Viruksen piikin (S) pintaglykoproteiinin vuorovaikutus - sen S1-alayksikön kautta - isäntäsolureseptorin kanssa on ensimmäinen vaihe infektiossa ja tärkein tekijä viruksen trooppisuuden kannalta. Kuten useiden muidenkin alfakoronavirusten, kuten sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) ja ihmisen koronaviruksen 229E:n (HCoV-229E), aminopeptidaasi N (APN) -proteiinin on raportoitu olevan PEDV:n toimiva reseptori. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin APN:n roolia reseptorina. Osoitamme, että sian APN:n yliekspressio tekee MDCK-solut alttiiksi TGEV:lle mutta ei PEDV:lle. Toisin kuin TGEV-S1:llä, PEDV-S1:llä ei ollut sitoutumista solupinnalla ilmentyvään APN:ään tai APN:n liukoiseen versioon. Lisäksi näiden virusten esi-inkubointi liukoisella APN:llä tai APN:ää ilmentävien ST-solujen esikäsittely liukoisella TGEV-S1:llä esti TGEV-infektion, mutta ei vaikuttanut PEDV-infektioon. Yhdistetyt havainnot osoittivat, että APN:ää ei tarvita PEDV-infektioon. Todistaaksemme tämän päätelmän lopullisesti, käytimme CRISPR/Cas9-genomitekniikkaa APN:n ilmentymisen poistamiseksi PEDV:lle herkissä sika- (ST) ja ihmissolulinjoissa (Huh7 ja HeLa). Tämän seurauksena nämä solut eivät enää sitoneet TGEV-S1:tä ja HCoV-229E-S1:tä pinnalleen ja olivat vastustuskykyisiä vastaavien virusten aiheuttamalle infektiolle. APN:n ilmentymisen geneettinen ablaatio ei kuitenkaan vaikuttanut niiden PEDV-infektiokykyyn, mikä osoittaa, että APN ei ole välttämätön PEDV:n soluihin pääsyn kannalta.

**Tulos**

Aminopeptidaasi N:ää ei tarvita sian epidemian ripuliviruksen soluun pääsemiseksi.

**Esimerkki 1.4168**

Oksidatiivinen stressi ja krooninen matala-asteinen tulehdus keuhkoissa liittyvät ikääntymiseen ja voivat osaltaan vaikuttaa ikään liittyviin immuunijärjestelmän toimintahäiriöihin. Keuhkojen homeostaasin ylläpitämiseksi kroonista tulehdusta torjutaan lisäämällä tulehdusta ehkäisevien/anti-inflammatoristen tekijöiden ilmentymistä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että yhden tällaisen tekijän, tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia omaavan fosfolipaasi A 2:n (PLA 2 ) ryhmän IID:n (PLA 2 G2D) iästä riippuva lisääntyminen keuhkoissa vaikutti huonompaan lopputulokseen vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää aiheuttavan koronaviruksen (SARS-CoV) saaneilla hiirillä. PLA 2 G2D:n ilmentymistä vailla olevien hiirten (Pla2g2d / hiiret) infektio muutti tasaisesti tappavan infektion ei-tappavaksi (>80 % eloonjäämisestä), minkä jälkeen kehittyi tehostunut hengitysteiden DC:n migraatio valuviin imusolmukkeisiin, lisääntyneet virustorjunnan T-soluvasteet ja vähentyneet keuhkovauriot. Havaitsimme samankaltaisia vaikutuksia myös influenssa A -viruksen tartuttamissa keski-ikäisissä Pla2g2d / hiirissä. Lisäksi havaittiin, että oksidatiivinen stressi, todennäköisesti lipidiperoksidaation kautta, indusoi PLA 2 G2D:n ilmentymistä hiirissä ja ihmisen monosyyttiperäisissä makrofageissa. Tuloksemme viittaavat siis siihen, että yksittäisen indusoituvan fosfolipaasin, PLA 2 G2D:n, kohdennettu estäminen iäkkäiden potilaiden keuhkoissa, joilla on vakavia hengitystieinfektioita, on mahdollisesti houkutteleva terapeuttinen interventio immuunitoiminnan palauttamiseksi.

**Tulos**

Artikkeli Fosfolipaasi A 2 -ryhmän IID:n kriittinen rooli ikään liittyvässä alttiudessa vakavalle akuutille hengitystieoireyhtymä-CoV-infektiolle.

**Esimerkki 1.4169**

Lapset ovat alttiimpia ilman epäpuhtauksien aiheuttamille riskeille, ja heidän kehittyvät keuhkonsa ovat alttiimpia kroonisille sairauksille. Tästä huolimatta saatavilla ei ole erityisiä lapsille suunniteltuja ja testattuja naamareita, jotka suojaisivat nuoria nykyään yleisiltä hiukkasmaisilta ilman epäpuhtauksilta. Arvioimme 7-14-vuotiailla terveillä lapsilla satunnaistetussa, kaksijaksoisessa ristiintaulukoinnissa erityisesti lasten käyttöön suunnitellun N95-maskin turvallisuutta, istuvuutta ja käyttömukavuutta, jossa on lisävarusteena saatavana mikroventilaattori (mikropuhallin, MF). Koehenkilöiden kardiorespiratorisia fysiologisia mittauksia arvioitiin eri fyysisen aktiivisuuden tiloissa eri toimenpiteiden yhteydessä (maski ilman ja MF:n kanssa). Yhteensä 106 koehenkilöä rekrytoitiin heinä-elokuun 2016 välisenä aikana. Maskin käyttö ilman MF:ää lisäsi odotetusti End-Tidal CO 2 -pitoisuutta (etco 2 ) ja hengitetyn co 2 :n fraktiokonsentraatiota (fico 2 ) levossa ja lievässä rasituksessa. Maskin käyttö MF:n kanssa toi FICO 2 -tasot verrattain lähemmäksi lähtötasoa ilman maskia molemmissa toiminnoissa. Naamarin todettiin istuvan hyvin, olevan mukava ja turvallinen käyttää lapsille levossa ja lievässä rasituksessa sekä ilman MF:ää että sen kanssa. Testattu N95-maski tarjoaa lupaavan lähtökohdan lisätutkimuksille lapsiväestössä. Ilmansaasteet, kuten sumu tai savusumu, ovat kehittyvä ja yhä merkittävämpi ongelma kaikkialla maailmassa. Kroonisten ilmansaasteiden aiheuttamia monenlaisia vaaroja lapsille ovat muun muassa yöllinen yskä, astma, heikko suorituskyky neurologisessa käyttäytymisessä, kielteinen vaikutus kognitiiviseen kehitykseen ja haitalliset vaikutukset aivojen kehitykseen 1-5 . Erityisesti lapset ovat haavoittuva väestönosa. Heihin kohdistuu enemmän riskejä pitkäaikaisesta altistumisesta saasteille elämänsä aikana, ja he ovat alttiita sairastumaan kroonisiin sairauksiin kehittyvissä keuhkoissaan 6-11 . Maskien ja hengityssuojainten käyttö voi suojata ilman epäpuhtauksilta. Kaupallisesti saatavilla olevat kertakäyttöiset hengityssuojaimet, jotka on yleensä sertifioitu kirurgiseen käyttöön (ja jotka saattavat tarjota vain jonkinlaisen suojan suurempia hiukkasia vastaan) ja ammattikäyttöön, on kuitenkin suunniteltu ja tutkittu pääasiassa aikuisille. Testistandardit on määritelty aikuisten hengitysolosuhteiden ja istuvuuden mukaan. Toistaiseksi ei ole olemassa lapsille suunniteltuja ja arvioituja naamareita. Useissa tutkimuksissa on tutkittu erityyppisten maskien tehokkuutta, turvallisuutta, istuvuutta ja käyttömukavuutta 12-15 . Nämä tutkimukset on kuitenkin tehty vain aikuisväestöllä. Jopa vaihtoehtoisia hengityssuojaimia, kuten kangasnaamareita, on testattu vain aikuisväestössä 16 . Toisessa tutkimuksessa testattiin lasten käyttöön tarkoitettuja kasvonaamioita (FPU, naamarit, joita ei ole suunniteltu erityisesti lasten käyttöön, mutta jotka ovat olemassa olevia naamareita, joita voidaan käyttää lapsille hätätilanteissa, kuten ilmateitse leviävien tautien puhkeamisen yhteydessä) pääasiassa FPU:n pukemiseen liittyvien vuotojen arvioimiseksi 17 . Tämä tutkimus osoitti, että FPU-maski on tietyiltä osin parempi kuin kirurgiset naamarit, mutta tutkimusta ei kuitenkaan tehty lapsille. Yksi tutkimus tehtiin lapsilla uudelleen suunnitellun avoimen järjestelmän kasvonaamarin arvioimiseksi. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuitenkin arvioida maski P ETCO2:n seurantaa varten kliinisessä käytännössä tapahtuvan sedaation aikana, ja tutkimukseen osallistuneet lapset käyttivät maskia vain 30 sekunnin ajan. 18 . Nämä ja muut samankaltaiset tutkimukset osoittavat, että ei ole olemassa naamareita, jotka on suunniteltu ja testattu erityisesti lapsille, jotta niitä voitaisiin määrätä käytettäväksi lasten päivittäisissä rutiinitehtävissä. Tutkimuksessamme N95-naamarit oli suunniteltu erityisesti lasten käyttöön, ja niitä arvioitiin lapsilla rutiininomaisten päivittäisten toimintojen yhteydessä. Ne ovat ensimmäiset, jotka on yhdistetty mikroventilaattoriin (mikropuhallin, MF), joka on suunniteltu vähentämään uloshengitetyn hiilidioksidin (CO 2 ), lämmön ja kosteuden kertymistä hengitystilaan.

**Tulos**

Satunnaistettu kliininen tutkimus uuden N95-maskin turvallisuuden, istuvuuden ja käyttömukavuuden arvioimiseksi lapsilla.

**Esimerkki 1.4170**

Taustaa: PCR:llä monistetaan ja sekvensoidaan suuri joukko virusisolaatteja populaatioista, jotka voivat olla heterogeenisiä ja jatkuvasti kehittyviä. Degeneroituneet alukkeet mahdollistavat laajemman valikoiman virusisolaattien PCR-monistamisen vain yhdellä joukolla valmiiksi sekoitettuja alukkeita, mikä lisää monistamisen onnistumisprosenttia ja minimoi genomin viimeistelytoimien tarpeen. Jotta onnistutaan valitsemaan suuri joukko degeneroituneita PCR-alukkeita, joita tarvitaan koko viruksen genomin läpikäymiseen, ja maksimoimaan niiden onnistuminen, tämä prosessi on parasta suorittaa laskennallisesti. Tulokset: Olemme kehittäneet täysin automatisoidun degeneroituneen PCR-alkuaineen suunnittelujärjestelmän, jolla on keskeinen rooli J. Craig Venter Instituten (JCVI) korkean läpimenon virussekvensointiputkessa. Konsensusvirusgenomi tai segmentoidun viruksen tapauksessa joukko konsensussegmenttisekvenssejä määritetään käyttämällä konsensussekvenssissä olevia IUPAC:n moniselitteisyyskoodeja, jotka edustavat kohdepopulaation alleelista monimuotoisuutta. Tämän jälkeen PCR-aloitinparit valitaan laskennallisesti siten, että saadaan aikaan minimaalinen amplikonijoukko, joka pystyy kattamaan määritellyn kohdealueen koko pituuden. Osana laatoitusprosessia alukeparit seulotaan laskennallisesti, jotta ne täyttävät PCR:n onnistumisen kriteerit jollakin kahdesta kuvatusta monistusprotokollasta. Tuhkarokkovirukselle, sikotautivirukselle, ihmisen parainfluenssavirukselle 1 ja 3, ihmisen hengitysteiden synktiovirukselle A ja B sekä ihmisen metapneumovirukselle suunniteltujen alukkeiden todelliset onnistumisprosentit sekvensoinnissa on kuvattu, ja >90 prosenttia suunnitelluista alukepareista pystyi johdonmukaisesti monistamaan >75 prosenttia isolaateista. Päätelmät: Aiemmin kehitetyn ja julkaistun JCVI Primer Design Pipeline -ohjelman avulla saavutettiin samanlaiset korkeat sekvensointimenestysprosentit vain pienillä ohjelmistomuutoksilla. Suositeltu menetelmä konsensussekvenssin rakentamiseksi, joka kattaa kohteena olevan populaation alleelivaihtelun ja on keskeinen vaihe ennen degeneroitujen alukkeiden suunnittelua, on myös kuvattu muodollisesti.

**Tulos**

Automaattinen degeneroituneen PCR-alkuaineen suunnittelu korkean läpimenon sekvensointia varten parantaa virussekvensoinnin tehokkuutta.

**Esimerkki 1.4171**

Taustaa: aureuksen ja muiden yleisten hengitystieinfektioiden itseinjektion ja leviämisen mahdollisena vektorina. Menetelmät: Käyttäytymisen havainnointitutkimus, johon osallistui lääketieteen opiskelijoita Uuden Etelä-Walesin yliopistossa. Heidän kasvojen koskettelukäyttäytymistään tarkkailtiin videonauhoituksella. Standardoitujen pisteytyslomakkeiden avulla laskettiin ja analysoitiin, kuinka usein kädet koskettivat kasvoja limakalvoalueilla tai muilla kuin limakalvoalueilla. Tulokset: Keskimäärin kukin 26:sta havainnoidusta opiskelijasta kosketti kasvojaan 23 kertaa tunnissa. Kaikista kasvojen koskettamisista 44 % (1 024/2 346) koski limakalvoa, kun taas 56 % (1 322/2 346) kosketuksista koski muita kuin limakalvoalueita. Havaituista limakalvokosketuksista 36 % (372) koski suuta, 31 % (318) koski nenää, 27 % (273) koski silmiä ja 6 % (61) oli näiden alueiden yhdistelmiä. Päätelmät: Lääketieteen opiskelijoiden tietoisuuden lisääminen heidän tottuneesta kasvojen koskettelukäyttäytymisestään ja heidän ymmärryksensä parantaminen itsekoskettamisesta tartuntareittinä voi auttaa parantamaan käsihygienian noudattamista. Käsihygieniaohjelmiin, joilla pyritään parantamaan ennen ja jälkeen potilaskontaktin noudattamista, olisi sisällytettävä viesti siitä, että suun ja nenän koskettaminen on yleinen käytäntö. Käsihygienia on näin ollen olennainen ja edullinen ennaltaehkäisevä menetelmä, jolla katkaistaan itserokotukseen liittyvä kolonisaatio- ja tartuntakierre. Kruunu

**Tulos**

Kasvojen koskettelu: yleinen tapa, joka vaikuttaa käsihygieniaan.

**Esimerkki 1.4172**

Ribaviriinin tasapainoliukoisuus liuottimien {metanoli (1) + vesi (2)}, {n-propanoli (1) + vesi (2)}, {asetonitriili (1) + vesi (2)} ja {1,4-dioksaani (1) + vesi (2)} seoksiin määritettiin kokeellisesti käyttäen isotermistä liukenemisen tasapainomenetelmää lämpötila-alueella 278,15-318,15 K ja ilmanpaineessa (101,1 kPa). Samassa lämpötilassa ja metanolin (n-propanoli, asetonitriili tai 1,4-dioksaani) massaosuudella ribaviriinin mooliosuusliukoisuus on suurempi (metanoli + vesi) kuin muissa kolmessa liuotinseoksessa. Suositeltavat liukoisuusparametrit johdettiin niiden termodynaamisista liuosominaisuuksista käänteisten Kirkwood-Buff-integraalien avulla. Metanolin, n-propanolin, asetonitriilin tai 1,4-dioksaanin (dx 1,3 ) preferenssiliukoisuusparametrit olivat negatiivisia neljässä liuotinseoksessa, joiden koostumukset olivat hyvin laajoja, mikä osoitti, että ribaviriini liukenee ensisijaisesti veteen. Lämpötilalla oli vain vähän vaikutusta preferenssiliukenemissuureisiin. Suurempi liukeneminen veteen voitaisiin selittää veden korkeammalla happamuudella, joka on vuorovaikutuksessa ribaviriinin emäksisten Lewis-ryhmien kanssa. Lisäksi lääkkeiden liukoisuutta kuvattiin matemaattisesti käyttämällä Jouyban-Acree-mallia, van't Hoff-Jouyban-Acree-mallia ja Apelblat-Jouyban-Acree-mallia, jolloin saatiin keskimääräiset suhteelliset poikkeamat, jotka olivat alle 1,57 prosenttia korrelaatiotutkimuksissa. On huomattava, että tässä työssä esitetyt liukoisuustiedot laajentavat osaltaan fysikaalis-kemiallista tietoa lääkeaineiden liukoisuudesta binäärisiin liuotinseoksiin ja mahdollistavat myös vastaavan liukenemis- ja spesifisen liukenemisprosessin termodynaamisen analyysin.

**Tulos**

Ribaviriini (II) liukoisuuden ja ensisijaisen liukenemisen termodynaaminen mallintaminen rinnakkaisliuottimien (metanoli, n-propanoli, asetonitriili tai 1,4-dioksaani) ja veden seoksissa.

**Esimerkki 1.4173**

Taustaa: Kädessä pidettävällä infrapunalämpömittarilla tehtävää otsalämpötilan mittausta käytettiin kuumeen seulontatyökaluna. Tällä menetelmällä määritetyn otsalämpötilan tarkkuutta ja normaalia vaihteluväliä koskevia tietoja ei kuitenkaan ollut saatavilla. Menetelmät: Kolmen käsikäyttöisen infrapunalämpömittarin lämpötilamittaukset validoitiin sähköistä lämpömittaria vastaan. Otsalämpötilan normaali vaihteluväli määritettiin mittaamalla otsalämpötila 1000:lta näennäisesti terveeltä koehenkilöltä. Tulokset: Kolmen eri kannettavan infrapunalämpömittarin lukemissa havaittiin merkittäviä eroja (kovarianssianalyysi, P , ,001). Tarkin mittari valittiin, ja tällä menetelmällä määritetty otsalämpötilan normaaliarvoalue 1000 koehenkilöllä oli 31,0-35,6 °C. Päätelmät: Tutkimuksemme osoittaa, että kaupallisesti saatavilla olevat, kädessä pidettävät infrapunalämpömittarit vaativat yksilöllistä validointia. Yli 35,6 °C:n otsalämpötila viittaa kuumeeseen. Lisätutkimuksia tarvitaan tämän arvon tarkkuuden vahvistamiseksi kuumeen havaitsemisessa. (Am J Infect Control 2005;33:227-9.)

**Tulos**

Lyhyt raportti otsan lämpötilan normaalista vaihteluvälistä, joka määritetään kosketuksettomalla, käsikäyttöisellä infrapunalämpömittarilla.

**Esimerkki 1.4174**

Australian Hajj-pyhiinvaeltajien keskuudessa, jotka osallistuivat Hajjiin vuonna 2015, arvioitiin prospektiivisen kohorttitutkimuksen avulla matkustajien tietoisuuden MERS-CoV:stä, ennaltaehkäisevien toimenpiteiden noudattamisen ja kameleille altistumisen välistä yhteyttä. Vain 28 prosenttia australialaisista Hajj-pyhiinvaeltajista oli tietoisia Saudi-Arabiassa esiintyvästä MERS-CoV:stä. Ne, jotka olivat tietoisia MERS-CoV:stä, saivat todennäköisemmin suositellut rokotteet [odds ratio (OR) 3,1, 95 %:n luottamusväli (CI): 1,5-5,9, P < 0,01], mutta MERS-CoV:stä tietoisten ja muiden kuin MERS-CoV:stä tietämättömien välillä ei ollut merkittävää eroa kamelien tai niistä saatavien raakatuotteiden välttämisessä Hajjin aikana (OR 1,2, 95 %:n CI: 0,3-5,2, P ¼ 0,7). Hajj-pyhiinvaeltajien tietoisuus näkyy joissakin heidän käytännöissään, mutta ei kaikissa.

**Tulos**

Yhteys australialaisten pyhiinvaeltajien tietoisuuden MERS-CoV:stä, ennaltaehkäisevien toimenpiteiden noudattamisen ja kameleille altistumisen välillä.

**Esimerkki 1.4175**

medRxiv preprint Tulokset：Viisikymmentä neljännen vuoden lääketieteen opiskelijaa, jotka saivat sisätautien 5+3-kursseja. Käytettiin viisipisteistä Likertin asteikkokyselylomaketta, joka sisältää 20 kohtaa. Tämä tutkimus osoittaa, että 5G-verkkoon perustuva lääketieteellinen koulutus, jossa yhdistetään tiimipohjainen oppiminen (TBL) ja verkkovuorovaikutus, on sopivampi vaihtoehto opettaa lääketieteen opiskelijoita verkossa COVID-19-epidemian aikana. Merkitys：Kiinan kokemus lääketieteellisestä korkea-asteen verkkokoulutuksesta voi toimia vertailukohtana muille maille pandemian aikana. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. Merkittävyys: Coronavirus taudin 2019 (COVID-19) leviäminen on aiheuttanut suuren uhan ihmisten terveydelle, ja useat lääketieteelliset oppilaitokset maailmassa keskeyttivät opetuksen varotoimena virusta vastaan. Myös Kiina on ryhtynyt varotoimenpiteisiin pitääkseen lääketieteelliset koulut toiminnassa keskeyttämättä opetusta. COVID-19-taudin puhkeamisen jälkeen on tärkeää ajatella eteenpäin. Tavoite: Tutkia sopivinta opetus- ja oppimismallia lääketieteellisessä tiedekunnassa COVID-19-epidemian aikana. Suunnittelu: Tämä tutkimus on tapaus-verrokkitutkimus. Olimme yrittäneet soveltaa uutta 5G-verkkoon perustuvaa yhdistelmäopetusmallia, jossa yhdistettiin tiimipohjainen oppiminen (TBL) ja verkkovuorovaikutus opiskelijoille ennen taudinpurkausta, ja sitten yliopistot vastasivat COVID-19-taudinpurkaukseen sulkemalla kampuksia ja siirtymällä muihin etäopetuksen muotoihin. Toisin sanoen kursseilla alettiin käyttää sekamuotoista opetusmallia ennen COVID-19-epidemiaa, ja ne saattoivat jatkaa muiden etäopiskelumuotojen käyttöä koko pandemian ajan. Tutkimuksessa käytettiin viisiportaista Likertin asteikollista kyselylomaketta, joka sisälsi 20 kysymystä, ja kahdenlaisten opetusmallien vaikutusta verrattiin arvioimalla opiskelijoiden ydinosaamista kuvaavia indikaattoreita, kuten ammattitaitoa, suhtautumista oppimiseen, tietoja ja oppimistaitoja, ryhmätyötaitoja, oppimismotivaatiota, sopeutumiskykyä sekä kurssien ja verkkoympäristön hyväksyntää. Tutkimuksemme perustui yhteen keskukseen. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/tekijä, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint Participants: Viisikymmentä neljännen vuoden lääketieteen opiskelijaa, jotka saivat "5 + 3" -mallin kursseja sisätautien osalta, osallistuivat tutkimukseen. Altistus(t) (havainnointitutkimuksissa)：Opetus- ja oppimiskuvio aloitettiin käyttämällä sekoitetun opetuksen mallia ennen COVID-19-epidemian puhkeamista, ja se saattoi jatkua käyttämällä muita etäopetuksen muotoja koko pandemian ajan. Päätulos(t)：Kyselylomakkeen ensimmäisen osan (kysymys 1-16) kuvailevan tilastollisen analyysin mukaan kurssien sopeutumiskyvyn ja hyväksynnän keskimääräinen pistemäärä on 2,60 pienempi kuin 3, mikä osoittaa, että opiskelijat ovat sopeutuneet paremmin muihin etäopiskelumuotoihin COVID-19-epidemiassa; muiden kysymysten keskimääräinen pistemäärä on korkeampi kuin 3, mikä osoittaa, että 5G-verkkoon perustuva sekamuotoinen opetusmalli on muita etäopiskelumuotoihin verrattuna parempi. 5G-verkkoon perustuvaan sekamuotoiseen opetusmalliin taipuvaisia miesopiskelijoita on 0,13 kertaa enemmän kuin naisopiskelijoita (95%CI:0,028~0,602, p=0,009). Tulokset: Opiskelijat hyväksyivät etäopetuksen verkkomuodot. Naisopiskelijoilla oli korkeammat odotukset kurssia kohtaan ja he sopeutuivat todennäköisemmin hyvin muutokseen COVID-19-epidemian aikana. Kaikki opiskelijat pitivät kuitenkin parempana 5G-verkkoon perustuvaa yhdistelmäopetusmallia, jossa yhdistettiin tiimipohjainen oppiminen (TBL) ja verkkovuorovaikutus ennen pandemiaa. Johtopäätökset: Se osoittaa, että 5G-verkkoon perustuva lääketieteen opetus, jossa yhdistetään tiimipohjainen oppiminen (TBL) ja verkkovuorovaikutus, on sopivampi vaihtoehto opettaa Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint medical students online. Kiinan kokemukset lääketieteellisestä korkeakouluopetuksesta verkossa voivat toimia vertailukohtana muille maille pandemian aikana.

**Tulos**

Ajatuksia lääketieteellisestä korkeakoulutuksesta suurissa kansanterveydellisissä hätätilanteissa: Keskeiset kysymykset：Mitkä ovat pohdintoja opetuksen ja oppimisen lähestymistavoista COVID-19-taudin puhkeamisen aikana?

**Esimerkki 1.4176**

Keuhkokuume tappaa eniten alle 5-vuotiaita lapsia, vaikka rokotuskattavuus on korkea, ravitsemus on parantunut ja lapsuusiän sairauksien integroitua hoitoa koskeva algoritmi on otettu laajalti käyttöön. Lapsuusiän keuhkokuumeeseen kohdistuvien toimenpiteiden vaikutusten arviointi on haastavaa, koska tapauksen määrittelyn ja seurantamenetelmän valinta voi vaikuttaa merkittävästi keuhkokuumeen tunnistamiseen. Odotellessamme interventiotutkimusta, jonka tarkoituksena on vähentää lapsuusiän keuhkokuumetta vähentämällä kotitalouksien ilmansaasteita, perustimme työryhmän antamaan suosituksia tutkimuksen suunnittelusta ja toteutuksesta. Ehdotamme ensinnäkin, että valitaan vakiotapausmääritelmä, jossa yhdistetään akuutit (≤14 päivää) hengitystieoireet ja -oireet sekä yleiset vaaratekijät ja liitännäistutkimukset (kuten rintakehän kuvantaminen ja pulssioksimetria) keuhkokuumeen tunnistamisen parantamiseksi; Toiseksi on asetettava etusijalle aktiivinen sairaalapohjainen keuhkokuumeen seuranta passiivisen tapauslöytämisen tai kotiseurannan sijaan, jotta voidaan vähentää riskiä, että keuhkokuume luokitellaan väärin, mikä pienentää satunnaistetun tutkimuksen vaikutuksen kokoa; ja lopuksi on harkittava alle yksivuotiaiden lasten pitkittäisseurantaa, koska tässä ikäryhmässä vakavan keuhkokuumeen ilmaantuvuus on suurin.

**Tulos**

Katsaus Lasten keuhkokuumeen diagnosointiin liittyvät haasteet interventiokenttäkokeissa: keuhkokuumeen kenttäkokeiden työryhmän suositukset.

**Esimerkki 1.4177**

Tacaribe-virus (TCRV) on nisäkkäiden arenavirus, joka eristettiin ensimmäisen kerran artibeus-lepakoista 1950-luvulla. Jamaikalaisten hedelmälepakoiden (Artibeus jamaicensis) myöhempi kokeellinen tartuttaminen aiheutti samanlaisen taudin kuin luonnollisesti tartunnan saaneilla lepakoilla. Vaikka lepakoihin on kiinnitetty paljon huomiota ihmisten tauteja aiheuttavien virusten reservoari-isäntinä, lepakoiden ja niiden patogeenien välisestä vuorovaikutuksesta tiedetään vain vähän. Teimme transkriptomin laajuisen tutkimuksen valottaaksemme TCRV:llä kokeellisesti tartutettujen jamaikalaisten hedelmälepakoiden vastetta. Useiden kudosten differentiaalinen geeniekspressioanalyysi paljasti globaalit ja elinspesifiset vasteet, jotka liittyvät synnynnäisiin antiviraalisiin vasteisiin, mukaan lukien muun muassa interferoni alfa/beta ja Tollin kaltaisten reseptorien signalointi, komplementtikaskadien aktivointi ja sytokiinisignalointi. Adaptiivisiin immuunivasteisiin osallistuvia proteiineja koodaavia geenejä, kuten gammainterferonin signalointia ja CD28-perheen T-solujen kostimulaatiota, muutettiin myös TCRV-infektion seurauksena. Myös immunoglobuliinigeenien, mukaan lukien IgG-, IgA- ja IgE-isotyyppien, ilmentyminen oli kohonnut tartunnan saaneiden lepakoiden pernassa. Nämä tulokset osoittavat, että TCRV-infektiolle syntyi aktiivinen synnynnäinen ja adaptiivinen immuunivaste, mutta se ei estänyt kuolemaan johtavaa tautia. Tämä de novo -kokoelma tarjoaa korkean läpimenon tietokokonaisuuden jamaikalaisesta hedelmälepakosta ja sen isännän vasteesta TCRV-infektioon, mikä on edelleen arvokas väline lepakoiden virusvastaiseen vasteeseen liittyvien molekyylisignatuurien ymmärtämiseksi.

**Tulos**

Tacaribe-viruksen tartuttamien jamaikalaisten hedelmälepakoiden transkriptomiset merkitelmät

**Esimerkki 1.4178**

Viimeaikaiset Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV), Ebola- ja Zika-viruspurkaukset ovat esimerkki (uudelleen)syntyvien virusten jatkuvasta uhasta ihmisten terveydelle ja kyvyttömyydestämme kehittää nopeasti tehokkaita terapeuttisia vastatoimia. Monet virukset, mukaan lukien MERS-CoV ja Krimin-Kongon verenvuotokuumeen virus (CCHFV), koodaavat deubikitinoivia (DUB) entsyymejä, jotka ovat kriittisiä viruksen replikaatiolle ja patogeenisuudelle. Ne sitovat ja poistavat ubikitiinia (Ub) ja interferonistimuloitua geeniä 15 (ISG15) soluproteiineista tukahduttaakseen isännän antiviraaliset synnynnäiset immuunivasteet. Erilaiset viruksen DUB:t (vDUB:t), mukaan lukien MERS-CoV:n papaiinin kaltainen proteaasi, ovat vastuussa viruksen replikaasipolyproteiinien pilkkomisesta replikaation aikana, ja ne ovat siten kriittisiä komponentteja viruksen replikaatiosyklissä. Yhdessä tämä tekee vDUB:ista erittäin houkuttelevia viruslääkkeiden kohteita. Rakenteellinen samankaltaisuus vDUB:ien ja ihmisen DUB:ien katalyyttisten ytimien välillä vaikeuttaa kuitenkin selektiivisten pienimolekyylisten vDUB-inhibiittorien kehittämistä. Olemme siksi kehittäneet vaihtoehtoisen strategian vDUB-aktiivisuuden kohdentamiseksi rationaalisen proteiinisuunnittelun avulla. Tässä raportoimme fageilla esitettyjen ubikitiinivariantti- (UbV-) kirjastojen käytöstä voimakkaiden ja erittäin selektiivisten proteiinipohjaisten inhibiittorien nopeaan tunnistamiseen, jotka kohdistuvat MERS-CoV:n ja CCHFV:n DUB-domeeneihin. UbV:t sitoivat vDUB:t suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä estääkseen deubikitinaation, deISGylaation ja MERS-CoV:n tapauksessa myös viruksen replikatiivisen polyproteiinin prosessoinnin. Yhteiskiteytystutkimukset paljastivat lisäksi kriittisiä molekyylivuorovaikutuksia UbV:iden ja MERS-CoV:n tai CCHFV:n vDUB:ien välillä, mikä selittää havaitun sitoutumispesifisyyden ja korkean affiniteetin. Lopuksi UbV:iden ilmentyminen MERS-CoV-infektion aikana vähensi infektiivisten jälkeläisten tittereitä yli neljä kertaluokkaa, mikä osoittaa UbV:iden huomattavaa tehoa viruslääkkeinä. Tuloksemme luovat siten strategian, jolla voidaan tuottaa proteiinipohjaisia inhibiittoreita, jotka voisivat suojata monenlaisia viruksia vastaan tarjoamalla UbV:itä mRNA:n tai proteiinien toimitustekniikoiden tai siirtogeenisten tekniikoiden avulla. Uudet virukset aiheuttavat valtavan haasteen ihmisten terveydelle. Vaikka rokotepohjaiset lähestymistavat ovat toivottavia infektioiden ehkäisyn kannalta pitkällä aikavälillä, tarvitaan vaihtoehtoisia virustenvastaisia strategioita, erityisesti kun tarjotaan hoitovaihtoehtoja tartunnan saaneille potilaille akuuttien taudinpurkausten aikana. Tässä tutkimuksessa sovellettiin proteiinitekniikkaa, jonka avulla voitiin kohdistaa virusten koodaamia deubikitinoivia entsyymejä kahteen virukseen, joilla on merkittävä vaikutus ihmisten terveyteen: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) ja Krimin-Kongon hemorragisen kuumeen virus (CCHFV). Tämän tuloksena tunnistettiin nopeasti ubikitiinivarianttien (UbV) inhibiittoreita, jotka sitoutuivat suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä viruksen deubikitinoiviin entsyymeihin. Nämä proteiinit estivät deubikitinoivien entsyymien katalyyttisen toiminnan ja estivät MERS-CoV-infektion lähes kokonaan. Tämä työ tarjoaa todisteen siitä, että rakenteellisesti erilaiset, virusspesifiset deubikitinoivat entsyymit voidaan kohdistaa valikoivasti rationaalisen proteiinisuunnittelutekniikan avulla, ja avaa siten uusia mahdollisuuksia nopeasti kehitettävälle molekyylisesti räätälöidylle terapialle, joka kattaa laajan kirjon viruspatogeeneja, jotka infektoivat ihmisiä, karjaa ja kasveja. Viruslääkkeiden nopea kehittäminen PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

Patogeenisten virusten voimakas ja selektiivinen estäminen muunnetuilla ubikitiinivariantteilla Kirjoittajan yhteenveto

**Esimerkki 1.4179**

Lauriinihapon (LA) mikrosomaalista hydroksylaatiota varten on kehitetty määritys, joka perustuu HPLC:hen ja läpivirtausradiokemialliseen ilmaisuun. Olosuhteet optimoitiin LA:n kolmen mikrosomaalisen metaboliitin erottamista ja kvantifiointia varten, joista yhtä ei ole aiemmin raportoitu LA:n metaboliitiksi nisäkkäiden mikrosomaalisissa inkubaatioissa. Nämä tuotteet, 12-(w)-hydroksi-LA, 1 1-(w-1)-hydroksi-LA ja uusi metaboliitti, IO-(o-2)-hydroksi-LA, eristettiin HPLC:llä ja tunnistettiin kaasukromatografialla/massaspektrometrialla. NADPH:n läsnä ollessa kaikkien kolmen aineenvaihduntatuotteen muodostuminen oli lineaarista ajan ja mikrosomaalisen proteiinipitoisuuden kanssa. Vetyperoksidi tuki myös LA:n mikrosomaalista metaboliaa, vaikka metaboliittien suhde oli huomattavasti erilainen kuin NADPH:n tukemissa mikrosomeissa tuotettu. Useita biokemiallisia koettimia (metyraponi, a-naftoflavoni, 2-dietyyliaminoetyyli-2,2-difenyylivaleraattihydrokloridi ja lo-undekniinihappo) käytettiin kolmen LA-hydroksylaasiaktiivisuuden erottamiseen. Nämä kokeet viittaavat siihen, että sytokromi P-450:n eri isotsyymit voivat katalysoida LA:n paikkaspesifistä hydroksylaatiota [w-, (w-l)-, (w-2)-].

**Tulos**

Mikrosomaalisen lauriinihappohydroksylaasiaktiivisuuden määrittäminen HPLC:llä läpivirtauksen avulla radiokemiallisella kvantitatiivisella määrityksellä.

**Esimerkki 1.4180**

Johdanto. Sytosolisten hahmontunnistusreseptorien (PRR) on osoitettu havaitsevan RNA- ja DNA-virusten nukleiinihappoja, jotta ne voivat käynnistää tyypin I interferonivälitteisen viruksenvastaisen tilan [1]. Tässä osoitamme, että fakultatiivisen solunsisäisen Salmonella typhimurium -bakteerin RNA on RIG-I:n ligandi, käynnistää tyypin I interferonien tuotannon ja vaikuttaa patogeenisyyteen in vivo. Menetelmät. Käytämme transfektio- ja infektiokokeissa RIG-IÀ/À MEF:iä [2] tai ihmisen epiteelisoluja, joista on poistettu RIG-I lentiviraalisen shRNA-transduktion avulla. IFNbeta-tuotanto mitattiin 293T IFNbeta-reportterisoluilla tai qPCR:llä. Solunsisäiset bakteerititterit määritettiin gentamysiinisuojausmäärityksellä. In vivo -infektiokokeet tehtiin kuvatulla tavalla [3] käyttäen SL1344- tai SL1344 aroA-puutteellisia Salmonella-kantoja RIG-I+/+- ja RIG-IÀ/À-hiirissä [4]. Tulokset. Fibroblastien ja epiteelisolujen infektio S. typhimuriumilla, mutta ei ei-invasiivisella E. coli -bakteerilla, käynnistää IFNbeta-transkription, mikä viittaa siihen, että solunsisäinen replikaatio on tarpeen. RIG-I:stä riippuvainen bakteeri-RNA:n tunnistaminen on hallitsevaa ei-fagosyyttisissä soluissa, kuten RIG-I:n knockout- ja knockdown-mallisoluissa on osoitettu. Huolimatta muiden patogeeniin liittyvien mallien (PAMP), kuten LPS:n tai flagelliinin, läsnäolosta fibroblasteissa ja epiteelisoluissa, joista puuttuu RIG-I, ei S. typhimurium -infektiossa tuotettu IFNbeta-virusta. Sitä vastoin makrofageissa TLR-riippuvainen bakteerien PAMP:ien tunnistaminen TRIF/Myd88:n kautta voittaa RIG-I:n puutteen ja johtaa tyypin I interferonin voimakkaaseen induktioon. S. typhimurium -tartunnan saaneiden RIG-IÀ/À-hiirten paksusuolessa havaittiin varhaisessa vaiheessa infektion jälkeen korkeampia bakteeritittereitä kuin villityyppisten eläinten. Infektion myöhemmissä vaiheissa S. typhimurium kuitenkin voittaa synnynnäisen vasteen, mikä johtaa samanlaiseen laihtumiseen ja kuolleisuuteen villityyppi- ja RIG-IÀ/À-hiirillä. Päätelmät. Yhteenvetona voidaan todeta, että RIG-I:n välityksellä tapahtuva bakteerien RNA:n tunnistaminen sisäisen immuunijärjestelmän avulla vaikuttaa bakteerien replikaation varhaiseen valvontaan, jota todennäköisesti välittävät S. typhimuriumin kohteena olevat suoliston epiteelisolut, jotka eivät ole fagosyyttisiä. Kiinnostuksen ilmaiseminen: Ei ilmoitettu. Tyypin I ja tyypin III IFN:n yhteisvaikutus rajoittaa SARScoronaviruksen alkuvaiheen replikaatiota keuhkoissa, mutta ei estä viruksen systeemistä leviämistä.

**Tulos**

P133 RIG-I välittää salmonellan RNA:n tunnistamista ei-fagosyyttisissä soluissa ja vaikuttaa bakteerien varhaiseen replikaatioon in vivo P135 Solunsisäisen synapsin määrittäminen

**Esimerkki 1.4181**

Kohokohdat d Virusinfektio johtaa redoxin säätelyhäiriöihin, mukaan lukien SOD1:n alaregulaatio d Sod1 À/À -hiirillä on pahentunut virushepatiitti, d IFN-I-signalointi STAT1:n kautta aiheuttaa SOD1:n alaregulaatiota ja varhaisia maksavaurioita d IFN-I-signaloinnin poisto parantaa virushepatiittia Sod1 À/À- ja WT-hiirillä Kirjeenvaihto abergthaler@cemm.oeaw.ac.at Bergthaler ja kollegat osoittavat, että superoksididismutaasi 1 suojaa maksaa tyypin I interferonin aiheuttamilta hapettumisvaurioilta virushepatiitissa. Maksavaurio välittyi hepatosyyttien sisäisen IFNAR1-STAT1-signaloinnin kautta.

**Tulos**

Superoksididismutaasi 1 suojaa hepatosyyttejä tyypin I interferonin aiheuttamilta oksidatiivisilta vaurioilta Accession Number Artikkeli Superoksididismutaasi 1 suojaa hepatosyyttejä tyypin I interferonin aiheuttamilta oksidatiivisilta vaurioilta

**Esimerkki 1.4182**

Fibroblasteilla on keskeinen rooli sydämen uudelleenmuodostuksessa ja sydämen vajaatoiminnan kehittymisessä solunulkoisen matriisin (ECM) proteiinien laskeutumisen kautta ja vaikuttamalla myös sydänlihassolujen kasvuun ja toimintaan. Reniini-angiotensiinijärjestelmä (RAS) on keskeinen sydän- ja verisuonijärjestelmän säätelijä terveydessä ja sairaudessa, ja monet sen vaikutuksista liittyvät sydämen fibroblasteihin. Angiotensiini II:n (Ang II), RAS:n tärkeimmän vaikuttajamolekyylin, pitoisuudet ovat koholla sydämen vajaatoiminnassa, ja on olemassa huomattava määrä näyttöä siitä, että tämä peptidi vaikuttaa osaltaan sydämen rakenteen ja toiminnan muutoksiin, jotka lopulta johtavat sydämen vajaatoiminnan asteittaiseen pahenemiseen. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin 2 (ACE2) mukana oleva reitti pystyy hajottamaan Ang II:n ja tuottamaan samalla angiotensiini(1-7) (Ang-(1-7) -heptapeptidiä, jolla on Ang II:sta poiketen sydäntä suojaavia ja vaurioita estäviä vaikutuksia. Monet Ang-(1-7):n vaikutuksista liittyvät sydämen fibroblasteihin, ja on olemassa tietoja, jotka viittaavat siihen, että se vähentää kollageenin tuotantoa ja saattaa myös suojata sydämen hypertrofialta. Tässä raportissa kuvataan ACE2:n ja Ang-(1-7):n vaikutuksia, joilla näyttää olevan merkitystä sydämen remodelingin ja sydämen vajaatoiminnan kannalta, ja tarkastellaan mahdollisia terapeuttisia strategioita, joilla pyritään lisäämään ACE2:n aktiivisuutta ja Ang-(1-7)-pitoisuuksia näiden tilojen hoitamiseksi.

**Tulos**

ACE2-Ang-(1-7) -reitin kohdistaminen sydämen fibroblasteihin sydämen uudelleenmuodostuksen ja sydämen vajaatoiminnan hoitamiseksi

**Esimerkki 1.4183**

Kiinassa puhjenneen uuden koronaviruksen aiheuttaman taudinpurkauksen torjunta viittaa siihen, että monet vuoden 2003 SARS-epidemiasta saaduista kokemuksista on otettu huomioon ja torjunta on sen seurauksena parantunut. Joitakin kysymyksiä on kuitenkin edelleen jäljellä, eivätkä kaikki opetukset ole olleet menestyksekkäitä. Kansallinen ja kansainvälinen reagointi osoittaa, että kansanterveyden, tieteen ja politiikan välinen yhteys on monimutkainen, kun taudinpurkaus uhkaa vaikuttaa maailmantalouteen ja maineeseen. Kiinassa toteutetut ennennäkemättömät toimenpiteet ovat rohkea yritys hallita taudinpurkausta. Meidän on ymmärrettävä niiden tehokkuutta, jotta voimme tasapainottaa kustannuksia ja hyötyjä vastaavien tapahtumien varalta tulevaisuudessa.

**Tulos**

Epidemiologia ja infektiot SARSista uuteen koronavirukseen - vanhoja ja uusia opetuksia

**Esimerkki 1.4184**

Jotta voitaisiin arvioida, miten mikrobilääkkeiden käyttö ihmis- ja eläinlääketieteessä vaikuttaa resistenttien bakteerien syntymiseen ja leviämiseen, näiden aineiden käyttöä on seurattava tarkasti kussakin ympäristössä. Tällä hetkellä eri aloitteissa kerätään eläinlääkinnällisten mikrobilääkkeiden myyntitietoja, mikä antaa yleiskuvan markkinoilla olevista määristä. Tukkukauppiaiden tai myyntiluvan haltijoiden tasolla kerätyistä myyntitiedoista on kuitenkin vain rajoitetusti hyötyä bakteerien resistenssin esiintyvyyden arvioinnissa lajitasolla. Muunnimme myyntitiedot vasikoiden ja sikojen potentiaalisten hoitojen määräksi Sveitsissä vuosina 2011-2015 käyttämällä eläinannoksia (Animal Course Doses, ACD). Kunkin hyväksytyn valmisteen osalta mahdollisten hoitojen määrä johdettiin tukkukauppiaiden tasolla tapahtuneesta myynnistä ja ACD:stä milligrammoina kilogrammaa kohti. Useille eläinlajeille käytettäväksi rekisteröityjen tuotteiden osalta prosenttiosuus myynnistä kohdistettiin kullekin hyväksytylle eläinlajille niiden biomassajakauman mukaisesti. Arvioimme, että vuonna 2015 sioille annettiin yhteensä 5 914 349 hoitoa ja vasikoille 1 407 450 hoitoa. Kun nimittäjänä käytettiin kyseisen vuoden teurastettujen eläinten lukumäärää, laskimme hoitointensiteetiksi 2,15 hoitoa sikaa ja 5,96 hoitoa vasikkaa kohti. Vuosien 2011 ja 2015 välillä eläinlääkinnällisten mikrobilääkkeiden myynti väheni 30 prosenttia. Laskettu mahdollisten hoitojen määrä väheni 30 prosenttia sikojen osalta ja 15 prosenttia vasikoiden osalta. Mikrobilääkeryhmittäisen hoidon intensiteetin analyysi osoitti, että sikojen hoidossa käytetyn kolistiinin määrä väheni 64 prosenttia ja sekä sikojen että vasikoiden hoidossa käytettyjen makrolidien määrä 7 prosenttia. Kolmannen ja neljännen sukupolven kefalosporiinien käyttö vasikoilla väheni 15,8 prosenttia, kun taas fluorokinolonien käyttö lisääntyi 10,8 prosenttia samalla ajanjaksolla. Vastaavat arvot sioilla olivat -16,4 ja +0,7 prosenttia. Tämä on ensimmäinen ekstrapolointi mikrobilääkkeiden käytöstä tuotetasolla sikojen ja vasikoiden osalta Sveitsissä. Se osoittaa, että vasikoita hoidettiin useammin kuin sikoja, ja suuntaus oli laskeva sekä hoitojen lukumäärän että kolistiinin, makrolidien ja kolmannen ja neljännen sukupolven kefalosporiinien käytön osalta. Laskelmien mukaan fluorokinolonien käyttö kuitenkin lisääntyi. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen tulokset mahdollistavat trendianalyysin, ja niiden avulla voidaan arvioida mikrobilääkkeiden käytön ja resistenssin välistä suhdetta kansallisella tasolla.

**Tulos**

Antibioottien myynnin ekstrapolointi hoidettujen eläinten lukumäärään: Sikojen ja vasikoiden hoidot Sveitsissä, 2011-2015

**Esimerkki 1.4185**

Klassisen sikaruttoviruksen (CSFV) NS5A-proteiini osallistuu RNA-synteesiin ja viruksen replikaatioon. CSFV:n replikaatioon osallistuvat NS5A:n kanssa vuorovaikutuksessa olevat soluproteiinit on kuitenkin määritelty huonosti. Hiivakaksoishybridiseulonnan avulla eukaryoottinen elongaatiotekijä 1A (eEF1A) tunnistettiin NS5A:han sitoutuvaksi kumppaniksi. NS5A-eEF1A-vuorovaikutus vahvistettiin koimmunoprecipitaatiolla, glutationi-S-transferaasin (GST) pulldown- ja laser-konfokaalimikroskopiamäärityksillä. EEF1A:n domeeni I osoittautui kriittiseksi NS5A-eEF1A-vuorovaikutukselle. eEF1A:n yliekspressio tukahdutti selvästi CSFV:n kasvua, ja päinvastoin eEF1A:n knockdown lisäsi merkittävästi CSFV:n replikaatiota. Lisäksi eEF1A:n, samoin kuin NS5A:n, havaittiin vähentävän CSFV:n sisäisen ribosomin sisääntulokohdan (IRES) translaatiotehokkuutta annosriippuvaisesti, kuten osoitettiin luciferaasireporttimäärityksellä. Streptavidiinipulldown-testi osoitti, että eEF1A voi sitoutua CSFV:n IRES:ään. Tuloksemme viittaavat siihen, että eEF1A on vuorovaikutuksessa NS5A:n kanssa ja säätelee negatiivisesti CSFV:n kasvua. Viruses 2015, 7 4564 Avainsanat: klassinen sikaruttovirus; virus-isäntä vuorovaikutukset; NS5A; eukaryoottinen pidentymistekijä 1A; sisäinen ribosomin sisääntulokohta.

**Tulos**

eEF1A vuorovaikuttaa NS5A-proteiinin kanssa ja estää klassisen sikaruttoviruksen kasvua.

**Esimerkki 1.4186**

Taustaa: Newcastlen tautivirus (NDV) aiheuttaa vakavan ja taloudellisesti merkittävän taudin lähes kaikille linnuille. NDV:n lisääntymiseen isäntäsoluissa vaikuttavia tekijöitä tunnetaan kuitenkin huonosti. NDV tuottaa pitkiä kaksijuosteisia RNA-molekyylejä (dsRNA) yksijuosteisen genomisen RNA:n transkription aikana. DsRNA aktivoi proteiinikinaasi R:n (PKR). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää PKR:n roolia NDV-infektiossa. Tulokset: NDV-infektio johti dsRNA-riippuvaisen PKR:n aktivoitumiseen ja sen substraatin, translaation initiaatiotekijä eIF2α:n fosforylaatioon annosriippuvaisesti joko lentogeenisen LaSota-kannan tai velogeenisen Herts/33-kannan avulla. PKR:n aktivoituminen tapahtui samaan aikaan NDV-infektion aiheuttaman dsRNA:n kertymisen kanssa. PKR:n tyrmäys vähensi merkittävästi eIF2α:n fosforylaatiota sekä IFN-β-mRNA-tasoja, mikä johti solunulkoisen virustitterin lisääntymiseen. Lisäksi siRNA:n knockdown tai eIF2α:n fosforylaatio tai okadaiinihappokäsittely heikensivät merkittävästi NDV:n replikaatiota, mikä osoittaa PKR/eIF2α-signalointikaskadin kriittisen roolin NDV-infektiossa. Päätelmät: PKR aktivoituu NDV-infektion tuottaman dsRNA:n vaikutuksesta ja estää NDV:n replikaatiota eIF2α:n fosforylaation avulla. Tämä tutkimus antaa tietoa NDV:n ja isännän vuorovaikutuksesta, jotta voidaan kehittää ehdokkaita viruksenvastaisia strategioita.

**Tulos**

PKR/eIF2α-signalointikaskadin aktivointi estää Newcastlen tautiviruksen replikaation.

**Esimerkki 1.4187**

Lasten keuhkokuumeen aiheuttajia voi olla vaikea tunnistaa. Streptococcus pneumoniae on yleisin lasten keuhkokuumeen aiheuttaja. Takypnea on lasten keuhkokuumeen luotettavin kliininen ennustaja. Laboratorio- ja radiologisista testeistä on vain vähän diagnostista hyötyä. Suurin haaste keuhkokuumetta sairastavien lasten hoidossa on luultavasti se, että mikrobiologista etiologiaa on vaikea tunnistaa. Tämä johtuu ensisijaisesti diagnostisten testausmenetelmien rajoituksista: veriviljelyt, antigeenitestit ja vasta-ainetitterit sekä tarve invasiivisiin keinoihin näytteiden ottamiseksi. 1,4 Kaksi tutkimusta havainnollistaa, että kykymme diagnosoida lasten keuhkokuumeen etiologia on rajallinen. Prospektiivisessa tutkimuksessa, johon osallistui 168 ambulatorisesti hoidettavaa CAP-tautia sairastavaa lasta, etiologinen aiheuttaja tunnistettiin vain 43 prosentissa tapauksista. 5 Näitä olivat Streptococcus pneumoniae (27 %), Mycoplasma pneumoniae (7 %) ja Chlamydia pneumoniae (6 %). S. pneumoniae -potilailla oli usein sekainfektio (40 %). Virusinfektion varalta testatuista 157 potilaasta 20 % oli positiivisia viljelyssä ja/tai suorassa fluoresenssivasta-ainetestissä. Virusperäisiä etiologioita olivat hengitystieinfektiovirus (RSV), influenssavirukset A ja B, parainfluenssavirukset 1 ja 3, adenovirus, enterovirus, sytomegalovirus ja herpes simplex -virus. Kaikki virusisolaatit tunnistettiin alle 8-vuotiaista lapsista. 5 Samankaltaisessa tutkimuksessa, johon osallistui 254 sairaalahoitoon joutunutta CAP-tautia sairastavaa lasta, mahdollinen aiheuttaja tunnistettiin 85 prosentissa tapauksista. 6 Laajat diagnostiset testit selittivät tämän tutkimuksen suhteellisen korkean tuloksen. Samankaltaisia etiologisia tekijöitä, joiden esiintymistiheys väheni, olivat S. pneumoniae, Haemophilus infl uenzae, M. pneumoniae, Moraxella catarrhalis, C. pneumoniae, Streptococcus pyogenes ja Chlamydia trachomatis. Virusperäisiä etiologioita olivat (yleisimmät ja harvinaisimmat) RSV, rinovirus, parainfluenssavirukset 1-3, adenovirus, influenssavirus A ja B, coronavirus, ihmisen herpesvirus 6, Epstein-Barr-virus ja varicella-zoster-virus. Virusbakteeri-infektioita havaittiin 30 %:lla potilaista, ja 41 %:lla potilaista tunnistettiin useampi kuin yksi mikrobiologinen aiheuttaja. Mielenkiintoista on, että 93:sta S. pneumoniae -tartunnan saaneesta potilaasta vain yhdellä oli positiivinen veriviljely. Loput 92 potilasta diagnosoitiin pelkästään serologisten todisteiden perusteella. 6 Prospektiivisessa analyysissä, jossa etiologiset aiheuttajat pyrittiin tunnistamaan pneumolysiinipohjaisella polymeraasiketjureaktiomäärityksellä, hengitystiepatogeeni tunnistettiin 79 prosentissa 154:stä alempien hengitysteiden infektiota sairastavasta pediatrisesta potilaasta. Yleisin aiheuttaja oli S. pneumoniae (44 %). S. pneumoniae -infektion saaneista 68 potilaasta 18 prosentilla oli samanaikainen infektio jonkin muun bakteerin kanssa ja 31 prosentilla samanaikainen infektio viruksen kanssa. Epätyypillisten aiheuttajien (M. pneumoniae ja C. pneumoniae) osuus kaikista infektioista oli 22 % (14 % ja 9 %). Yleisimpiä virusperäisiä etiologioita olivat

**Tulos**

Keuhkokuumeen pääkohdat

**Esimerkki 1.4188**

Hengitystievirusten aiheuttamilla infektioilla voi olla erilaisia kliinisiä oireita, ja eri virukset voivat aiheuttaa tietynlaisia oireita. Vaikka taudin kulku on yleensä lievä, jotkin tiettyjä tautikokonaisuuksia aiheuttavat virukset voivat aiheuttaa vakavia komplikaatioita. Siksi nopea ja asianmukainen diagnoosi on ratkaisevan tärkeää asianmukaisen hoidon antamiseksi. Epidemiakaudella 2013/2014 testattiin 2497 näytettä. Influenssavirusten aiheuttamat infektiot varmistettiin 9,8 prosentissa ja influenssan kaltaisten virusten aiheuttamat infektiot 13,2 prosentissa. Influenssavirustyypin A kiertävistä alatyypeistä havaittiin A/H1N1/pdm09 (29,4 %) ja A/H3N2/ (30,6 %) samanaikaista esiintymistä. Seitsemään ikäryhmään luokiteltujen positiivisten näytteiden analyysi osoitti, että influenssaan sairastuneita oli eniten ikävälillä 26-44 (22,9 %) ja 45-64 (21,6 %) vuotta. Influenssan kaltaisten virusten aiheuttamien infektioiden osalta suurin määrä positiivisia tapauksia todettiin 0-4-vuotiaiden ikäryhmässä (92,7 %), ja RSV:n (87,9 %) ja PIV-3:n (10,5 %) osuus oli suurin. Epidemiologisten ja virologisten indikaattoreiden perusteella influenssakausi 2013/14 oli lievä, ja sekä Puolassa että useimmissa Euroopan maissa raportoitiin vain vähäistä virusaktiivisuutta. Silti Puolassa rekisteröitiin 9 000 sairaalahoitoa ja 17 kuolemantapausta tämän epidemiakauden aikana.

**Tulos**

Influenssa- ja influenssan kaltaisten virusten aktiivisuuden arviointi influenssassa

**Esimerkki 1.4189**

Akustisen trauman on äskettäin osoitettu aiheuttavan korvan tulehdusreaktion, jolle on ominaista makrofagien nopea pääsy spiraaliligamenttiin. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään mekanismeja, jotka liittyvät makrofagien kutsumiseen sisäkorvan sivuseinämään, ja makrofagien roolia melun aiheuttamassa vammassa tai korjauksessa. CCL2 ja sen ensisijainen reseptori CCR2 ovat laajimmin validoituja monosyyttien kemotaksiksen vaikuttajia in vivo. CCL2- ja CCR2-hiiriä on käytetty laajalti monosyyttien aktivoitumista hermovaurion yhteydessä koskevissa tutkimuksissa. CCL2:n ja CCR2:n toimintaa sisäkorvassa ei kuitenkaan ole tutkittu. Tässä tutkimuksessa tutkitaan CCL2:n ja CCR2:n roolia akustisessa vammassa. CCL2 -/ja CCR2 -/hiiret CX3CR1 +/GFP-taustalla altistettiin oktaavikaistamelulle (8-16 kHz) 2 tunnin ajan CCL2:n ja CCR2:n vaikutuksen määrittämiseksi monosyyttien migraatioon sisäkorvaan, kynnyssiirtymään ja solujen selviytymiseen. Havaitsimme, että kynnyssiirtymä oli muuttumaton kahdessa knockout-hiirikannassa verrattuna taustakantaan (CX3CR1 +/GFP ). Yllättäen havaitsimme, että monosyyttien migraatio oli myös muuttumaton huolimatta CCL2:n tai CCR2:n puuttumisesta. Melun aiheuttama karvasolujen kuolema lisääntyi kuitenkin dramaattisesti CCR2 -/kannassa. Tämä havainto viittaa siihen, että CCR2:lla on CCL2:sta riippumaton suojaava rooli sisäkorvassa melun jälkeen, eikä ligandi eikä reseptori ole välttämätön monosyyttien migraatiolle. Keskustellaan CCR2:n aiheuttaman hermosuojan mahdollisista mekanismeista.

**Tulos**

CC-kemokiinireseptori 2 suojaa melun aiheuttamalta hiussolujen kuolemalta: CX3CR1 +/GFP-hiirillä tehdyt tutkimukset.

**Esimerkki 1.4190**

Alberta Johnen tautia koskeva aloite (AJDI) on Johnen taudin (JD) torjuntaohjelma, jonka tavoitteena on vähentää Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis -bakteerin (MAP) leviämistä parhaiden hoitokäytäntöjen avulla. Tavoitteena oli arvioida AJDI-ohjelmaan osallistumisesta saatava taloudellinen hyöty. Rakennettiin päätöspuu, jossa toteutettiin taudin esiintyvyys, testin ominaisuudet ja todennäköisyydet karjan eläinlääkäreiden ehdottamien parhaiden hoitokäytäntöjen toteuttamiselle. Analyysi suoritettiin Markov-analyysin avulla, ja syöttötiedot määritettiin AJDI:stä saatujen arvioiden ja julkaistujen tietojen perusteella. Kustannusvaikuttavuusanalyysi suoritettiin ja AJDI-ohjelmaan osallistumisesta saatava nettohyöty (maidontuottajan näkökulmasta) laskettiin verrattuna siihen, että ohjelmaan ei olisi osallistuttu. Epävarmuuden hallitsemiseksi käytettiin useita yksisuuntaisia herkkyysanalyysejä. AJDI-ohjelmaan osallistuvien tilojen nettohyödyn arvioitiin olevan 74 kanadalaista dollaria lehmää kohti 10 vuoden aikana. Jos osallistuva tila kattoi hankkeen kustannukset, nettohyöty oli 27 kanadalaista dollaria. MAP-infektioon kohdistuvien vaikutusten lisäksi mallinnettiin vasikoiden ripulin väheneminen tiloilla, jotka paransivat vasikoiden hoitoa pastörointilaitteiden käytön avulla. Tässä tapauksessa lisäkustannukset olivat suuremmat kuin lisätulot verrattuna perusanalyysiin, jolloin nettohyöty oli 19 Can$. Osallistuminen ei olisi kustannustehokasta, jos MAP-tartunnan alkuvaiheessa olevien lehmien tuotanto ei vähenisi ja jos MAP-tartunnan esiintyvyys ei lisääntyisi tiloilla, joiden hoito oli huonoa. Tutkimuksen rajoituksena oli, että vaikka joidenkin syöttöparametrien epävarmuus oli suuri, ei ollut tietoa esiintyvyyden muutoksista tiloilla, joilla oli erilaisia hoitostrategioita. Yhteenvetona voidaan todeta, että AJDI-ohjelmaan osallistuminen oli kustannustehokasta keskimääräiselle Albertan maitotilalle.

**Tulos**

PARATUBERKULOOSIN TORJUNTAOHJELMAN TALOUDELLISUUS 2823 2834 WOLF ET AL.

**Esimerkki 1.4191**

Tässä tutkimuksessa kuvataan uusi mikrografiikkapohjainen immunomääritys, jolla voidaan osoittaa erittäin herkästi ja spesifisesti vasta-aineita naudan virusripulivirusta (BVDV) vastaan. Tutkimuksen sisäinen ja tutkimusten välinen vaihtelu on 4,9 % ja alle 7 %, ja helmikonjugaatioiden vaihtelu on alle 6,6 %. Määrityksen diagnostista suorituskykyä arvioitiin testaamalla yhteensä 509 seeruminäytettä. Negatiivisen/positiivisen raja-arvon ollessa 30,3 % määrityksen herkkyys on 99,4 % ja spesifisyys 98,3 % ELISA:han verrattuna. Uusi mikrosfääri-immunomääritys tarjoaa vaihtoehdon tavanomaisille ELISA-järjestelmille, ja sitä voidaan käyttää BVD:n valvontaohjelmissa korkean läpimenon seulontaan.

**Tulos**

Mikrografiikkapohjainen immunomääritys naudan virusripuliviruksen vasta-aineiden nopeaan ja herkkään osoittamiseen.

**Esimerkki 1.4192**

Aiemmissa tutkimuksissa on esitetty, että joukkotiedotusvälineiden raportit uusista itsemurhamenetelmistä lisäävät itsemurhien tekemistä samalla menetelmällä. Sama kuvio ei näytä pätevän perinteiseen itsemurhamenetelmään, ellei sitä ole käyttänyt julkkis. Tavoite 1) tutkia tiedotusvälineiden vaikutuksia sekä uusiin että ei-uusiin itsemurhamenetelmiin vuosina 1998 ja 2005 Hongkongissa (HK), jolloin uusi menetelmä hiilen polttamisella (CB-itsemurha) levisi alueella. 2) tutkia, miten CB-menetelmä kilpaili muiden kuin CB-menetelmien kanssa medianäkyvyydessä ja itsemurhan tehneiden henkilöiden "rekrytoinnissa" sosioekonomisessa kontekstissa. Aineistoon sovitettiin itse- ja vastavuoroisen kiihottamisen prosessimalli, jossa sovitettiin avioeroprosentti, työttömyysaste ja kiinteistöjen hintaindeksi. Koko ajanjakso jaettiin alkamis-, huippu- ja jälkihuippuvaiheisiin, ja malli sovitettiin uudelleen erojen tutkimiseksi. Vertailukelpoisia jäljittelyvaikutuksia havaittiin sekä CB- että muiden itsemurhauutisten osalta. Ainoat eri menetelmien väliset mediavaikutukset havaittiin alkuvaiheessa, jolloin muut kuin CB-itsemurhauutiset vaikuttivat CB-itsemurhia vähentävästi. CB-itsemurhien yhteydessä raportoitiin merkittävästä itsetuhoisesta vaikutuksesta. Korkeampi avioeroprosentti ja matalampi kiinteistöjen hintaindeksi olivat yhteydessä merkittävästi useampaan itsemurhaan ja useampaan itsemurhauutiseen. CB-itsemurhamenetelmän esiin nouseminen ei korvannut muiden kuin CB-itsemurhien uutisointia HK:ssa. Mediavaikutukset eivät tässä tapauksessa rajoittuneet uuteen itsemurhamenetelmään tai julkkisten itsemurhiin. Vaikutuksia lisäsivät lisäksi epäsuotuisat sosioekonomiset olosuhteet.

**Tulos**

Median vaikutukset itsemurhamenetelmiin: Hong Kong 1998-2005

**Esimerkki 1.4193**

Vuoden 2019 uuden koronaviruksen (2019-nCoV) puhkeamisen jälkeen arvioimme yli 5 miljoonan Wuhanissa asuvan maahanmuuttajan jakautumista ja laajuutta sen jälkeen, kun he palasivat kotikaupunkiyhteisöihinsä Hubein maakunnassa tai muissa maakunnissa vuoden 2019 lopussa, käyttämällä vuoden 2013-2018 Kiinan maahanmuuttajien dynaamisen tutkimuksen (CMDS) tietoja. Havaitsimme, että Wuhanin maahanmuuttajien jakautuminen keskittyy maakuntatasolla Hubein maakuntaan (noin 75 %) ja vähenee vähitellen ympäröivissä maakunnissa kerroksittain, ja sillä on selviä ympyräkerrosten ja -kerrosten alueellisia piirteitä. Mittakaavassa Wuhanin maahanmuuttajat, joiden alkuperä Hubein maakunnassa aiheuttaa asteittaista vähenemistä idästä länteen maakunnan sisällä ja jotka muodostavat 66 prosenttia Wuhanin kaikista maahanmuuttajista, ovat peräisin Wuhania ympäröivistä prefektuuritason kaupungeista. Jakauma käsittää 94 piirikuntaa ja maakuntaa Hubein maakunnassa, ja 30 suurimman piirikunnan ja maakunnan kumulatiivinen osuus on yli 80 prosenttia. Wuhanin maahanmuuttajien joukossa on suuri osa keski-ikäisiä ja korkean riskin henkilöitä. Heidän sosiaalisiin ominaisuuksiinsa kuuluu muuttoliike ydinperheenä (84 %), muuttoliike 3-4-jäsenisten perheiden kanssa (71 %), maaseudun kotitalouden rekisteröinti (85 %) ja työskentely tai liiketoiminta (84 %) pääasiallisena muuttosyynä. Kvasikokeellisen analyysin avulla havaitsimme, että Wuhanin maahanmuuttajien koko korreloi voimakkaasti vahvistettujen tapausten päivittäisen määrän kanssa. Lisäksi vertailimme eri alueiden epidemiatilannetta ja havaitsimme, että vahvistettujen tapausten määrä joissakin Hubein maakunnan maakunnissa ja kaupungeissa saattaa olla aliarvioitu, kun taas joillakin alueilla epidemiatilanne on kasvanut nopeasti. Tulokset edistävät epidemian ehkäisyn ja valvonnan seurantaa eri alueilla.

**Tulos**

Vuoden 2019 uuden koronaviruksen epidemiallisen leviämisen ennustaminen kevätjuhlakuljetusten perusteella Kiinassa: Väestöpohjainen tutkimus

**Esimerkki 1.4194**

Huhtikuussa 2009 ilmaantui sikaperäinen H1N1-virus, jonka todettiin olevan kaukainen sukulainen vuoden 1918 espanjantautivirukselle ja joka aiheutti 2000-luvun ensimmäisen influenssapandemian. Vaikka tauti oli yleensä lievä ja samanlainen kuin kausi-influenssa, joillakin todettiin vakavia oireita, kuten hengitysvajausta, erityisesti niillä, joilla oli astman, raskauden ja immunosuppression kaltaisia perussairauksia. Lapset ja nuoret aikuiset aiheuttivat suurimman osan tapauksista, sairaalahoitojaksoista ja kuolemantapauksista. Käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktiomääritys oli diagnoosin kannalta parempi kuin antigeenipohjaiset pikatestit. Kaikki vuoden 2009 H1N1-pandemian influenssakannat olivat herkkiä yhdelle tai useammalle neuraminidaasin estäjälle. Monovalenttiset, adjuvantoimattomat vuoden 2009 H1N1-rokotteet hyväksyttiin Yhdysvalloissa syyskuussa 2009, ja ne suunnattiin aluksi nuoremmille henkilöille, raskaana oleville naisille, pikkulasten hoitajille ja terveydenhuollon tarjoajille. Vuoden 2009 H1N1-pandemia osoittaa, että influenssarokotteita on nykyaikaistettava, diagnostiikkaa parannettava ja lieventämisstrategioita arvioitava tarkemmin.

**Tulos**

Vuoden 2009 H1N1-influenssa: vuosisadan pandemia, jonka juuret ovat 1900-luvun alkupuolella.

**Esimerkki 1.4195**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) taudinpurkauksen aikana tapahtui muutoksia ensihoitopalvelujen käyttötavoissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli analysoida niiden aikuis- ja lapsipotilaiden käyttäytymismalleja, jotka kävivät päivystysosastolla (ED) taudinpurkauksen aikana. Tämä retrospektiivinen tutkimus tehtiin analysoimalla muutoksia aikuis- ja lapsipotilaiden käyntimalleissa päivystyspoliklinikalla eräässä korealaisessa korkea-asteen opetussairaalassa. Tutkimus tehtiin 1. kesäkuuta 2013 ja 31. heinäkuuta 2015 välisenä aikana. MERS-epidemian puhkeamisjakso oli 1. kesäkuuta-31. heinäkuuta 2015, ja vertasimme tätä ajanjaksoa samoihin ajanjaksoihin vuosina 2013 ja 2014. Vertailimme ja analysoimme potilaiden ominaisuuksia, hätätilanteen vakavuusindeksin (ESI) tasoa käynnin yhteydessä, käynnin syytä, diagnoosia, lopullista hoitoa, vammoja/ei-vammoja, päivystyspoliklinikalla oleskelun kestoa (EDLOS) ja sairaalahoitoa. Yhteensä 9 107 potilasta kävi päivystyspoliklinikalla kyseisenä ajanjaksona. Näistä potilaista 2 572 (28,2 %) oli lapsipotilaita ja 6 535 (71,8 %) aikuispotilaita. Yleisin syy päivystyskäyntiin oli kuume (aikuispotilaat: 21,6 %, lapsipotilaat: 56,2 %). Niiden ei-kiireellisten käyntien osuus, joihin liittyi ESI-taso 4 tai 5 ja EDLOS, väheni merkittävästi lapsi- ja aikuispotilailla kahden viime vuoden aikana tapahtuneeseen verrattuna. Tämä muutos oli merkittävä lapsipotilailla. Aikuispotilaiden keskuudessa vammojen osuus väheni, kun taas lapsipotilaiden keskuudessa se kasvoi. MERS-epidemian aikana lasten päivystyskäynnit muiden kuin kiireellisten tapausten vuoksi vähenivät merkittävästi, ja päivystyskäyntien käyttötavoissa oli selvempiä eroja lapsipotilailla kuin aikuispotilailla.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän puhkeamisen vaikutus päivystysosaston käyttötapojen kehitykseen

**Esimerkki 1.4196**

Lämpötilan ja R 0:n vaihtelu Kanadan paikkojen välillä 2 Taulukko S1 . Tässä tutkimuksessa käytettyjen paikkojen perusominaisuudet 4 Kuva S1 . Tutkimuksessa käytettyjen paikkojen sijainti 5 Kuva S2 . Mallin avulla estimoitu R 0 ja DD > 0°C käyttäen havaittua päivittäistä lämpötilaa 5 Kuva S3 . Ilmastoluokituspuu kohteille 6 Kuva S4. ANUSPLIN-ohjelman päivittäisten maksimilämpötilojen päivittäinen normaaliarvo kussakin klusterissa 6 Mallin herkkyysanalyysi 7 Taulukko S2. Herkkyysanalyysissä käytetyt parametrit 9 Kuva S5. Paikallinen herkkyysanalyysi 10 Kuva S6. Globaalin herkkyysanalyysin tulokset 11 Ilmastomallin tuotoksen validointi 11 Taulukko S3 . RCM-simulaatioiden perustiedot 13 Kuva S7 . Keskimääräinen DD > 0°C kussakin klusterissa käyttäen havaittua ja mallin lämpötilaa 14 Kuva S8. Keskimääräinen R 0 kussakin klusterissa käyttäen havaittua ja ilmastomallin lämpötilaa 14 R 0:n kartoitus 15 Kuva S9. Mallin estimoimien R 0 -arvojen kuvaajat DD > 0°C:n suhteen 16 Viitteet 17

**Tulos**

Lisämateriaali Ilmastonmuutoksen arvioidut vaikutukset Lymen taudin vektorin Ixodes scapularis B asic -lajin lisääntymismäärään.

**Esimerkki 1.4197**

Viruspatogeenit synnyttävät usein voimakkaita CD4+T-soluvasteet, jotka tunnetaan parhaiten niiden kyvystä auttaa B-solujen ja CD8+T-solujen vasteita. Viimeaikaiset tutkimukset paljastavat kuitenkin CD4 + T-soluille muita tehtäviä, joista osa on riippumattomia muista lymfosyyteistä, ja osoittavat, että muistisolut ovat useimmissa tehtävissä tehokkaampia kuin naiivit CD4 T-solut. Tässä tarkastelemme CD4+ T-solujen virustenvastaisten toimintojen koko kirjoa, mukaan lukien niiden auttajatoiminnot, synnynnäisen immuunijärjestelmän induktio ja suorat virustenvastaiset tehtävät, ja ehdotamme, miten nämä toiminnot integroidaan, jotta saadaan aikaan erittäin suojaava vaste viruspatogeeneja vastaan.

**Tulos**

CD4+ T-solujen rooli virusten vastaisessa immuniteetissa laajenee NIH Public Access (NIH Public Access)

**Esimerkki 1.4198**

Nukleokapsidiproteiini (N-proteiini) on sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) runsain proteiini. Sen on osoitettu olevan monifosforyloitu. Fosforylaatiokohtia ei kuitenkaan vielä tunneta. Tässä tutkimuksessa käytimme nestekromatografian tandem-massaspektrometriaa (LC-MS/MS) analysoidaksemme Sf9-soluissa ilmentyneen N-proteiinin fosforylaatiokohdat. Tulokset osoittivat, että N-proteiini sisältää kaksi fosforylaatiokohtaa. Koska N-proteiini voi säädellä IL-10:tä, joka voi helpottaa PRRSV:n replikaatiota, rakensimme neljä plasmidia (pCA-XH-GD, pCA-A105, pCA-A120 ja pCA-A105-120) ja transfektoimme ne sikojen alveolaarisiin makrofageihin (PAMs,3D4/2). qPCR-tulokset osoittivat, että mutaatiot jäännöksissä 105 ja 120 liittyivät IL-10-mRNA-tason alaregulaatioon, mikä mahdollisesti vähentää viruksen kasvukykyä. Sitten mutatoimme fosforylaatiokohdat (S105A ja S120A) ja pelastimme kolme mutatoitunutta virusta, nimittäin A105, A120 ja A105-120. Verrattuna villityypin virustittereihin mutaatiovirusten titterit 48 hpi:n kohdalla olivat merkittävästi pienentyneet. Nsp(non-structural protein) 9 qPCR-tulokset olivat yhdenmukaisia monivaiheisen kasvukinetiikan tulosten kanssa. Infektoituneiden PAM:ien (primaaristen PAM:ien) tulokset olivat samanlaiset kuin Marc-145:n. Tulokset osoittivat, että mutaatiot heikensivät viruksen replikaatiokykyä. Konfokaalimikroskopian tulokset osoittivat, että mutaatiot jäännöksissä 105 ja 120 eivät vaikuttaneet N-proteiinin jakautumiseen. Jatkotutkimuksia tarvitaan siitä, vaikuttivatko mutaatiot N-proteiinin muihin toimintoihin ja mitkä ovat niiden taustalla olevat mekanismit. Yhteenvetona voidaan todeta, että tuloksemme osoittavat, että jäännökset 105 ja 120 ovat fosforylaatiokohtia ja että ne ovat tärkeitä N-proteiinin toiminnalle ja viruksen replikaatiokyvylle.

**Tulos**

Seriini 105 ja 120 ovat tärkeitä fosforylaatiokohtia sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen N-proteiinin toiminnalle.

**Esimerkki 1.4199**

Ihmisen ebolavirus aiheuttaa vakavan verenvuotokuumeen, johon liittyy korkea kuolleisuus, eikä rokotetta tai hoitoa ole olemassa. Eloonjääneillä esiintyy vasta-aineita varhain, ne säilyvät ja voivat viivästyttää tartuntaa, kun ne siirretään kädellisiin. Eloonjääneiltä saatujen monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) neutralisoiva aktiivisuus on voimakas in vitro, ja ne suojaavat jyrsijöillä. Ymmärtääksemme paremmin neutraloinnin kohteita ja mekanismeja tutkimme aiemmin osoitettua mAb-paneelia, joka reagoi kuoriglykoproteiinin (GP) kanssa. Yksi ei-neutraloiva mAb tunnisti GP:n epitoopin epäolennaisessa musiinin kaltaisessa domeenissa, mutta loput olivat spesifisiä GP1:lle, neutraloivat ja ne voitiin erottaa toisistaan reaktiivisuuden perusteella erittyneen GP:n kanssa. Osoitamme, että eloonjääneet vasta-aineet, ihmisen KZ52 ja apinan JP3K11, olivat spesifisiä konformaatiosta riippuville epitoopeille, jotka koostuivat GP1:n ja GP2:n jäännöksistä, ja että neutralointi tapahtui kahdella erilaisella mekanismilla; KZ52 esti GP:n katekpsiinin pilkkomisen, kun taas JP3K11 tunnisti GP:n pilkotun, fuusioaktiivisen muodon. Julkaisija: Elsevier Inc.

**Tulos**

Ebolaviruksen vasta-ainevälitteinen neutralointi voi tapahtua kahdella eri mekanismilla.

**Esimerkki 1.4200**

Vasikoiden kryptosporidioosin aiheuttaa enteroprotozoan Cryptosporidium spp. Tauti aiheuttaa vasikoille voimakasta ripulia, joka aiheuttaa merkittäviä taloudellisia menetyksiä lypsykarjataloudessa maailmanlaajuisesti. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää vasikoiden, karjan ja karjan sisäinen Cryptosporidiumin esiintyvyys sekä tunnistaa Cryptosporidium-lajit ja alatyypit vasikoilla, joilla oli ripuli intensiivisessä lypsykarjassa Keski-Argentiinassa. Yhteensä 1073 ulostenäytettä kerättiin 54 satunnaisesti valitusta lypsykarjasta. Cryptosporidium-okystat eristettiin ja konsentroitiin ulostenäytteistä formoli-eetterillä ja havaittiin valomikroskopialla muunnetulla Ziehl-Neelsen-tekniikalla. Ookystia erittävien vasikoiden kokonaisprevalenssin todettiin olevan 25,5 prosenttia (274/1073) (95 prosentin keskiarvo 22,9-28,1 prosenttia). Tutkituista karjoista 89 prosentissa (48/54) oli vähintään yksi tartunnan saanut vasikka, ja karjan sisäinen esiintyvyys vaihteli tartunnan puuttumisesta 57 prosenttiin (20/35). Ripulin esiintymisen ja C. parvum -tartunnan välillä havaittiin erittäin merkittävä yhteys (χ 2 = 55,89, p < 0,001). Lajin määrittämiseksi ookystapositiivisista ulostenäytteistä eristetylle genomiselle DNA:lle tehtiin 18S rRNA -geenin PCR-RFLP, jonka tuloksena tunnistettiin yksinomaan Cryptosporidium parvum. C. parvum -isolaatit vasikoista, joilla oli ripuli ja suuri määrä ookystien erittymistä, luokiteltiin PCR-monistamalla ja suoralla sekvensoinnilla 60 kDa:n glykoproteiinigeenistä (GP60). Yhteensä tunnistettiin viisi GP60-alatyyppiä, jotka nimettiin IIaA18G1R1, IIaA20G1R1, IIaA21G1R1, IIaA22G1R1 ja IIaA24G1R1. Mielenkiintoista oli, että IIaA18G1R1 ja IIaA20G1R1 olivat vallitsevia vasikoilla, joilla oli ripuli ja infektion voimakkuus oli suuri. Erityisesti IIaA24G1R1 edustaa uutta, aiemmin tunnistamatonta C. parvum -alatyyppiä. Alatyyppi IIaA18G1R1, jota esiintyi usein tässä tutkimuksessa, liittyy vahvasti zoonoosien leviämiseen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että vasikat saattavat olla tärkeä ihmisten kryptosporidioosin lähde Argentiinassa.

**Tulos**

Cryptosporidium parvum -bakteerin esiintyvyys lypsävasikoilla ja ripulivasikoiden GP60-alatyypin määritys Keski-Argentiinassa.

**Esimerkki 1.4201**

Suoliston loisinfektiot ovat edelleen laajalle levinnyt kansanterveydellinen ongelma, jolla on vakavia seurauksia sekä kehittyneissä että kehitysmaissa. Maailmanlaajuisesti on tehty lukuisia tutkimuksia eri yhteisöistä koululaisiin ja alkuperäisyhteisöihin. Infektioita aiheuttavat yleensä helmintit (esim. Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura ja koukkumato) ja alkueläimet (esim. Blastocystis hominis, Cryptosporidium sp., Entamoeba histolytica ja Giardia duodenalis). Huono sanitaatio ja köyhyys ovat joitakin IPI:hin liittyviä tekijöitä. IPI:iden vaikutuksen kasvaessa on kehitetty ja tutkittu uusia havaitsemismenetelmiä. Diagnostisen menetelmän tehokkuus on ratkaisevan tärkeää, jotta nämä loiset voidaan tunnistaa tarkasti. Viime aikoina kehitetyt diagnostiset välineet, kuten serologiset ja molekyylipohjaiset määritykset, auttavat perinteistä mikroskooppimenetelmää havaitsemaan ja vahvistamaan nykyiset tai aiemmat infektiot ja loislajit. Parasiitti-infektioita koskevat jatkuvat tutkimukset, joissa käytetään näitä kehittyneitä välineitä, tuottavat hyödyllistä tietoa, jonka avulla voidaan arvioida nykyisen torjuntaohjelman tehokkuutta ja siten auttaa tulevaa suunnittelua parempien strategioiden kehittämiseksi näiden loisinfektioiden hävittämiseksi.

**Tulos**

Parasiittidiagnostiikan edistysaskeleet ja haasteet loisinfektioiden hoidossa: Minikatsaus

**Esimerkki 1.4202**

Formaliini-inaktivoituja Japanin enkefaliittiviruksen (JEV) rokotteita on laajalti saatavilla, mutta formaliini-inaktivoinnin vaikutuksia JEV:n antigeenirakenteeseen ja rokotuksen jälkeen syntyvien vasta-aineiden profiiliin ei tunneta hyvin. Käytimme monoklonaalisten vasta-aineiden paneelia kartoittaaksemme elävän JEV-viruksen, käsittelemättömän kontrolliviruksen (UCV), formaliini-inaktivoidun kaupallisen rokotteen (FICV) ja formaliini-inaktivoidun viruksen (FIV) antigeenirakenteen. T16 MAb:n sitoutumisaktiivisuus Nakayama-peräistä FICV:tä ja useita FIV-kantoja vastaan oli huomattavasti pienempi kuin elävällä viruksella ja UCV:llä. T16 MAb:n, heikosti neutraloivan JEV-serokompleksin vasta-aineen, havaittiin estävän JEV-infektiota kiinnittymisen jälkeisessä vaiheessa. T16-epitooppi kartoitettiin kuoriglykoproteiinin (E) domeenin III (EDIII) aminohappoihin 329, 331 ja 389. Kun tutkimme formaliini-inaktivoinnin vaikutusta JEV:n immunogeenisuuteen, havaitsimme, että Nakayama-peräiset FICV, FIV ja UCV osoittivat hiirimallissa samanlaista immunogeenisuutta ja aiheuttivat JEV:n vasta-aineita ja EDII:n vasta-aineita 101/106/107-epitoopin suhteen. EDIII 329/331/389 -epitooppispesifisten IgG-vasta-aineiden ja neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat kuitenkin huomattavasti pienempiä FICV-immunisoidussa ja FIV-immunisoidussa hiiriseerumissa kuin UCV-immunisoidussa. Formaliini-inaktivointi näyttää muuttavan E-proteiinin antigeenirakennetta, mikä saattaa vähentää kaupallisesti saatavilla olevien JEV-rokotteiden tehoa. Viruksen inaktivointi H 2 O 2 :lla, mutta ei UV:llä tai lyhytkestoisella ja korkeammassa lämpötilassa tapahtuvalla formaliinikäsittelyllä, pystyy säilyttämään JEV:n E-proteiinin antigeenirakenteen. Näin ollen vaihtoehtoinen inaktivointimenetelmä, kuten H 2 O 2 -menetelmä, joka pystyy säilyttämään E-proteiinin eheyden, voi olla olennainen inaktivoitujen JEV-rokotteiden tehon parantamiseksi. Osoitimme, että Japanin enkefaliittiviruksen (JEV) formaliini-inaktivointi muuttaa JEV:n kuoriglykoproteiinin (E) antigeenirakennetta, erityisesti domeenin III epitooppia, ja että tämä vähentää inaktivoidun rokotteen kykyä saada aikaan suojaavia neutraloivia vasta-aineita. Meidän ja muiden aiemmissa tutkimuksissa on korostettu, että on tärkeää parantaa genotyyppi III:sta (GIII) peräisin olevan JEV-rokotteen immunogeenisuutta, jotta saadaan ristikkäissuoja genotyyppi I:n (GI) viruksia vastaan, jotka ovat nousemassa esiin ja korvaavat GIII-virukset monilla JEV-endemian alueilla. Kaksi muuta mahdollista tapaa ratkaista tämä mahdollinen ongelma ovat elävien heikennettyjen rokotteiden tai kimeeristen rokotteiden, kuten SA14-14-2:n tai keltakuumeen 17D/JEV-rokotteiden, laajamittaisen käytön edistäminen sekä GI-viruksesta peräisin olevien inaktivoitujen tai esikalvoa/E:tä sisältävien, ei-infektiivisten viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) rokotteiden kehittäminen. Tässä kartoittavassa tutkimuksessa tuomme esiin vaihtoehtoisen inaktivointimenetelmän, kuten H 2 O 2 -käsittelyn, joka voi parantaa JEV:n antigeenistä vakautta ja immunogeenisuutta. Japanin enkefaliittivirus (JEV), Aasian maiden tärkein virusenkefaliitin aiheuttaja, aiheuttaa säännöllisiä taudinpurkauksia Itä- ja Kaakkois-Aasiassa, Intiassa ja viime aikoina myös Australiassa [1,2]. Vuosittain JEV:n endeemisillä alueilla raportoidaan 30 000-50 000 Japanin enkefaliitti (JE)-tapausta, ja 20-60 prosenttia oireisista keskushermostoinfektioista johtaa kuolemaan [3-6]; 25-50 prosentilla oireisista eloonjääneistä on pitkäaikaisia neurologisia seurauksia [7] . Oireettomia JEV-infektioita on noin tuhatkertaisesti enemmän kuin vahvistettuja tapauksia [8] [9] [10] . JEV tarttuu viruksen tartuttamien Culex-hyttysten välityksellä oireettomista tartunnan saaneista vireemiä lisäävistä isännistä, kuten sioista tai vesilinnuista, oireileviin satunnaisiin isäntiin, kuten hevosiin ja ihmisiin. Muuttolintuja on pidetty uusille maantieteellisille alueille kulkeutuvan viruksen lähteenä, ja ne ovat liittyneet JE-epidemioihin ja genotyyppi III:n (GIII) korvautumiseen genotyyppi I:llä (GI) -JEV:llä Kaakkois-Aasiasta Itä-Aasiaan [11, 12] . JEV:n genomi koostuu noin 11 kilotavun pituisesta, positiivisen sensorisen, yksijuosteisesta RNA:sta, joka käännetään ja prosessoidaan virus- ja isäntäproteaasien toimesta kolmeksi rakenneproteiiniksi - kapsidiksi, esiasteen kalvo-/membraaniproteiiniksi (prM/M) ja kuoriglykoproteiiniksi (E) - ja seitsemäksi ei-rakenteelliseksi proteiiniksi (NS) -NS1, 2A, 2B, 3, 4A, 4B ja 5. Kypsä virioni koostuu 180 E-proteiinista, jotka muodostavat 90 homodimeeria, ja 180 prosessoidusta M-proteiinista. Epäkypsä virioni muodostuu 60 E:n ja prM:n heterotrimereistä [13, 14] . E-proteiini on kriittisin proteiini, joka saa aikaan suojaavan immuniteetin isännissä virusinfektion jälkeen, tarjoaa kriittisen suojan hiirillä [15] ja indusoi suojaavia vasta-aineita toipuvilla ihmisillä [16] . E-proteiinin ektodomeeni voidaan jakaa kolmeen rakenteelliseen alueeseen: E-domeeni I (EDI) - III (EDIII). Fuusiopeptidi EDII:ssä saa aikaan ryhmäkohtaisesti ristiinreagoivia ei- tai heikosti neutraloivia vasta-aineita; EDIII, reseptoria sitova domeeni, saa aikaan voimakkaita tyyppispesifisiä neutraloivia vasta-aineita; ja EDI, keskimmäinen domeeni, joka yhdistää EDII:n ja EDIII:n, saa aikaan kompleksisesti ristiinreagoivia korkea- tai ei-neutraloivia vasta-aineita virusinfektion jälkeen [16] [17] [18] . Rokottaminen on edelleen tehokkain strategia JE-epidemioiden hallitsemiseksi [19]. Ihmiskäyttöön on saatavilla eläviä heikennettyjä ja formaliini-inaktivoituja JEV-rokotteita, mutta kotieläimille, kuten sioille ja hevosille, on saatavilla vain eläviä heikennettyjä rokotteita. Ensimmäisen sukupolven inaktivoitu JEV-rokote, jonka BIKEN kehitti Japanissa, oli hiiren aivoista peräisin oleva, formaliinilla inaktivoitu GIII Nakayama -kanta; tämän rokotteen valmistus on lopetettu vuodesta 2005 lähtien ei-toivottujen haittavaikutusten vuoksi [20]. Toisen sukupolven kudosviljelystä peräisin oleva formaliini-formaliini-inaktivointi muuttaa JEV:n immunogeenisuutta PLOS Neglected Tropical Diseases |

**Tulos**

Japanin enkefaliittiviruksen rokotteen formaliini-inaktivointi muuttaa kuoriproteiinin III-domeenin neutralointi-epitoopin antigeenisyyttä ja immunogeenisuutta.

**Esimerkki 1.4203**

Taustaa: Ne voivat aiheuttaa merkittäviä taloudellisia menetyksiä ja aiheuttaa uhkia kansanterveydelle kaikkialla maailmassa. Luminex xMAP -teknologian merkittäviä etuja ovat suuri läpimeno, suuri rinnakkaisuus ja automatisointi. Tässä tutkimuksessa pyrittiin luomaan Luminex xMAP -teknologiaan perustuva nestehelmisarja, jolla pystyttiin havaitsemaan samanaikaisesti useita hyönteisten levittämiä taudinaiheuttajia. Menetelmät: Suunniteltiin spesifiset koettimet ja alukkeet 10 hyönteisten levittämien patogeenien nukleiinihapon osoittamiseksi. Koettimet yhdistettiin fluoresoiviin karboksyloituihin mikropalloihin. Järjestelmän parametrit optimoitiin, mukaan lukien eteen- ja taaksepäin suuntautuvien alukkeiden suhde (1:2), hybridisointilämpötila (50 °C) ja -aika (30 minuuttia) sekä PCR-tuotteen määrä (2 μl). Järjestelmän herkkyys ja spesifisyys arvioitiin myös. Lisäksi testattiin 10 hyönteisten levittämien taudinaiheuttajien, kuten bluetongue-viruksen, hirvieläinten epitsoottisen verenvuototaudin viruksen, Coxiella burnetii -viruksen, afrikkalaisen sikaruton viruksen, Länsi-Niilin kuumeen viruksen, Borrelia burgdorferin, vesicular stomatitis -viruksen, Rift Valleyn kuumeen viruksen, Ebola-viruksen ja Schmalenbergin tautiviruksen, sekoitettua nukleiinihappoa sekä 3000 kliinisen näytteen käytännöllisyyttä. Tulokset: Optimoitu havaitsemisjärjestelmä osoitti suurta herkkyyttä, spesifisyyttä ja toistettavuutta. Kukin koetin osoitti spesifistä fluoresenssisignaalin voimakkuutta ilman ristiinhybridisaatiota muille testatuille hyönteisten välittämille patogeeneille, joihin kuuluivat denguevirus, puutiaisaivotulehdusvirus, japanin enkefaliittivirus, Xinjiangin verenvuotokuume-virus, pilkkukuumeen ryhmään kuuluvat rickettsiae-, ehrlichiae- ja chikungunya-virukset. Havaitsemisraja oli 10 kohdegeenikopiota. Hyönteisten levittämät taudinaiheuttajat havaittiin onnistuneesti 3000 kliinisestä näytteestä, ja tulokset olivat yhdenmukaisia niiden tulosten kanssa, jotka saatiin käyttämällä gold-standard-määrityksiä tai kaupallisia nukleiinihappojen havaitsemispakkauksia. Päätelmät: Tämä optimoitu nestemäisen array-detektorijärjestelmä oli korkean läpivirtauksen järjestelmä ja erittäin spesifinen ja herkkä hyönteisten levittämien taudinaiheuttajien seulonnassa. Se oli lupaava näiden taudinaiheuttajien havaitsemisessa molekyyliepidemiologisia tutkimuksia varten.

**Tulos**

Nestemäisen helmiryhmän perustaminen ja optimointi kymmenen hyönteisten levittämien patogeenien samanaikaista havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.4204**

Joulukuussa 2019 Wuhanin kaupungissa Kiinassa havaittiin joukko potilaita, joilla oli etiologialtaan tuntematon keuhkokuume. Laboratoriotutkimuksissa tunnistettiin uusi koronavirus, jonka Maailman terveysjärjestö (WHO) nimesi tammikuussa 2020 alustavasti vuoden 2019 uudeksi koronavirukseksi (2019-nCoV). WHO on hiljattain nimennyt 2019-nCoV:n virallisesti nimellä Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19). Kuukauden kuluessa uusi koronavirus levisi nopeasti koko Kiinaan pisara- ja kontaktivälitteisesti, ja vahvistettujen COVID-19-tapausten raportoitu määrä osoitti nousevaa suuntausta. Radiologiset tutkimukset, erityisesti tietokonetomografia CT, vahvistettiin tehokkaiksi menetelmiksi tartuntatapausten seulonnassa ja diagnosoinnissa. Raporttien mukaan monet radiologit ja teknikot saivat tartunnan tutkiessaan COVID-19-potilaita. COVID-19:n kuvantamisominaisuuksien selvittämiseksi ja radiologian osastojen hoitohenkilökunnan infektioriskin vähentämiseksi teimme yhteenvedon COVID-19:n radiologisista tutkimuksista ja infektioiden ehkäisemisestä saaduista kokemuksista ja pyrimme ohjaamaan viruksen ennaltaehkäisyä, diagnosointia ja valvontaa radiologian osastoilla.

**Tulos**

Lehti Esitodistus Kokemus radiologisista tutkimuksista ja infektioiden ehkäisystä COVID-19:n osalta radiologian osastolla Kokemus radiologisista tutkimuksista ja infektioiden ehkäisystä COVID-19:n osalta radiologian osastolla Vastaavat kirjoittajat

**Esimerkki 1.4205**

Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV), joka on erittäin virulentti ja tarttuva porsaissa, on aiheuttanut merkittävää vahinkoa sianlihantuotannolle monissa maissa maailmanlaajuisesti. Koronaviruksiin kohdistuvia kaupallisia lääkkeitä ei ole, ja PEDV:n vastaisia inhibiittoreita on tutkittu vain vähän. Koronaviruksen 3C-kaltaisella proteaasilla (3CL pro ) on konservoitu rakenne ja katalyyttinen mekanismi, ja sillä on keskeinen rooli viruksen polyproteiinien prosessoinnissa, joten se on houkutteleva kohde viruslääkkeille. Tässä raportoimme laajakirjoisen inhibiittorin GC376 (joka kohdistuu pikornaviruksen kaltaiseen superklusteriin kuuluvien virusten 3Cpro:hon tai 3CL pro:hon) PEDV:n vastaisesta vaikutuksesta. GC376 oli erittäin tehokas PEDV:n 3CL pro:ta vastaan, ja sillä oli samankaltainen estovaikutus kahteen PEDV-kantaan. Lisäksi määritettiin PEDV 3CL pro:n rakenne GC376:n kanssa kompleksissa 1,65 Å:n tarkkuudella. Selvitimme rakenteellisia yksityiskohtia ja analysoimme eroja GC376:n sitoutumisen välillä PEDV 3CL pro:n ja GC376:n sitoutumisen välillä tarttuvan gastroenteriittiviruksen (Transmissible gastroenteritis virus, TGEV) 3CL pro:n kanssa. Lopuksi tutkimme PEDV 3CL pro:n substraattispesifisyyttä P2-kohdassa ja analysoimme GC376:n Leu-ryhmän modifioinnin vaikutuksia PEDV-infektion estämiseen. Tämä tutkimus auttaa meitä ymmärtämään paremmin PEDV 3CL pro -substraattispesifisyyttä ja antaa tietoa GC376:n optimoinnista koronaviruksia vastaan käytettäväksi viruslääkkeeksi.

**Tulos**

Rakenteellinen perusta sikojen epidemiallisen ripuliviruksen replikaation estämiselle 3C:n kaltaisella proteaasin estäjällä GC376:lla.

**Esimerkki 1.4206**

ADAR1-isoformit ovat adenosiinideaminaaseja, jotka muokkaavat ja epävakauttavat kaksijuosteista RNA:ta vähentäen sen immunostimuloivaa vaikutusta. ADAR1:n mutaatio johtaa lasten vaikeaan neurologiseen kehitys- ja tulehdussairauteen, Aicardi-Goutié res -oireyhtymään. Hiirillä Adar1-mutaatiot ovat alkion kannalta tappavia, mutta ne pelastuvat mutaatioilla Mda5- tai Mavs-geeneissä, jotka toimivat IFN-induktiossa. ADAR1-mutaation patogeenisistä vaikutuksista vastuussa olevia erityisiä IFN-säädeltyjä proteiineja ei kuitenkaan tunneta. Osoitamme, että ihmisen keuhkojen adenokarsinooman A549-soluissa ADAR1-deleetion solu-letaalinen fenotyyppi pelastuu RNASEL-geenin CRISPR/Cas9-mutageneesillä tai ilmentämällä RNase L -antagonistia, hiiren koronaviruksen NS2-apuproteiinia. Tuloksemme osoittavat, että RNaasi L:n aktiivisuuden ablaatio edistää ADAR1-puutteisten solujen eloonjäämistä jopa MDA5:n ja MAVS:n läsnä ollessa, mikä viittaa siihen, että RNaasi L-järjestelmä on ensisijainen solukuolemaan johtava endogeenisen dsRNA:n sensorireitti.

**Tulos**

Ribonukleaasi L välittää kaksisäikeisen RNA:n muokkausentsyymin ADAR1:n puutteen solu-letaalista fenotyyppiä ihmisen solulinjassa.

**Esimerkki 1.4207**

Kanan Harderin rauhas (HG) on tärkeässä asemassa adaptiivisessa immuunivasteessa, kun silmä altistuu lintupatogeeneille, kuten lintuinfluenssalle (AI). HG:n roolin määrittämiseksi immuniteetin synnyttämisessä kanoja immunisoitiin silmän kautta adenovirusvektorilla (Ad5), joka ilmentää lintuinfluenssan hemagglutiniini H5 -geeniä. Ad5-H5-vektori indusoi H5-transgeenin ilmentymisen ja indusoi H5- ja Ad5-spesifisiä IgA- ja IgG-pisteitä muodostavia soluja (SFC) HG:ssä. IgA- ja IgG-SFC:n huippu saavutettiin Ad5:n osalta päivänä 9 ja H5-proteiinin osalta päivänä 11. Lisäksi Ad5- ja H5-spesifiset vasta-aineet indusoituivat seerumissa. Kanan kyyneleiden IgA oli pääasiassa dimeeristä, kun taas seerumissa esiintyi eniten monomeeristä IgA:ta. HG:n mRNA:n analyysi vahvisti polymeerisen immunoglobuliinireseptorin (pIgR) ilmentymisen. Nämä tiedot osoittivat HG:iden merkityksen limakalvojen ja systeemisen immuniteetin synnyttämisessä AI:ta vastaan kanojen silmään annostellun Ad5-H5:n jälkeen.

**Tulos**

Limakalvojen immuniteetin indusointi lintujen Harderian rauhasessa replikaatiopuutteisella Ad5-vektorilla, joka ilmentää lintuinfluenssan H5 hemagglutiniinia.

**Esimerkki 1.4208**

Lääkärit ovat vuosikymmenien ajan kokeneet pienen henkilökohtaisen riskin sairastua tappaviin tauteihin, mutta yhtäkkiä influenssapandemian aikana ammatillinen riski voi kasvaa huomattavasti. Jos niitä ei oteta huomioon ennen influenssapandemian puhkeamista, levottomuuden ja pelon tunteet tai tietämättömyys lääkäreiden ammatillisista velvollisuuksista voivat suuresti estää yksittäisiä lääkäreitä täyttämästä ammatillisia velvollisuuksiaan. Tällaiset tunteet voivat siten heikentää institutionaalisia ja yhteiskunnallisia valmisteluja. Critical Care -lehdessä julkaistussa katsauksessaan Anantham ja kollegat hahmottelevat eettistä kehystä, joka muodostaa perustan terveydenhuollon hätätilanteisiin, kuten influenssapandemiaan, reagoivien lääkäreiden ammatillisille velvollisuuksille.

**Tulos**

Influenssapandemia: olemmeko valmiita vastaamaan velvoitteisiimme?

**Esimerkki 1.4209**

Uudet saatavilla olevat tietokokonaisuudet tarjoavat mielenkiintoisen mahdollisuuden tutkia, miten ihmisten liikkuminen vaikuttaa tartuntatautien leviämiseen suurten maantieteellisten etäisyyksien yli. Nyt on mahdollista rakentaa realistisia malleja tartuntatautien dynamiikasta maailmanlaajuisten epidemioiden ymmärtämiseksi. Yksi avoin kysymys on kuitenkin se, miten uusia tietoja voidaan parhaiten hyödyntää liikkumismallien parametrisoinnissa ja vaikuttaako liikkumismallin valinta mallinnettuihin tautituloksiin. Mukautamme kolmea hyvin tutkittua tartuntatautien dynamiikan mallia, SIR-mallia, SIS-mallia ja Ross-Macdonald-mallia, niin että niihin voidaan sisällyttää jompikumpi kahdesta liikkumismallista. Kuvaamme, miten liikkumismallin valinta vaikuttaa kunkin tautimallin tuloksiin, ja havaitsemme, että kaikissa tapauksissa on olemassa parametrijärjestelmiä, joissa yhden liikkumismallin valitsemisella toisen sijasta on merkittävä vaikutus epidemiologisiin tuloksiin. Lisäksi osoitamme sopivan liikkumismallin valinnan merkityksen käyttämällä sovellettua tapausta malarian leviämisestä ja tuonnista Biokon saarella Päiväntasaajan Guineassa ja havaitsemme, että yksi malli tuottaa ymmärrettäviä ennusteita R 0:sta, kun taas toinen tuottaa järjettömiä tuloksia. Matemaattinen mallintaminen | Tartuntatautien dynamiikka | Ihmisten liikkuminen | Malaria DT Citron kehitti hankkeen ja toteutti analyysin. DL Smith antoi hankkeelle ohjausta ja taustaa. CA Guerra toimitti tiedot Biokon saaren mallin rakentamista varten. SL Wu, JM Henry, HM Sánchez C ja D Dolgert keskustelivat analyysistä ja tarkistivat sitä.

**Tulos**

Tartuntatautien metapopulaatiodynamiikan vertailu ihmisten liikkumisen eri malleissa.

**Esimerkki 1.4210**

mikroRNA:t (miRNA:t) edustavat äskettäin tunnistettua ei-proteiinia koodaavien \*22 nt:n pienten RNA:iden luokkaa, jolla on tärkeä rooli useissa biologisissa prosesseissa hajottamalla kohdennettua mRNA:ta tai tukahduttamalla mRNA:n translaatiota. Tässä tutkimuksessa havainnoitiin sikojen kiveskudoksen morfologiaa eri kehitysvaiheissa (mukaan lukien 1 päivän ikäinen, 1-7 kuukauden ikäinen) hematoksyliini-eosiinivärjäyksellä. Tutkimme myös miR-499:n ja sen kohdegeenien (CYLC1, DMRT1, QKI, XRN2, ZNF313) ilmentymistä kudosviipaleiden näytteissä käyttäen kvantitatiivista käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota, mikä osoitti, että miR-499:llä oli merkittävä negatiivinen korrelaatio QKI-geenin kanssa. Sitten QKI-geenin ilmentymisen proteiinit määritettiin western blot -menetelmällä, joka oli yhdenmukainen kvantitatiivisen polymeraasiketjureaktion (qPCR) havaitsemisen tulosten kanssa. Siksi käytettiin luciferaasireportterigeenijärjestelmää miR-499:n ja QKI-geenin välisen korrelaation todentamiseksi. Luciferaasin aktiivisuus oli merkittävästi alhaisempi miR-499:n kanssa yhdessä transfektoidussa pmiR-RB-REPORT-QKI-WT-ryhmässä kuin miR-499:n kanssa yhdessä transfektoidussa pmiR-RB-REPORT-QKI-mut/si-ryhmässä, mikä osoitti, että miR-499:n kohdesekvenssi oli QKI-geenin 3¢UTR:ssä. Lisäksi miR-499:n ja QKI:n ilmentymät havaittiin kivessoluissa, jotka transfektoitiin miR-499:llä, miR-499-negatiivisella kontrollilla ja käsittelemättömillä soluilla. Tulokset osoittivat, että kierteisen siemenkanavan läpimitta kasvoi iän myötä. Merkittävästi erilaisia miR-499:n ja sen kohdegeenien ilmentymiä havaittiin sian kiveskudoksessa eri kehitysvaiheissa ( p < 0,05), yliekspressoiva miR-499-analyysi, mikä viittaa siihen, että miR-499 korreloi negatiivisesti QKI:n ilmentymiseen ( p < 0,05). Yhteenvetona voidaan todeta, että QKI on miR-499:n kohdegeeni.

**Tulos**

MiR-499:n differentiaalinen ilmentyminen ja ennustettujen kohdegeenien validointi sian kiveskudoksessa eri kehitysvaiheissa

**Esimerkki 1.4211**

Yksi 15:stä osallistujasta teemanumeroon "Tartuntatautiepidemioiden mallintaminen ihmisissä, eläimissä ja kasveissa: lähestymistavat ja tärkeät aiheet". Aihealueet: laskennallinen biologia, ekologia, ympäristötiede, terveys ja taudit sekä epidemiologia Lassa-kuume on Länsi-Afrikassa laajalle levinnyt zoonoosi, joka tarttuu eläimestä ihmiseen ja ihmisestä ihmiseen. Eläimestä ihmiseen tarttuminen tapahtuu jyrsijöiden ulosteille ja eritteille eli virtsalle ja syljelle altistumisen yhteydessä, ja ihmisestä ihmiseen tarttuminen tapahtuu tartunnan saaneen henkilön ruumiinesteiden välityksellä. Selvittääksemme LF-epidemioiden kausittaisia tekijöitä käytimme matemaattista mallia analysoidaksemme ihmisiin tarttumista, jyrsijöiden populaatiodynamiikkaa ja ilmastovaihteluita koskevia tietokokonaisuuksia ja kartoittaaksemme taustalla olevaa tartuntadynamiikkaa. Nigerian ihmistapausten seurantaan perustuvia ilmaantuvuustietoja tutkittiin, ja lisäksi käytettiin matemaattista mallia kuvaamaan LF:n leviämisdynamiikkaa jyrsijäpopulaatioissa. Samalla kun määriteltiin tapauksen kuolemanriski ja ihmisten altistumisaste eläimille, arvioimme nimenomaisesti ihmisten ja tartunnan saaneiden jyrsijöiden välisen kontaktin määrän ottaen huomioon jyrsijöiden kausittaisen populaatiodynamiikan. Tuloksemme osoittavat, että jyrsijöiden kausittaisella vaellusdynamiikalla on keskeinen rooli LF-epidemioiden syklisen mallin säätelyssä. Arvioitu ajankohta, jolloin ihmisten altistuminen eläimille on suurinta, osuu ajallisesti pian kuivan kauden alkamisen jälkeen, ja se voidaan yhdistää jyrsijöiden lisääntymiskauteen Nigeriassa. Tämä artikkeli on osa teemanumeroa "Modelling infectious disease outbreaks in humans, animals and plants: approaches and important themes". Tämä numero liittyy seuraavaan teemanumeroon "Ihmisten, eläinten ja kasvien tartuntatautiepidemioiden mallintaminen: epidemioiden ennustaminen ja hallinta".

**Tulos**

Lassa-kuumeen kausittaisten tartuntatekijöiden kvantifiointi Nigeriassa.

**Esimerkki 1.4212**

Äskettäin raportoitu Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on fylogeneettisesti läheistä sukua lepakoiden koronaviruksille (BatCoV) HKU4 ja HKU5. MERS-CoV:n evoluutiopolku on kuitenkin edelleen epäselvä. MERS-CoV:n kuoreen sulautuneessa piikkiproteiinissa oleva reseptoria sitova domeeni (RBD) kytkeytyy spesifisesti ihmisen CD26:een (hCD26) viruksen pääsyn käynnistämiseksi. Viruksen piikkiproteiinin suuri sekvenssi-identiteetti sai meidät tutkimaan, voivatko HKU4 ja HKU5 tunnistaa hCD26:n soluun pääsyä varten. Havaitsimme, että HKU4-RBD, mutta ei HKU5-RBD, sitoutuu hCD26:een, ja HKU4-piikkiproteiiniin upotetut pseudotyyppiset virukset voivat infektoida soluja hCD26-tunnistuksen kautta. HKU4-RBD/hCD26-kompleksin rakenne paljasti hCD26:n sitoutumistavan, joka on kaiken kaikkiaan samanlainen kuin MERS-RBD:llä havaittu. HKU4-RBD on kuitenkin vähemmän sopeutunut hCD26:een kuin MERS-RBD, mikä selittää sen alhaisemman affiniteetin reseptorin sitoutumiseen. Tuloksemme tukevat MERS-CoV:n lepakkoperäisyyttä ja osoittavat, että HKU4:ään liittyviä viruksia on seurattava lepakoissa.

**Tulos**

Artikkeli MERS-CoV:n lepakkoalkuperää tukee lepakko-koronaviruksen HKU4:n käyttö ihmisen reseptorin CD26:n käyttöön.

**Esimerkki 1.4213**

jotka voivat yhdessä vaikuttaa H5N1-viruksen keuhkovaurion lieventymiseen ja virulenssin heikentymiseen hiirillä. Avainsanat Erittäin patogeeninen H5N1 AIV - PA-X - ALI - Patogeneesi - Hiiret Tiivistelmä PA-X on uusi löydetty liitännäisproteiini, jota PA-mRNA koodaa. Aiempi tutkimuksemme osoitti, että PA-X vähentää erittäin patogeenisen H5N1-kannan A/Chicken/Jiangsu/k0402/2010 virulenssia hiirissä. PA-X:ään liittyvän virulenssin heikentämisen taustalla olevaa mekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta. Tässä tutkimuksessa verrattiin kahta PA-X-puutteellista mutanttivirusta ja emovirusta patologian indusoimisen ja isäntävasteen manipuloinnin suhteen hiiren keuhkoissa, solukuoleman stimuloinnin ja PA:n ydinkertymän suhteen. Ensimmäiseksi havaitsimme, että alasreguloitu PA-X:n ilmentyminen pahensi huomattavasti tartunnan saaneiden hiirten akuuttia keuhkovauriota varhain infektion jälkeisenä päivänä 1 (p.i.). Tämän jälkeen määrittelimme, että PA-X:n ilmentymisen menetys indusoi korkeampia sytokiinien, kemokiinien ja komplementtiperäisten peptidien (C3a ja C5a) pitoisuuksia keuhkoissa erityisesti varhaisessa vaiheessa p.i. Lisäksi in vitro -määritykset osoittivat, että PA-X:n puutteelliset virukset lisäsivät solukuolemaa ja lisäsivät reaktiivisten happilajien (ROS) ilmentymistä nisäkässoluissa. Lisäksi havaitsimme, että PA-X-nullavirusten PA:n ydinkertymä kiihtyi MDCK-soluissa. Nämä tulokset osoittavat, että PA-X vähentää komplementtikomponenttien, ROS:n, solukuoleman ja tulehdusreaktion määrää,

**Tulos**

PA-X:ään liittyvä akuutin keuhkovaurion varhainen lieventäminen vaikuttaa osaltaan erittäin patogeenisen H5N1-lintuinfluenssaviruksen leviämisen vaimenemiseen hiirissä.

**Esimerkki 1.4214**

Dendrolimus punctatus cypovirus (DpCPV), joka kuuluu Reoviridae-heimon Cypovirus-sukuun, on mäntymetsien tuhoisin tuholainen maailmanlaajuisesti. DpCPV:n genomi koostuu 10 lineaarisesta kaksijuosteisesta RNA-segmentistä. Käänteisgeneettisen järjestelmän luomiseksi kloonasimme DpCPV:n 10 genomisegmenttiä koodaavia cDNA:ita kolmeen käänteisgeneettiseen vektoriin, joissa kukin segmentti transkriboitiin T7 RNA-polymeraasipromoottorin ja terminaattorin valvonnassa, joka oli merkitty hepatiittideltaviruksen ribotsyymisekvenssillä. Rakensimme myös vp80-knockout Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus bacmidin ilmentämään T7 RNA-polymeraasin koodonioptimoitua Sf9-soluja varten. Kun Sf9-solut oli transfektoitu kolmella vektorilla ja bakmidilla, optisella mikroskoopilla havaittiin okkluusiokappaleita (OB), joilla oli tyypillinen sypoviruspolyhedrien morfologia. Pelastusjärjestelmä todennettiin sisällyttämällä 9. genomisegmentin HindIII-rajoitusentsyymikohdan nollamutaatio. Lisäksi kun Sf9-soluja transfektoitiin yhdessä käänteisgeneettisillä vektoreilla, bacmidilla ja ylimääräisellä vektorilla, joka sisälsi egfp-geenin, jota reunustivat 10. genomisen segmentin 5 ja 3 siirtymättömät alueet, havaittiin aggregaattista vihreää fluoresenssia, joka oli yhteislokalisaatiossa OB:iden kanssa. Pelastetut OB:t pystyivät infektoimaan Spodopetra exigua -toukkia, vaikka niiden infektiivisyys oli huomattavasti alhaisempi kuin villityyppisen DpCPV:n. Tätä DpCPV:n käänteisgeneettistä järjestelmää voitaisiin käyttää viruksen replikaation ja patogeneesin tutkimiseen sekä uusien bio-insektisidien ja eksogeenisten proteiinien ilmentämisjärjestelmien kehittämisen helpottamiseen.

**Tulos**

T7 RNA-polymeraasia ilmentävään bakmidiin perustuva käänteisgeneettinen järjestelmä Cypovirukselle

**Esimerkki 1.4215**

Taustaa: Karjan hengityselinsairauksien torjuntatoimenpiteiden kustannus-hyötyarviointi edellyttää, että niihin liittyvät tuotantotappiot otetaan huomioon. Luonnollisesti esiintyvien hengitystieinfektioiden tutkiminen karjassa tarjoaa mahdollisuuden arvioida seurauksia tarkasti. Tässä artikkelissa esitetään arvioita, jotka perustuvat useiden satojen sonnien painon ja väkirehun syönnin yksilölliseen seurantaan ennen hengitystieinfektiota, sen aikana ja sen jälkeen, kun se oli puhjennut ja pääpatogeeni oli naudan hengitystieoireyhtymävirus (bovine respiratory syncytial virus, BRSV). Tutkimuksen tavoitteena oli analysoida BRSV:lle altistumisen, painonnousun ja rehun muuntokertoimen välistä yhteyttä, kvantifioida näiden muuttujien mahdolliset muutokset ja arvioida tuotannon muutoksen kestoa. Epidemian aikana esiintyneiden sonnien kasvukäyrien vertailu osoitti, että sonnit, joilla oli vakavia kliinisiä oireita, kasvoivat selvästi ja johdonmukaisesti huonommin kuin sonnit, joilla oli lievempiä oireita tai joilla ei ollut oireita. Paino/ikä-suhde oli 0,04-0,10 alhaisempi vakavasti sairastuneilla sonneilla, ja tämä oli ilmeistä koko 8 kuukauden tutkimusjakson ajan. Kasvunopeuden vertailu taudinpurkauksen aikana läsnä olleiden, ilmeisesti terveiden sonnien ja tasan vuotta myöhemmin vertailukelpoisen sonniryhmän (n = 377) välillä osoitti, että ensimmäisessä ryhmässä kasvunopeus oli alentunut 111 grammaa vuorokaudessa. Ero oli 23 lisäpäivää, jotka tarvittiin vertailupainon saavuttamiseen. Myös rehun hyväksikäyttö väheni 79 grammaa painonnousua kohden tautivuonna kulutettua väkirehukiloa kohden. Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että eläimillä, joille kehittyy vakavia kliinisiä oireita akuutissa vaiheessa, on merkittäviä kielteisiä vaikutuksia suorituskykyyn ja että kasvu ja tuotanto kärsivät useita kuukausia näennäisen toipumisen jälkeen. Lisäksi näennäisesti terveiden, taudinpurkauksen aikana altistuneiden eläinten suorituskykyyn kohdistuu vakavia kielteisiä vaikutuksia. Tuotannon laskun kestoa eläimillä, jotka ovat toipuneet tai joilla ei ole esiintynyt tautia lainkaan, ei ole aiemmin dokumentoitu. Nämä tappiot aliarvioidaan helposti, mutta ne lisäävät merkittävästi tuottajalle aiheutuvia kustannuksia. Tulokset korostavat BRSV-tartunnan merkitystä kannattavuuden ja eläinten hyvinvoinnin kannalta karjankasvatuksessa. Tutkimus osoittaa myös, että terveys- ja tuotantoparametrien vertailu karjan sisällä on tuottava tapa arvioida taudinpurkauksen seurauksia.

**Tulos**

Naudan hengitystieoireyhtymäviruksen puhkeaminen vähensi sonnien painonnousua ja rehun hyväksikäyttöä kahdeksan kuukauden ajan norjalaisessa naudanlihakarjassa.

**Esimerkki 1.4216**

Kroonisen B-hepatiitin suositeltu hoito interferoni-α:lla ja/tai nukleos(t)ide-analogeilla ei johda tyydyttävään tulokseen. HBV-spesifisten T-solujen indusoiminen terapeuttisella rokottamisella tai immunoterapioilla voi olla innovatiivinen strategia viruksen persistenssin voittamiseksi. Rokottaminen kaupallisesti saatavilla olevilla HBV-rokotteilla potilailla ei johtanut tehokkaaseen HBV-infektion hallintaan, mikä viittaa siihen, että tarvitaan uusia terapeuttisten rokotteiden muotoiluja. Metsäkauris (Marmota monax) on käyttökelpoinen prekliininen malli kroonisten hepadnavirusinfektioiden uusien hoitomenetelmien kehittämiseksi. Metsäkaurismallissa testattiin useita innovatiivisia lähestymistapoja, joissa yhdistetään viruslääkehoitoja nukleos(t)ide-analogeilla, DNA-rokotteilla ja proteiinirokotteilla. Tässä asiakirjassa esitetään yhteenveto saatavilla olevista tiedoista, jotka koskevat terapeuttista immunisaatiota ja geeniterapiaa rekombinantti-virusvektoreiden avulla metsäkauriissa ja jotka osoittavat rohkaisevia tuloksia. Lisäksi esittelemme mahdollisia innovaatioita immunomodulatiivisissa strategioissa, joita on tarkoitus arvioida tässä eläinmallissa.

**Tulos**

Kroonisen B-hepatiitin hoitorokotus: Prekliiniset tutkimukset metsäkauriinilla.

**Esimerkki 1.4217**

3,3'-iminodipropionitriilin vaikutukset avaruudellisten tehtävien omaksumiseen ja suorittamiseen rotilla. NEUROTOXICOL TERATOL 16(6) 583-591, 1994.--3,3'-Iminodipropionitriilin (IDPN) on raportoitu häiritsevän rottien oppimista ja muistia (24). Tässä työssä tarkasteltiin IDPN:n vaikutuksia tehtäviin, jotka edellyttävät paikkatiedon käyttöä. Erillisille urosrottien ryhmille annosteltiin IDPN:ää (IP, 1 ml/kg suolaliuoksessa) kolmena peräkkäisenä päivänä ja testattiin seuraavilla menetelmillä: (a) asteittainen passiivinen välttämiskuntoutus (0, 100, 150 ja 200 mg/kg/vrk); (b) Morrisin vesilabyrintin (MWM) hankkiminen ja säilyttäminen (0, 125, 150, 175 ja 200 mg/kg/vrk); (c) säteittäisen käsivarren labyrintin (RAM) hankkiminen (0, 100, 200 ja 400 mg/kg/vrk); (d) RAM:n vakiintunut suorituskyky (0, 200 ja 400 mg/kg/vrk); (e) toistuva hankkiminen RAM:ssa (0 ja 200 mg/kg/vrk). IDPN:n vestibulaarinen myrkyllisyys johti spontaanin käyttäytymisen muutoksiin tai uintivajeisiin 5:llä rotalla 8:sta, joita hoidettiin annoksella 175 mg/kg/vrk, ja kaikilla eläimillä, joita annettiin annoksella 200 tai 400 nag/ kg/vrk. IDPN lisäsi läpikulku-PA:n latenssia annoksella 200 mg/kg/vrk, mutta ei pienemmillä annoksilla. MWM:ssä ei havaittu suorituskyvyn heikkenemistä niillä annostasoilla, joilla eläinten uimakyky säilyi. IDPN (400 mg/kg/vrk) aiheutti sekä hankintatehtävässä että vakaan tilan RAM-tehtävässä sekä valintavirheiden että perseveratiivisten virheiden lisääntymisen. Toistuvassa RAM-toiminnon hankkimisparadigmassa IDPN (200 mg/kg/vrk) aiheutti suorituskyvyn heikkenemistä, johon kuului virheiden vähentymisnopeuden väheneminen istunnon sisällä. Nämä tiedot osoittavat, että IDPN häiritsee suoritusta tehtävissä, jotka edellyttävät avaruudellista oppimista ja muistia, ja osoittavat, että nämä puutteet voivat osittain johtua omaksumisvajeesta.

**Tulos**

3,3 '-Iminodipropionitriilin vaikutukset avaruudellisten tehtävien omaksumiseen ja suorituskykyyn rotilla

**Esimerkki 1.4218**

Taustaa: Itsemurha on vakava kansanterveydellinen ongelma, joka aiheuttaa korkean kuolleisuuden 15-44-vuotiaiden keskuudessa. Hoitohenkilökunnan asenteet itsemurhia kohtaan on yhdistetty asianmukaisiin terapeuttisiin reaktioihin itsemurhaa suunnitteleville henkilöille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia vanhempien kasvatuksen vaikutuksia asenteisiin itsemurhia kohtaan japanilaisten lääketieteen korkeakouluopiskelijoiden keskuudessa. Menetelmät: Tutkimme vanhempien kasvatuksen ja itsemurhiin kohdistuvien asenteiden välistä yhteyttä 160 lääketieteellisen korkeakoulun opiskelijalla Japanissa. Parental Bonding Instrument -mittaria käytettiin arvioimaan vanhempien asenteita ja käyttäytymistä. Itsemurhaan suhtautumista arvioitiin Attitudes Toward Suicide -kyselylomakkeen japaninkielisen version avulla. Tulokset: Koehenkilöiden keski-ikä oli 25,2±4,0 vuotta. Suurin osa tutkimukseemme osallistuneista oli samaa mieltä siitä, että kuka tahansa voi tehdä itsemurhan (88,8 %) ja että itsemurha on ehkäistävissä (86,3 %). Iän ja sukupuolen säätämisen jälkeen monimuuttujainen regressioanalyysi osoitti, että äitiyshuolto lähestyi tilastollisesti merkitsevää yhteyttä "oikeus itsemurhaan" -asenteeseen. Samoilla edellytyksillä äidinhoito osoittautui olevan merkitsevästi yhteydessä "yleinen tapahtuma" -asenteeseen. Muita merkittäviä yhteyksiä ei havaittu vanhempien huolenpidon ja itsemurha-asenteiden välillä. Tämä tutkimus viittaa siihen, että korkeampi äidin huolenpidon taso takaa sen, että lapset ajattelevat, että itsemurhia tapahtuu harvemmin. Itsemurhien ehkäisyyn liittyvien parhaiden käytäntöjen edistäminen lääketieteen opiskelijoiden keskuudessa on tarpeen. Lasten kasvatustuki saattaa olla yhteydessä itsemurhien ehkäisyyn.

**Tulos**

Neuropsykiatriset sairaudet ja hoito Neuropsykiatriset sairaudet ja hoito Dovepress Vanhempien sitoutuminen ja asenteet itsemurhaa kohtaan lääketieteellisen korkeakoulun opiskelijoiden keskuudessa Japanissa.

**Esimerkki 1.4219**

Nykyiset seuraavan sukupolven sekvensointitekniikat ovat mullistaneet kliinisten näytteiden metagenomiikan analyysin. Vähäisten geneettisten sekvenssien ei-selektiivisen monistamisen ja talteenoton aikaansaamiseksi sovellettiin yksinkertaistettua SISPA-tekniikkaa (Sequence-Independent, Single-Primer Amplification) yhdessä MiSeq-alustan kanssa negatiivisen ja positiivisen sensuksen yksisäikeisten RNA-virussekvenssien kohdentamiseen. Menetelmän avulla onnistuttiin kokoamaan täydellisen tai lähes täydellisen pituisen lintuinfluenssaviruksen (AIV), tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (IBV) ja Newcastlen tautiviruksen (NDV) viruksen genomin sekvenssit. Lisäksi SISPA-analyysi, jota sovellettiin tuntemattomiin kliinisiin tapauksiin, joissa oli sekamuotoisia virusinfektioita, tuotti genomikokoonpanoja, jotka sisälsivät 98 prosenttia NDV:n ja 99 prosenttia IBV:n genomeista. Täydellinen tai lähes täydellinen viruksen genomisekvenssi saatiin, kun titterit olivat vähintään 10 4,5 EID 50 / ml (50 % alkion infektiivinen annos), ja viruksen tunnistaminen voitiin havaita, kun titterit olivat vähintään 10 3 EID 50 / ml. Yhdessä nämä tutkimukset osoittavat yksinkertaisen templaattirikastusprotokollan lintujen RNA-virusten nopeaa havaitsemista ja tarkkaa karakterisointia varten.

**Tulos**

SISPA-menetelmän (Sequence-Independent, Single-Primer-Amplification) käyttö lintujen RNA-virusten nopeassa havaitsemisessa, tunnistamisessa ja karakterisoinnissa.

**Esimerkki 1.4220**

Dengue-kuume on yksi maailman uusista tartuntataudeista. Eurooppalaisten matkailijoiden ja rauhanturvatehtävissä toimivien sotilaiden määrän jatkuva lisääntyminen endeemisillä alueilla sekä denguekuumeen tämänhetkinen uusiutuminen lisäävät suuren määrän eurooppalaisten matkailijoiden altistumisriskiä. Huomattava määrä matkustajia on itse asiassa sairastunut DF:hen. Samassa paikassa uudelleen vierailevilla matkustajilla on riski sairastua dengueviruksen aiheuttamaan verenvuotokuumeeseen, ja he voivat paitsi saada denguevirustartunnan myös levittää sitä. Huolestuttavaa on se, että aiemmin denguesta vapaassa maassa voi puhjeta denguetaudinpurkaus maahantuotujen tapausten vuoksi. Toinen suuri huolenaihe on mahdollinen dengueviruksen leviämisalue, koska sen vektorit ovat levinneet suuriin osiin Etelä-Eurooppaa. Sen lisäksi, että verenpurkautumiskuumeen riski kohdistuu palaaviin matkailijoihin, myös DF:n leviäminen palaavien matkailijoiden mukana, riippumatta siitä, onko heillä oireita tai onko heillä taudin oireita, on uhka Euroopan terveydenhuoltojärjestelmille.

**Tulos**

Dengue-kuume matkustajilla: Haaste eurooppalaisille lääkäreille

**Esimerkki 1.4221**

Oksadiatsolonien konstitutionaaliset isomeerit ja tautomeerit sekä niiden mono- ja disulfuurianalogit laskettiin B3LYP/aug-cc-pVDZ-tasolla. Tarkasteltiin neljää 30 molekyylin ryhmää: oksadiatsoloni-, oksadiatsolitioni-, tiadiatsoloni- ja tiadiatsolitioni-isomeerit. Yhdisteet luokiteltiin kuuteen ryhmään viisirenkaisen renkaan kolmen heteroatomin permutaatioiden mukaan. Lisäksi kullakin konstitutionaalisella isomeerillä katsottiin olevan viisi tautomeeria, jotka säilyttävät vakaan viisirenkaisen renkaan: kaksi NH-tautomeeria, kaksi rotaamerista OH- (tai SH-) muotoa ja yksi CH 2 -tautomeeri. Näytti siltä, että suurin ero oksadiatsolonien O- ja S-analogien välillä syntyy siitä, millainen kalkogeeniatomi renkaassa on, joka on kireä, kun O-atomi on renkaassa, kun taas paljon vähemmän kireä, kun S-atomi, jonka van der Waalsin säde on paljon suurempi, on rakennettu renkaaseen. Ulkoinen kalkogeeni muuttaa vain yleisiä energeettisiä tekijöitä. Tiadiatsoli- ja oksadiatsolirenkailla varustettujen analogisten molekyyliryhmien energioita verrataan yksityiskohtaisesti, ja myös erilaisista ulkoisista kalkogeeniatomeista johtuvia eroja käsitellään. Vettä ympäröivän aineen läsnäoloa jäljiteltiin IEF-PCM-implisiittisellä vesimallilla, joka ei muuttanut yleistä isomeerien suhteellista stabiilisuuskuvaa, mutta joidenkin erityistapausten osalta se osoitti, että muodot, joissa on ulkoisia OH- tai SH-ryhmiä, ovat erityisen stabiileja. Rakenteellisella HOMA-aromaattisuusindeksillä seurattu aromaattisuus osoittaa, että järjestelmät eivät ole lisävakautuneet pi-elektronien delokalisaation ansiosta. Oksadiatsolonien ja oksadiatsolitionien aromaattisuusindeksien välinen melko lineaarinen korrelaatio osoittaa, että tutkittujen systeemien pi-elektronijärjestelmä ei ole herkkä ulkoisen kalkogeeniryhmän muutokselle.

**Tulos**

Oksadiatsolonien ja niiden mono- ja disulfuurianalogien (C 2 H 2 N 2 XY; X, Y = S, O) konstitutionaalisista isomeereistä ja tautomeereista

**Esimerkki 1.4222**

Taustaa: Vaikka lukuisissa tutkimuksissa on selvitetty, miten sairaanhoitajat noudattavat käsihygieniaa ja käyttävät alkoholipohjaista käsihuuhdetta (ABHR), näihin kysymyksiin on kiinnitetty vain vähän huomiota terveydenhuollon liitännäishenkilöstön keskuudessa. Raporttien mukaan infektiot ovat liittyneet infektioiden torjunnan laiminlyönteihin radiografiayksikössä (RU). Lääketieteellisen kuvantamisen kehittyessä yhä useammat potilaat joutuvat kosketuksiin röntgenlaitoksen henkilökunnan kanssa, mikä lisää käsihygienian hyvän noudattamisen tarvetta. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan, kuinka tehokkaasti käsihygieniaa koskevan tietoisuuden lisäämiseksi toteutettu interventio vaikuttaa käsihygienian noudattamiseen erään piirisairaalan röntgenosastolla. Menetelmät: Kvasikokeellista tutkimusasetelmaa, johon sisältyi kyselylomakkeita, joilla arvioitiin käsihygienian tuntemusta ja asenteita, sekä osallistujien suoraa havainnointia, käytettiin arvioitaessa käsihygieniaa koskevaa koulutusohjelmaa suuren piirisairaalan RU:ssa. Kaikki terveydenhuollon työntekijät, joista 76 oli röntgenhoitajia, 17 sairaanhoitajia ja yhdeksän terveydenhuollon avustajia, suostuivat osallistumaan tutkimukseen. Heistä 85 täytti alkukyselyn ja 76 jälkitestin anonyymin kyselylomakkeen. Kaikkien 102 HCW:n käsihygienian noudattamista tarkkailtiin kolmen viikon ajan ennen ja jälkeen toimenpiteen. Kahden kuukauden interventio sisälsi keskusteluja käsihygieniasta ja ABHR:n hyödyistä, visuaalisia apuvälineitä, seinälle kiinnitettyjä ABHR-annostelijoita ja henkilökohtaisia ABHR-pulloja. Tulokset: Ennen toimenpidettä käsihygienian noudattaminen oli vähäistä (28,9 %). Intervention jälkeen käsihygienian noudattaminen lisääntyi 51,4 prosenttiin. Parannus oli merkittävä röntgenhoitajien ja henkilökunnan terveydenhoitajien osalta. Lisäksi tietämys ja asenteet paranivat, erityisesti ymmärrys siitä, että ABHR voi suurelta osin korvata käsienpesun ja että käsihygienia on tarpeen suorittaa ympäristökontaktin jälkeen. ABHR:n käytön lisääntyminen antoi HCW:lle mahdollisuuden tuntea, että heillä oli riittävästi aikaa käsihygienian suorittamiseen. Päätelmät: Koulutusinterventio lisäsi tietoisuutta käsihygieniamahdollisuuksista ja paransi ABHR:n käytön hyväksyntää. Käsihuuhteen tekemiseen tarvittavan ajan väheneminen ja annostelijoiden parempi saatavuus johtivat siihen, että tilaisuuksia jäi vähemmän käyttämättä. Vaikka röntgenhoitajat ja muut terveydenhuollon liitännäistyöntekijät ovat usein tekemisissä potilaiden kanssa, heitä saatetaan virheellisesti pitää merkityksettöminä hoitoon liittyvien infektioiden kannalta. Tämän henkilöstön käsihygienian noudattamisen korostaminen voi auttaa vähentämään infektioriskiä.

**Tulos**

Kvasikokeellinen tutkimus, jossa selvitetään monitahoisen koulutustoimenpiteen vaikutuksia käsihygienian noudattamiseen röntgenyksikössä.

**Esimerkki 1.4223**

Taustaa: Viemäröintijärjestelmät ja niiden merkitys sanitaatioon liittyvissä taudinpurkauksissa ovat ilmeisiä, mutta ne ovat edelleen peitossa sen jälkeen, kun ne on asennettu. Tässä katsauksessa arvioidaan, voivatko viemäröintijärjestelmät aiheuttaa infektioita ja siten olla kliininen huolenaihe. Menetelmä: Analysoitiin kirjallisuuskatsaus. Tarkastelussa on otettu huomioon julkaisuja, ohjeita ja laadunhallintajärjestelmiä. Tulokset: Riittävä sanitaatio on perustavanlaatuinen ja turvallisen elämän ja tuottavuuden edellytys. Sen sijaan puutteellisen sanitaation on raportoitu aiheuttavan tautitapauksia kaikkialla maailmassa. Alueilla, joilla ei ole sanitaatiota, ripulikuolleisuus on korkea, ja sen on osoitettu vähentyneen 36 prosenttia sanitaatiota parantavien toimenpiteiden jälkeen. Usein infektiot liittyvät ulosteisiin, ja jätevedessä ja viemärilietteessä esiintyvät infektiot aiheuttavat suuren tartuntariskin altistuttaessa. Tästä syystä on olemassa työturvallisuusohjeet, ja teollisuudenaloilla, joilla tartuntojen vähentäminen on tärkeää, on noudatettava tiukkoja laadunvarmistusjärjestelmiä eli HACCP-järjestelmää (vaarojen analysointi ja kriittiset valvontapisteet) ja GMP-järjestelmää (hyvät tuotantotavat). Terveydenhuolto on viime aikoina kiinnostunut HACCP-järjestelmästä pyrkiessään vähentämään hoitoon liittyviä infektioita vastauksena tehottomien antibioottien määrän lisääntymiseen ja uhkaavaan kuolleisuuteen, joka on samanlainen kuin ennen antibioottien käyttöä. Viime vuosina on vaadittu välittömiä toimia, jotta resistenttien mikro-organismien yleistyminen voidaan hillitä. Resistenssi syntyy antibioottien liiallisen ja vääränlaisen käytön seurauksena sekä terveydenhuollossa että maataloudessa. Myös valmistajien, terveydenhuollon ja yhteiskunnan suorittama antibioottien tyhjennys. Yhtenä mekanismina uusien resistenttien taudinaiheuttajien kehittymiselle on osoitettu olevan resistenssiä koodaavien geneettisten liikkuvien elementtien vaivaton siirtyminen ympäristön mikrobeista ihmisen mikrobeihin. Näistä taudinaiheuttajista on otettu näytteitä viemärijärjestelmistä. Niihin kiinnitettiin huomiota, koska niillä oli epätavallinen antibioottiresistenssiprofiili, joka yhdisti ne taudinpurkaukseen. Usein puhtaanapitoon liittyvien epidemioiden syynä on puutteellinen puhtaanapito ja kunnossapito. Yleensä nämä tartunnat jäävät kuitenkin todennäköisesti huomaamatta. Päätelmät: Jos viemäröintijärjestelmät ja niiden huolto laiminlyödään, ne voivat olla uhka sekä yhteisö- että terveydenhuollossa ja aiheuttaa infektioita sekä moniresistenttien bakteerien syntymistä, jotka voivat aiheuttaa arvaamattomia kliinisiä oireita.

**Tulos**

Viemäröintijärjestelmät, sanitaatioihin liittyvien tautipesäkkeiden tukkeutunut lähde.

**Esimerkki 1.4224**

Endoplasmisen retikulumin (ER) stressi voi aktivoitua erilaisissa patologisissa ja fysiologisissa olosuhteissa, mukaan lukien UPR-vaste (unfolded protein response), homeostaasin palauttamiseksi. UPR-signalointireitit, jotka käynnistyvät kaksoissäikeisen RNA:n aktivoiman proteiinikinaasin (PKR), kuten ER-kinaasin (PERK), inositolia tarvitsevan entsyymin 1 α (IRE1α) ja aktivoivan transkriptiotekijän 6 (ATF6) avulla, ovat elintärkeitä kasvaimen kasvulle, aggressiivisuudelle, mikroympäristön uudelleenmuotoilulle ja resistenssille syöpähoitoja vastaan. Tässä katsauksessa keskitytään ER-stressin rooliin ja UPR-signalointireittien aktiivisuuteen, jotka ovat mukana kasvainten muodostumisessa ja solujen hallitsemattomassa lisääntymisessä erilaisten syöpien ja virusperäisten pahanlaatuisuuksien aikana.

**Tulos**

Viruksen ja kasvainmikroympäristön aiheuttama ER-stressi ja taittumaton proteiinivaste: monimutkaisuudesta terapeuttisiin lääkkeisiin.

**Esimerkki 1.4225**

Tässä luvussa pyritään tarkastelemaan monia yleisimpiä patologisia kokonaisuuksia, joita keuhkoissa havaitaan ruumiinavauksessa, ja keuhkosairauksien mahdollista merkitystä kuolemansyytä koskevan lausunnon muodostamisessa. Keuhkojen patologian arvostaminen oikeuslääketieteellisessä kontekstissa on tärkeää, koska se usein vaikuttaa kuoleman välittömiin tai taustalla oleviin mekanismeihin. Keuhkojen ensisijainen asema hengityksessä ja niiden koordinoitu toiminta sydän- ja verenkiertoelimistön kanssa tarkoittaa, että keuhkojen vajaatoiminta voi nopeasti heikentää kudosten hapensaantia ja kehon kemiallista toimintaa, mikä johtaa veren pH:n muutokseen, hypoksiseen vaurioon kudoksissa ja lopulta monielinvaurioon ja kuolemaan. Koska keuhkot ovat suorassa kosketuksessa ympäristöön hengityksen kautta ja saavat noin 50 prosenttia sydämen tehosta jokaisella sydämen lyönnillä, niihin voivat vaikuttaa haitallisesti myös ulkomaailman vaaralliset aineet tai muut patologiset prosessit, jotka eivät sijaitse ensisijaisesti keuhkoissa. Tässä käsiteltävät aiheet on jo lähtökohtaisesti rajattu koskemaan vain sairaudesta johtuvia kuolemantapauksia, ja niissä on suurelta osin jätetty käsittelemättä toksikologiaan tai traumoihin liittyvät rikosteknisesti merkityksellisemmät kysymykset. Tämän luvun sisällön ja muodon ei myöskään ole tarkoitus olla tietosanakirja, vaan siinä pyritään pikemminkin tuomaan esiin valikoituja keuhkosairauksiin liittyviä kysymyksiä, joilla voi olla merkitystä kirurgisille tai oikeuslääketieteellisille patologeille, jotka suorittavat oikeuslääketieteellisiä ruumiinavaustutkimuksia.

**Tulos**

Äkillinen kuolema keuhkoihin liittyvistä syistä

**Esimerkki 1.4226**

Genome Detective on verkkopohjainen, käyttäjäystävällinen ohjelmistosovellus, jonka avulla voidaan nopeasti ja tarkasti koota kaikki tunnetut virusgenomit seuraavan sukupolven sekvensointitietoaineistoista. Sovellus mahdollistaa fylogeneettisten klustereiden ja genotyyppien tunnistamisen FASTA-muodossa kootuista genomeista. Sen jälkeen, kun se julkaistiin vuonna 2019, olemme tuottaneet useita tyypitystyökaluja emergentteihin viruksiin, jotka ovat aiheuttaneet laajoja taudinpurkauksia, kuten zika- ja keltakuumevirus Brasiliassa. Tässä esittelemme The Genome Detective Coronavirus Typing Tool -työkalun, jolla voidaan tunnistaa tarkasti Kiinassa ja eri puolilla maailmaa eristetyt uuden vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaman koronaviruksen (SARS-CoV-2) sekvenssit. Työkalu voi hyväksyä enintään 2 000 sekvenssiä per lähetys, ja uuden koko genomin sekvenssin analysointi kestää noin minuutin. Työkalua on testattu ja validoitu sadoilla kokonaisilla genomeilla kymmenestä koronaviruslajista, ja se on luokitellut oikein kaikki SARSiin liittyvät koronavirukset (SARSr-CoV) ja kaikki saatavilla olevat julkiset tiedot SARS-CoV-2:sta. Työkalun avulla voidaan myös seurata uusia virusmutaatioita taudinpurkauksen laajentuessa maailmanlaajuisesti, mikä voi auttaa nopeuttamaan uusien diagnostiikan, lääkkeiden ja rokotteiden kehittämistä COVID-19-taudin pysäyttämiseksi.

**Tulos**

Genome Detective Coronavirus Typing Tool -työkalu uusien koronavirusten genomien nopeaan tunnistamiseen ja karakterisointiin.

**Esimerkki 1.4227**

RNA:ta tuotetaan suurimmasta osasta ihmisen genomisekvenssejä, vaikka vain suhteellisen pienellä osalla näistä transkripteistä on tunnettuja tehtäviä. Erilaiset RNA-lajit ovat vuorovaikutuksessa RNA:n, DNA:n, proteiinien, lipidien ja aineenvaihduntatuotteiden kanssa muodostaen monimutkaisia molekyyliverkostoja. Tässä katsauksessa yritämme rajata RNA:n erilaisia toimintoja RNA:n ja muiden makromolekyylien välisten vuorovaikutustyyppien mukaan. Tällaisten vuorovaikutusten kautta RNA:t osallistuvat olennaisesti kaikkiin tärkeimpiin molekyylitoimintoihin ja -prosesseihin, kuten tiedon kulkuun ja varastointiin, ympäristön havaitsemiseen, signaalinsiirtoon ja geenien säätelyyn transkriptionaalisella ja posttranskriptionaalisella tasolla. Tällaisten vuorovaikutusten kautta RNA:t edistävät tai estävät erilaisia biologisia prosesseja ja toimivat katalysaattoreina tai vaimentajina, jotka säätelevät näiden prosessien etenemistä. Näiden vuorovaikutusten muutokset ja henkilökohtaiset vaihtelut ovat mekanistisesti yhteydessä tautien etiologiaan ja fenotyyppisiin vaihteluihin kliinistä käyttöä varten. Kustantajan huomautus Springer Nature pysyy neutraalina julkaistujen karttojen ja institutionaalisten sidonnaisuuksien oikeudellisten väitteiden suhteen.

**Tulos**

RNA: vuorovaikutukset ohjaavat toiminnallisuutta

**Esimerkki 1.4228**

ACE2 on vastikään löydetty karboksipeptidaasi, joka vastaa verisuonia laajentavien peptidien, kuten angiotensiini(1-7), muodostumisesta. Oletimme, että ACE2 on osa aivojen reniini-angiotensiinijärjestelmää (RAS) ja että sen ilmentymistä säätelevät tämän järjestelmän muut osat. ACE2:n immunovärjäys suoritettiin transgeenisten hiirten aivoleikkeistä, jotka olivat peräisin NSE-AT 1A (yliekspressoivat AT 1A -reseptoreita), R + A + (yliekspressoivat angiotensiinigeeniä ja reniiniä) ja kontrollihiiristä (ei-transgeeniset lajitoverit). Tulokset osoittavat, että ACE2-värjäytyminen jakautuu laajalti koko aivoihin. Solutyyppispesifisten vasta-aineiden avulla havaitsimme, että ACE2-värjäytymistä esiintyy hermosolujen soluelinten sytoplasmassa mutta ei gliasoluissa. Subfornikaalisessa elimessä, joka on alue, josta puuttuu veri-aivoeste ja joka on herkkä verestä kulkeutuvalle angiotensiini-II:lle, ACE2:n määrä lisääntyi merkittävästi siirtogeenisillä hiirillä. Mielenkiintoista on, että ACE2:n mRNA:n ja proteiinin ilmentyminen korreloivat käänteisesti tractus solitarius -ytimessä / vaguksen motorisessa selkäydinytimessä ja ventrolateraalisessa medulla-ytimessä verrattaessa transgeenisiä ja ei-transgeenisiä hiiriä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että ACE2 on lokalisoitunut aivojen hermosolujen sytoplasmaan ja että ACE2-tasoja näyttävät säätelevän voimakkaasti muut RAS:n komponentit, mikä vahvistaa sen osallisuuden tässä järjestelmässä. Lisäksi ACE2:n ilmentyminen aivorakenteissa, jotka osallistuvat sydän- ja verisuonitoimintojen valvontaan, viittaa siihen, että karboksypeptidaasilla voi olla merkitystä verenpaineen keskussäätelyssä ja autonomisen hermoston sairauksissa, kuten verenpainetaudissa.

**Tulos**

Neuronaalisen ACE2:n differentiaalinen ilmentyminen siirtogeenisissä hiirissä, joilla on aivojen reniini-angiotensiinijärjestelmän yli-ilmentyminen.

**Esimerkki 1.4229**

Sian epidemiaripulivirus (PEDV) on porsaiden kuolemaan johtavan ripulin pääasiallinen aiheuttaja. PEDV:n patogeenisten ominaisuuksien tutkimiseksi hiirimallilla tarvitaan PEDV:tä, jolla on virulenssi hiirissä. Tätä varten sovelsimme kudosviljelyssä läpäistyjä PEDV MK -kantoja imevien hiirten aivoihin. Kymmenen aivojen läpikäynnin jälkeen saadulla PEDV:llä (MK-p10) oli lisääntynyt virulenssi hiirille, ja sen fuusioaktiivisuus viljellyissä soluissa ylitti alkuperäisen kannan aktiivisuuden. MK:n ja MK-p10:n replikaatiokinetiikka ei kuitenkaan eronnut toisistaan aivoissa ja viljellyissä soluissa. MK-p10:n piikkiproteiinissa (S) oli neljä aminohapposubstituutiota alkuperäiseen kantaan verrattuna. Yksi näistä (H-R-substituutio jäännöksessä 1,381) havaittiin ensimmäisen kerran PEDV:ssä, joka oli eristetty kahdeksan läpikäynnin jälkeen, ja sekä tässä viruksessa (MK-p8) että MK-p10:ssä havaittiin lisääntynyttä syncytiumin muodostusta suhteessa alkuperäiseen MK-kantaan ja kahden, neljän ja kuuden läpikäynnin jälkeen eristettyihin viruksiin, mikä viittaa siihen, että H-R-mutaatio oli vastuussa tästä aktiivisuudesta. Tämä mutaatio saattaa myös olla osallisena MK-p10:n havaittuun PEDV:n lisääntyneeseen virulenssiin.

**Tulos**

Imettäviin hiiriin sopeutuneen sikojen epidemian ripuliviruksen lisääntynyt solufuusioaktiivisuus.

**Esimerkki 1.4230**

Tyypin I kissojen koronavirusten (FCoV) tutkiminen kudosviljelyssä on ratkaisevan tärkeää näiden tärkeiden eläinlääkintäpatogeenien virologian, patogeneesin ja virus-isäntä-vuorovaikutussuhteen ymmärtämiseksi. Tämä on ollut monivuotinen haaste, sillä tyypin I FCoV-kannat eivät sopeudu helposti soluviljelyyn. Tässä tutkimuksessa kuvaamme tyypin I FIPV Black -mallikannan replikaatiokinetiikkaa ja plakkien muodostumista Cornellin yliopistossa perustetuissa Fcwf-4-soluissa (Fcwf-4 CU). Määritimme, että suurimmat virustitterit (> 10 7 pfu/ml) voitiin ottaa talteen infektoidusta Fcwf-4 CU:n soluvapaasta supernatantista 20 tuntia infektion jälkeen. Tyypin I FIPV Black ja molemmat tyypin II FCoV:n biotyypit muodostivat Fcwf-4 CU:n soluihin yhtenäisiä ja lukumäärältään laskettavia plakkeja. Siksi näitä soluja voitiin käyttää standardoidussa plakkimäärityksessä. Lopuksi todettiin, että Fcwf-4 CU-solut erosivat morfologisesti kissojen luuytimestä peräisin olevista makrofageista ja olivat vähemmän herkkiä eksogeeniselle tyypin I interferonille kuin ATCC:ltä ostetut Fcwf-4-solut. 1991; Pedersen et al., 1984) , mutta tuoreessa tutkimuksessa ehdotetaan enemmän https://doi.

**Tulos**

Tyypin I kissan tarttuvan vatsakalvotulehdusviruksen replikaatiokinetiikan ja plakkituotannon karakterisointi kolmessa kissan solulinjassa.

**Esimerkki 1.4231**

Sisäsyntyisillä immuunisoluilla on monia nukleiinihapporeseptoreita, mutta sekvenssin rooli vieraiden organismien havaitsemisessa on edelleen epäselvä. Voivatko sekvenssimallit vaikuttaa tunnistamiseen? Ja miten voimme päätellä nämä mallit sekvenssidatasta? Tässä esitellään yksityiskohtaisesti viimeaikaisia laskennallisia ja kokeellisia todisteita, jotka liittyvät sekvenssispesifiseen tunnistamiseen. Tarkastelemme mekanismeja, jotka ovat vieraan sekvenssin havaitsemisen ja erottamisen taustalla. Kuvaamme myös kvantitatiivisia lähestymistapoja, joita käytetään tietyn patogeenin nukleiinihappolajin stimuloivan kapasiteetin päättelemiseen, sekä sekvenssispesifisen tunnistamisen vaikutusta isännän ja patogeenin yhteisevoluutioon, mukaan lukien vierasta alkuperää olevat endogeeniset sekvenssit. Lopuksi pohdimme, miten sekvenssispesifisen aistimisen jatkotutkimukset ovat hyödyllisiä rokotteiden suunnittelun, geeniterapian ja syövän hoidon parantamiseksi.

**Tulos**

Nukleiinihappojen sekvenssispesifinen tunnistaminen

**Esimerkki 1.4232**

Aiemmassa raportissa osoitimme, että koronavirusinfektioviruksen (IBV) 1a ja 1a/1b polyproteiinien 87 kDa:n kypsän virusproteiinin proteolyyttistä prosessointia välittää kaksi oletettua päällekkäistä papaiinin kaltaista proteinaasidomeenia (PLPD), jotka on koodattu ORF 1a:n nukleotidien 4243-5553 välisellä alueella. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että vain ensimmäinen domeeni, PLPD-1, on vastuussa tästä pilkkomisesta, sillä toisen domeenin poistaminen ei vaikuttanut 87 kDa:n proteiinin muodostumiseen. Paikkaohjatut mutageneesitutkimukset osoittivat lisäksi, että aiemmin ennustettu nukleofiilinen kysteiinijäännös (Cys 1274 ) ja histidiinijäännös (His 1437 ) olivat välttämättömiä proteinaasiaktiivisuuden kannalta, mikä osoittaa, että ne voivat olla tärkeitä proteinaasin katalyyttisen keskuksen osia. Samaan aikaan useiden deletiointimutaatioiden ilmentäminen osoitti, että 87 kDa:n proteiinia koodasi ORF 1a:n 5Ј-viimeisin 2,6 kb. Deletio- ja aminohapposubstituutiomutaatiotutkimukset osoittivat, että gly 673 ± gly 674 -dipeptidisidos oli todennäköisesti se pilkkoutumiskohta, joka vastaa 87 kDa:n proteiinin C-terminaalin irrottamisesta 1a ja 1a/1b-polyproteiineista.

**Tulos**

Koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen geenissä 1 koodattujen kahden päällekkäisen papaiinin kaltaisen proteinaasidomeenin karakterisointi ja 87 kDa:n proteiinin C-terminaalisen pilkkoutumiskohdan määrittäminen.

**Esimerkki 1.4233**

Nykyisille viruslääkkeille vastustuskykyisten influenssavirusten ilmaantuminen on huolestuttavaa, ja tarvitaan uusia viruslääkkeitä, joita voitaisiin käyttää terapeuttisesti tai ennaltaehkäisevästi. Surfaktanttiproteiini D (SP-D) kuuluu C-tyypin lektiinien perheeseen, jotka ovat tärkeitä synnynnäisen immuunijärjestelmän efektorimolekyylejä, joilla on toimintaa bakteereja ja viruksia, myös influenssaviruksia, vastaan. Tässä tutkimuksessa arvioimme rekombinanttisen sian SP-D:n potentiaalia viruslääkkeenä influenssa A -viruksia (IAV) vastaan in vitro. Antiviraalisen aktiivisuuden laajuuden määrittämiseksi valittiin kolmekymmentä lintujen, sikojen ja ihmisten IAV-virusta, jotka kuuluivat alatyyppeihin H1N1, H3N2 ja H5N1, ja testattiin niiden herkkyyttä rekombinantti SP-D:lle. Näiden virusten avulla osoitettiin hemagglutinaation estomäärityksellä, että rekombinantti SP-D sianlihasta oli tehokkaampi kuin rekombinantti SP-D ihmisen lihanlihasta ja että erityisesti SP-D:n korkeamman asteen oligomeeriset muodot olivat vahvimmin antiviraalisesti aktiivisia. Sian SP-D oli aktiivinen monenlaisia IAV-kantoja vastaan, ja se neutralisoi erilaisia H1N1- ja H3N2- IAV-viruksia, mukaan lukien vuoden 2009 pandemian H1N1-virukset. Käyttämällä fretin ja ihmisen henkitorven kudosleikkeitä osoitimme, että rekombinantti sian SP-D esti ihmisen kausittaisen H1N1- ja H3N2-viruksen kiinnittymisen ylempien hengitysteiden epiteelisolujen reseptoreihin. Johtopäätöksenä oli, että rekombinantti sian SP-D on lupaava uusi viruslääke influenssaa vastaan, ja sen kehittäminen ja arviointi in vivo vaikuttaa perustellulta. Viittaus: (2011) Assessment of the Antiviral Properties of Recombinant Porcine SP-D against Various Influenza A Viruses In Vitro. PLoS ONE 6(9): e25005.

**Tulos**

Rekombinanttipossun SP-D:n antiviraalisten ominaisuuksien arviointi eri influenssa A -viruksia vastaan in vitro -menetelmällä.

**Esimerkki 1.4234**

Sikojen H1N1-influenssavirukset ovat maailmanlaajuisesti yleisiä sioissa, ja niitä esiintyy toisinaan ihmisissä, mikä herättää huolta niiden aiheuttamasta pandemiauhasta. A/Swine/Guangdong/LM/2004 (H1N1) (SW/GD/04) -vasta-ainevasteen (HA) stimuloimiseksi rakennettiin eukaryoottinen ekspressioplasmidi pCI-neo-HA, jota käytettiin immunogeenina monoklonaalisten vasta-aineiden (mAbs) valmistuksessa. HA-proteiinia vastaan saatiin viisi mAb:tä (suunniteltu 8C4, 8C6, 9D6, 8A4 ja 8B1), jotka karakterisoitiin. Western blot osoitti, että kaikki mAb:t pystyivät havaitsemaan 70 kDa:n HA-proteiinin MDCK-soluissa, jotka oli infektoitu SW/GD/04:llä. Kolmella mAb:llä - 8C4, 8C6 ja 9D6 - on hemagglutinaation esto (HI) ja neutralisaatiotesti (NT) -aktiivisuus, ja 8C6:lla on korkeimmat HI- ja NT-tiitterit. 8C6:n suojaustehokkuutta tutkittiin BALB/c-hiirillä, jotka altistettiin SIV:n H1-alatyypin homologisille tai heterologisille kannoille. Tulokset osoittavat, että mAb 8C6 suojasi hiiriä virusinfektioilta, erityisesti homologista kantaa vastaan, mikä näkyi selvästi ruumiinpainon muutoksina ja viruskuorman vähenemisenä. Tuloksemme osoittavat siis ensimmäistä kertaa, että mAb 8C6:lla saattaa olla potentiaalista terapeuttista arvoa H1-alatyypin SIV-infektiossa.

**Tulos**

H1N1-sikainfluenssaviruksen HA-proteiinia vastaan tarkoitettujen monoklonaalisten vasta-aineiden karakterisointi ja suojaava teho H1-viruksia vastaan hiirissä.

**Esimerkki 1.4235**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) pääproteaasi eli 3C:n kaltainen proteaasi (3CLpro) on välttämätön koronaviruksen elinkaaren etenemiselle, ja sitä pidetään yhtenä tärkeimmistä SARS-lääkkeiden rakennepohjaisen lääkesuunnittelun kohteista. Se on houkutteleva lähestymistapa löytää uusia käyttötarkoituksia vanhoille lääkkeille, koska ne ovat jo käyneet läpi laajan kliinisen testauksen ja ne voidaan helposti nopeuttaa kliinistä hyväksyntää varten. Lyhyesti sanottuna suoritimme pienten molekyylien tietokannan virtuaalisen seulonnan SARS 3CLproa vastaan, analysoimme inhibiittori-proteaasikomplekseja ja tunnistimme useita kovalenttisia ja ei-kovalenttisia inhibiittoreita. Useita vanhoja lääkkeitä, jotka sitoutuvat SARS 3CLpro:n aktiiviseen paikkaan, valittiin ja johdettiin in silico johdannaisiksi, jotta saataisiin aikaan kovalenttisia irreversiibeleitä inhibiittoreita, joilla on parempi affiniteetti. Lisäksi osoitamme, että virtuaalisen seulonnan tuloksena syntyneistä yhdisteiden klustereista johdetut farmakofoorit voisivat olla hyödyllisiä koettimia tulevissa rakenne-aktiivisuussuhdetutkimuksissa (SAR) ja hienosäätää tunnistettuja johtavia molekyylejä.

**Tulos**

''Vanhojen lääkkeiden opettaminen tappamaan uusia ötököitä'': SARS-lääkkeiden rakenteeseen perustuva löytäminen.

**Esimerkki 1.4236**

Tässä asiakirjassa kuvataan hengitystievirusten molekulaarista osoittamista nenänielusta otetuista flokkipyyhkäisynäytteistä (flokkipyyhkäisynäytteet) ja nenänielun huuhteluista (huuhtelut) kliinisessä ympäristössä. Alempien hengitysteiden infektion vuoksi sairaalahoitoon joutuneilta < 3-vuotiailta lapsilta kerätyistä huuhteluista ja flokkipyyhkäisyistä testattiin parainfluenssavirus 1-3, hengitystieinfektiovirus, influenssa A- ja B-virus ja metapneumovirus (ryhmä 1) sekä adenovirus, rinovirus ja koronavirus (ryhmä 2) käyttämällä reaaliaikaista käänteistranskriptaasi-PCR:ää (rRT-PCR). Herkkyyden määrittämiseksi ja pesujen ja parvipyyhkäisynäytteiden syklikynnysten (C T ) vertailemiseksi kunkin viruksen ja virusryhmän osalta käytettiin konsensusstandardia. Herkkyydet vaihtelivat 79-89 %:n ja 69-94 %:n välillä, kun kyseessä oli parvattu pyyhkäisy ja pesu, lukuun ottamatta AdV:tä, jonka herkkyys oli 35 % parvattujen pyyhkäisyjen osalta. Kun ryhmän 1 virusten parvimaiset pyyhkäisynäytteet ja pesut kerättiin sisäänottopäivänä, molempien näytetyyppien herkkyys oli 100 prosenttia. Pesunäytteiden C T -arvo oli alhaisempi ja herkkyys korkeampi kuin parvipyyhkäisynäytteiden; parvipyyhkäisynäytteen (89 %) ja pesunäytteen (93 %) herkkyydessä ei kuitenkaan ollut tilastollista eroa ryhmän 1 virusten havaitsemisessa, varsinkaan kun näytteet kerättiin samana päivänä. Parvipyyhkeet voivat olla hyödyllinen vaihtoehto pesuille hengitystievirusten osoittamisessa kliinisissä tiloissa.

**Tulos**

Vertailu nenänielun nielun pyyhkäisynäytteiden ja nenänielun pesun keräysmenetelmien välillä hengitystievirusten osoittamiseksi sairaalahoidossa olevilta lapsilta käyttäen reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiota HHS Public Access

**Esimerkki 1.4237**

Taustaa: Silti Korean punaisen ginsengin (KRG) tehokkuudesta ILI-tapausten vähentämisessä on edelleen paljon kiistaa. Tutkimuksen tavoitteena on arvioida KRG-uutteen tehoa ILI-esiintyvyyteen terveillä aikuisilla. Menetelmät/suunnittelu: Teemme satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun tutkimuksen influenssakausien alkaessa. Tutkimukseen rekrytoidaan yhteensä 100 30-70-vuotiasta koehenkilöä yleisestä väestöstä. Koehenkilöitä ohjataan ottamaan 9 kapselia päivässä joko KRG-uutetta tai lumelääkettä 3 kuukauden ajan. Ensisijaisena tulostavoitteena on arvioida ILI:n puhkeamisen yleisyyttä tutkimukseen osallistuneilla henkilöillä. Toissijaisia muuttujia ovat ILI-oireiden vakavuus ja kesto. Koehenkilöt pisteyttävät ILI-oireet neliportaisella asteikolla. Keskustelu: Tutkimus on satunnaistettu plasebokontrolloitu tutkimus, jossa arvioidaan KRG-uutteen tehoa plaseboon verrattuna ja saadaan arvokasta uutta tietoa KRG-uutteen kliinisistä ja fysiologisista vaikutuksista ILI-esiintyvyyden vähentämiseen, mukaan lukien flunssa ja ylähengitystieinfektiot. Tutkimus on suunniteltu käytännönläheisesti sen varmistamiseksi, että tutkimuksen tulokset voidaan ottaa käyttöön kliinisessä käytännössä, jos KRG-uute osoittautuu tehokkaaksi ILI-tapausten vähentämisstrategiaksi. Tutkimuksen rekisteröinti: NCT01478009.

**Tulos**

Plasebokontrolloitu tutkimus korealaisen punaisen ginseng-uutteen käytöstä influenssan kaltaisen sairauden ehkäisemiseksi terveillä aikuisilla.

**Esimerkki 1.4238**

A R T I C L E I N F O Geososiaaliset vuorovaikutusmallit Geososiaalinen mittakaava Sijaintiin perustuva sosiaalinen verkosto Agenttipohjaiset epidemiamallit Sosiaalisten verkostojen analyysi Tartuntatautien leviäminen ja torjunta Korkean suorituskyvyn tietojenkäsittely A B S T R A C T Kaupungeilla on tärkeä rooli ilmateitse tarttuvien tautien (esim. influenssan) leviämisen edistämisessä ja voimistamisessa, koska niillä on tiiviit ihmiskontaktit. Ennen ilmateitse tarttuvien tautien puhkeamista kaupungissa ei tiedetä, miten määritetään sopiva eristysalue tehokkaita rokotusstrategioita varten. Tässä tutkimuksessa ilmateitse leviäviä tauteja käsitellään geososiaalisina vuorovaikutusmalleina, koska virukset leviävät eri ihmisryhmien välillä maantieteellisillä alueilla ihmisten välisen vuorovaikutuksen ja väestön liikkumisen kautta. Aiemmissa tutkimuksissa on väitetty, että ihmisten geososiaalisen vuorovaikutuksen mallien avulla määritetty sopiva mittakaava voi tarjota suuria mahdollisuuksia tehokkaaseen rokottamiseen. On kuitenkin tehty vain vähän työtä, jossa on tutkittu tällaisen rokottamisen tehokkuutta suurissa mittakaavoissa (esim. kaupunki), joille on ominaista väestön alueellisesti heterogeeninen jakautuminen ja liikkuminen. Tämän artikkelin tavoitteena onkin ymmärtää geososiaalisten vuorovaikutusmallien vaikutusta tehokkaaseen rokottamiseen Oregonin Portlandin kaupunkialueella. Tavoitteen saavuttamiseksi simuloimme influenssan leviämistä laajamittaisessa sijaintiin perustuvassa sosiaalisessa verkostossa, jotta 1) tunnistaisimme ihmisten geososiaaliset vuorovaikutusmallit tehokkaiden rokotusstrategioiden suunnittelua varten ja 2) ja arvioisimme erilaisten rokotusstrategioiden tehokkuutta tunnistettujen geososiaalisten mallien mukaan. Simulointitulokset osoittavat, että geososiaalisiin vuorovaikutusmalleihin perustuvien rokotusstrategioiden avulla voidaan hillitä epidemian puhkeamista sen alkulähteellä. Tämä tutkimus voi tarjota näyttöä kansanterveydellisistä lähestymistavoista, joiden avulla voidaan määrittää tehokkaat mittakaavat taudin torjuntastrategioiden suunnittelussa.

**Tulos**

Laajamittainen sijaintiin perustuva sosiaalinen verkosto, jonka avulla voidaan ymmärtää ihmisten geososiaalisten vuorovaikutustapojen vaikutusta rokotusstrategioihin kaupunkialueella.

**Esimerkki 1.4239**

Monien kuorellisten virusten elinkaaren aikana nukleokapsidiydin nuppenee solukalvon läpi ja saa lipidikalvosta ja viruksen glykoproteiineista koostuvan ulkokuoren. Nukleokapsiidiytimen läsnäolo ei kuitenkaan ole välttämätöntä tartuntavaarallisten hiukkasten kokoamiselle. Nukleokapsidiytimen roolin määrittämiseksi kehitämme karkearakeisen laskennallisen mallin, jolla tutkimme orastumisdynamiikkaa glykoproteiinien ja nukleokapsidin vuorovaikutusten funktiona sekä orastumista ilman nukleokapsidia. Havaitsemme, että glykoproteiinien ohjaaman buddingin ja nukleokapsidien ohjaaman buddingin välillä on siirtymä, joka tapahtuu nukleokapsidien vuorovaikutusten kynnysarvon yläpuolella. Simulaatiot ennustavat, että glykoproteiinien ohjaama budding johtaa huomattavasti suurempaan koon polydispersiivisyyteen ja hiukkasten polymorfismiin. Tämä polydispersiteetti voidaan selittää teoreettisella mallilla, jossa otetaan huomioon kalvon ja glykoproteiinikuoren taivutusenergian välinen kilpailu. Simuloinnit osoittavat myös, että nuppuvan hiukkasen geometria johtaa alayksiköiden diffuusion esteeseen, joka voi johtaa pysähtyneeseen, osittain nuppuvaan tilaan. Esitämme faasidiagrammin tälle ja muille nupoutuneiden hiukkasten morfologioille. Näiden rakenteiden vertailu kokeisiin voisi määrittää, ohjaavatko nuppuuntumista glykoproteiinien vai nukleokapsidien vuorovaikutukset. Vaikka mallimme perustana ovat alfavirukset, keskustelemme tulostemme vaikutuksista muihin kuorellisiin viruksiin.

**Tulos**

Miksi kuorelliset virukset tarvitsevat ytimiä - Nukleokapsidin ytimen osuus viruksen orastumiseen

**Esimerkki 1.4240**

Peptidimikrosarjoilla on mahdollista löytää proteiinien molekyylitason tunnistustapahtumia erityisesti molekyyliimmunologian alalla tavalla ja tehokkuudella, joka on verrattavissa DNA-mikrosarjoihin. Kehitimme uudenlaisen peptidimikrosarja-alustan vasta-aineiden havaitsemiseen nestemäisistä näytteistä. Järjestelmä käsittää biotinyloidun peptidin liittämisen NeutrAvidiiniin liuosfaasikohtaisesti, peptidi-NeutrAvidiini-konjugaattien paikallisen mikrodispensioinnin aktivoituihin lasilevyihin ja fluoresenssi-immuunisandwich-testin vasta-aineiden talteenottoa ja havaitsemista varten. Työhömme kuuluu synteettisiä peptidejä, jotka on johdettu immunodominanttien lineaaristen epitooppien aminohapposekvensseistä, kuten T7-faagin kapsidiproteiinista, Herpes simplex -viruksen glykoproteiini D:stä, c-myc-proteiinista ja ihmisen koronaviruksen 229E-polymeraasipolyproteiinin kolmesta domainista. Osoitamme, että menetelmämme tuottaa peptidiryhmiä, joilla on erinomainen pistemorfologia ja joilla voidaan osoittaa spesifisesti ja herkästi monoklonaalisia vasta-aineita nestenäytteistä.

**Tulos**

Peptidimikrosarjat, joissa on paikkakohtaisesti immobilisoituja synteettisiä peptidejä vasta-ainediagnostiikkaa varten

**Esimerkki 1.4241**

Deubikvityloivat entsyymit eli DUB:t ovat joukko entsyymejä, jotka poistavat valikoivasti polypeptidin posttranslationaalisen modifikaation ubikitiinin useista substraateista. Ihmissoluissa on noin 100 DUB:ia, ja ne osallistuvat keskeisiin solun säätelyprosesseihin, jotka aiheuttavat monia sairaustiloja, mikä tekee niistä houkuttelevia terapeuttisia kohteita. Useita DUB:ien biologian näkökohtia on tutkittu geneettisillä knock-out- tai knock-down-, genomi- tai proteomitutkimuksilla. Entsyymien aktivaation ja säätelyn tutkiminen vaatii kuitenkin lisävälineitä solujen ja fysiologisen dynamiikan seuraamiseksi. Geneettisen ablaation ja dominantti-negatiivisen kohteen validoinnin vertailu farmakologiseen estoon johtaa usein silmiinpistäviin eroavaisuuksiin. Aktiivisuusluotaimia on käytetty entsyymiluokkien, kuten DUB:ien, profilointiin, ja niiden avulla yksittäisille proteiineille voidaan määrittää toiminnallisia ja dynaamisia ominaisuuksia. Kyky seurata suoraan DUB:n aktiivisuutta natiivissa biologisessa järjestelmässä on olennaisen tärkeää yksittäisten DUB:ien fysiologisen ja patologisen roolin ymmärtämiseksi. Keskustelemme DUB-aktiivisuusluotaimien kehityksestä in vitro -määritysten kehittämisestä niiden käyttöön DUB-aktiivisuuden seurannassa soluissa ja eläinkudoksissa sekä viimeaikaisesta edistyksestä ja näkymistä DUB:n in vivo -inhibition arvioinnissa.

**Tulos**

Luku 26 Deubikvityloivien entsyymien kohteen sitoutumisen seuranta aktiivisuusluotaimien avulla: Menneisyys, nykyisyys ja tulevaisuus

**Esimerkki 1.4242**

Ensimmäiset tunnetut Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) tapaukset, jotka liittyvät uuden koronaviruksen aiheuttamaan infektioon, ilmenivät vuonna 2012 Jordaniassa, mutta niistä raportoitiin takautuvasti. Ensimmäisenä julkisesti raportoitu tapaus oli peräisin Saudi-Arabian kuningaskunnassa sijaitsevasta Jeddasta. Sittemmin MERS-CoV-sekvenssejä on löydetty lepakosta ja monista dromedaarikameleista (DC). MERS-CoV leviää dedromedariviruksessa koko Arabian niemimaalla ja osassa Afrikkaa aiheuttaen lieviä ylähengitysteiden sairauksia kamelireservaariossaan ja satunnaisia, mutta suhteellisen harvinaisia tartuntoja ihmisissä. Viruksen tarkkaa leviämistapaa ihmisiin ei vielä tunneta, mutta läheinen ja pitkäaikainen altistuminen näyttää olevan edellytys. KSA on MERS-viruksen levinneisyyden keskipiste, ja siellä on suurin osa ihmisillä esiintyvistä tapauksista. Ihmisillä MERS tunnetaan useimmiten alempien hengitysteiden sairautena, johon liittyy kuumetta, yskää, hengitysvaikeuksia ja keuhkokuumetta ja joka voi edetä akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään, monielinvaurioon ja kuolemaan 20-40 prosentilla tartunnan saaneista. MERS-CoV:tä on kuitenkin havaittu myös lievissä ja influenssan kaltaisissa sairauksissa sekä oireettomissa sairauksissa. Iäkkäät miehet kärsivät selvimmin vakavasta taudista, ja MERS-potilailla on usein liitännäissairauksia. Verrattuna vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS), toiseen joskus kuolemaan johtavaan zoonoottiseen koronavirustautiin, joka on sittemmin hävinnyt, MERS etenee nopeammin hengitysvajaukseen ja akuuttiin munuaisvaurioon (sillä on myös affiniteetti kasvaa munuaissoluissa laboratorio-olosuhteissa), sitä esiintyy useammin potilailla, joilla on perussairaus, ja se johtaa useammin kuolemaan. Suurin osa ihmisillä esiintyvistä MERS-tapauksista on yhdistetty puutteelliseen infektioiden ehkäisyyn ja valvontaan terveydenhuoltoalalla, ja noin 20 prosenttia kaikista virustapauksista on todettu terveydenhuollon työntekijöillä, ja altistuminen on suurempaa niillä, jotka ovat ammatissaan läheisessä kosketuksessa kameleihin. Serotutkimuksissa on löydetty laajalti todisteita aiemmista tartunnoista aikuisilla kameleilla ja vähäisestä aiemmasta altistumisesta ihmisillä. Herkkiä, validoituja käänteiseen transkriptaasiin perustuvia reaaliaikaisen polymeraasiketjureaktion (RT-rtPCR) diagnostiikkaan perustuvia menetelmiä on ollut saatavilla lähes MERS-taudin puhkeamisen alusta lähtien. Vaikka MERS-CoV:n perusvirologia on kehittynyt viimeisten kolmen vuoden aikana, kamelin, ympäristön ja ihmisen välisen vuorovaikutuksen ymmärtäminen on edelleen rajallista.

**Tulos**

MERS-koronavirus: diagnostiikka, epidemiologia ja leviäminen

**Esimerkki 1.4243**

Maailmanlaajuisen talouskehityksen myötä viimeisten 50 vuoden aikana mahdollisuudet nykyisten tautien leviämiseen ja uusien tarttuvien taudinaiheuttajien ilmaantumiseen ovat lisääntyneet huomattavasti. Maailmanlaajuisten yhteyksien valtavaan lisääntymiseen liittyvät toimet ovat johtaneet suuriin tietomääriin, jotka puolestaan tarjoavat mahdollisuuksia tuottaa tietoa, jonka avulla voidaan hallita tehokkaammin eläinten ja ihmisten terveyteen liittyviä riskejä. Tähän niin sanottuun suureen tietoon on viime aikoina liittynyt esineiden internet, joka korostaa Internetin kautta toisiinsa liitettyjen erilaisten antureiden lisääntyvää läsnäoloa. Tämän tiedon analysoinnissa on hyödynnettävä sen monimutkaisuutta, otettava huomioon tiedon laadun vaihtelut ja hyödynnettävä sen alueellisia ja ajallisia ulottuvuuksia, jos niitä on saatavilla. Laitteistotekniikan ja verkko- ja viestintäinfrastruktuurin kehittämisen lisäksi on tarpeen kehittää asianmukaisia tiedonhallintavälineitä, joiden avulla nämä tiedot ovat käytettävissä analysointia varten. Tällaisia ovat relaatiotietokannat, paikkatietojärjestelmät ja viime aikoina myös pilvipohjainen tietojen tallennus, kuten Hadoopin hajautetut tiedostojärjestelmät. Vaikka analyysimenetelmien kehitys ei ole aivan pysynyt tietotulvan vauhdissa mukana, monilla aloilla on saavutettu merkittävää edistystä, kuten alueellisen ja ajallisen tiedon analysoinnissa, jossa analyysimenetelmien kirjo ulottuu visualisoinnista ja eksploratiivisesta analyysistä mallintamiseen. Kun aiemmin keskityttiin ensisijaisesti tilastotieteeseen tietojen analysointimenetelmien kehittämisessä, hiljattain syntynyt datatiede heijastelee haasteita, jotka johtuvat tarpeesta integroida erilaisia tietolähteitä ja hyödyntää niitä uusilla tieto- ja tietämyspohjaisilla mallinnusmenetelmillä ja samalla tunnustaa sekä kvantitatiivisten että kvalitatiivisten analyysimenetelmien arvo. Koneoppimisen regressiomenetelmiä, jotka ovat kestävämpiä ja pystyvät käsittelemään suuria tietokokonaisuuksia nopeammin kuin klassiset regressiomenetelmät, käytetään nykyään myös alueellisten ja ajallisten tietojen analysointiin. Monikriteeriset päätöksentekomenetelmät ovat saaneet yhä enemmän hyväksyntää, mikä johtuu osittain tarpeesta yhdistää yhä useammin eri lähteistä, kuten julkaistusta tieteellisestä tiedosta ja asiantuntijalausunnoista, saatuja tietoja, jotta voidaan täyttää tärkeitä tietämysvajeita. Tästä kehityksestä johtuvat mahdollisuudet eläinten terveyteen kohdistuvien uhkien tehokkaampaan ehkäisyyn, havaitsemiseen ja valvontaan ovat valtavat, mutta ne eivät ole riskittömiä, kun otetaan huomioon näihin tietoihin liittyvät erityyppiset ja paljon useammin esiintyvät vääristymät.

**Tulos**

Paikallinen ja ajallinen epidemiologinen analyysi Big Data -aikakaudella

**Esimerkki 1.4244**

Uuden koronaviruksen puhkeaminen voi levitä maailmanlaajuisesti ja tartuttaa suuria määriä ihmisiä kaikissa maissa. Tällöin maakohtaisen peruslisääntymissuhteen arviointi on tärkeä ensimmäinen askel kansanterveyssuunnittelussa. Perussukupolvisuhde (R0) määräytyy sekä taudinaiheuttajan luonteen että kontaktiverkoston perusteella, jonka kautta tauti voi levitä. Verkosto määräytyy sosiodemografisten tekijöiden, kuten ikärakenteen ja kotitalouksien koostumuksen perusteella. Tässä keskitytään väestön ikärakenteeseen perustuvaan leviämiseen käyttämällä Kiinasta saatuja tietoja ikärakenteesta riippuvan alttiuden selvittämiseksi ja synteettisiä ikärakenteiden sekoittumismatriiseja kontaktiverkoston selvittämiseksi. Näin voimme määrittää maakohtaisen peruslisääntymissuhteen Kiinasta saadun arvon moninkertaisena skaalauksena. Ennustamme, että R0 on korkein Itä-Euroopassa ja Japanissa ja alhaisin Afrikassa, Keski-Amerikassa ja Lounais-Aasiassa. Tämä malli johtuu suurelta osin lasten ja iäkkäiden aikuisten suhteesta kussakin maassa ja havaitusta kliinisten tapausten esiintyvyydestä iäkkäillä.

**Tulos**

Uuden koronaviruksen (COVID-19) maakohtaisten peruslisääntymissuhteiden arviointi synteettisiä kontaktimatriiseja käyttäen.

**Esimerkki 1.4245**

Taustaa: Vuonna 2003 puhjennut vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) tartutti yli 8000 ihmistä ja 774 kuoli. SARS tarttui suoran ja epäsuoran kosketuksen ja suurten pisara-ytimien välityksellä. Maailman terveysjärjestö suositteli kotitalouksien desinfiointiaineiden, joita ei ole aiemmin testattu SARS-koronavirusta (SARS-CoV) vastaan, käyttöä mahdollisesti saastuneiden ympäristön pintojen desinfioimiseksi. SARS-CoV:n testaamiseen ja sen turvalliseen käsittelyyn tarvittavien bioturvallisuusvaatimusten vuoksi SARS-CoV:n saatavuus on rajallinen, joten tarvitaan korvaava testausjärjestelmä. Tässä tutkimuksessa testattiin tavanomaisten kotitaloustuotteiden antiviraalista aktiivisuutta hiiren hepatiittivirusta (MHV) vastaan, joka on SARS-CoV:n mahdollinen korvike. Menetelmät: Virustorjunta-aktiivisuuden määrittämiseen käytettiin pintatestimenetelmää, jossa viruksen määrä kuivataan pinnalle ja tuote levitetään sen jälkeen tietyn kontaktiajan ajaksi. Virustitterit ja log-reduktiot määritettiin Reedin ja Muenchin kudosviljelmien infektiivisen annoksen (TCID) 50 loppupistemenetelmällä. Tulokset: Kun tavalliset kotitalouksien desinfiointiaineet tai antiseptiset aineet, jotka sisälsivät joko 0,050 % triklosaania, 0,12 % PCMX:ää, 0,21 % natriumhypokloriittia, 0,23 % mäntyöljyä tai 0,10 % kvaternääristä yhdistettä, jossa oli 79 % etanolia, testattiin ohjeiden mukaisesti, ne vähensivät virusta MHV:tä vastaan 3 login verran tai enemmän ilman, että yhtään virusta olisi saatu talteen 30 sekunnin kosketuksen keston aikana. Päätelmät: Tavalliset kotitalouksien desinfiointiaineet ja antiseptiset aineet inaktivoivat tehokkaasti MHV:n, joka on mahdollinen SARS-CoV:n korvike, pinnoilta, kun niitä käytettiin ohjeiden mukaisesti. Uusien taudinaiheuttajien aiheuttamassa taudinpurkauksessa on tärkeää tietää desinfiointiaineiden ja antiseptisten aineiden tehokkuus, jotta voidaan estää tai vähentää ihmisten välisiä tartuntoja pintojen välityksellä. HUOM. Laskelmat suoritettiin käyttäen Reedin ja Muenchin TCID 50 -loppupistettä, joka ilmaistaan log 10 TCID 50 /ml. 8,9 CPE, sytopatogeeninen vaikutus; MHV, hiiren hepatiittivirus; Rep, replikaatti; PCMX, parakloorimetaksyleenoli. \*Testaus suoritettiin ilman sefadex-kolonnia, mutta se täytti silti 3 login vähennyksen onnistumiskriteerit.

**Tulos**

Yleisten kotitalouksien desinfiointiaineiden ja antiseptisten aineiden antiviraalinen vaikutus hiiren hepatiittivirusta vastaan, joka on SARS-koronaviruksen mahdollinen korvike.

**Esimerkki 1.4246**

Taustaa: Melanooman erilaistumiseen liittyvä geeni 5 (MDA5) ja retinohappoindusoituva geeni I (RIG-I) aistivat valikoivasti sytoplasmisen viruksen RNA:n indusoidakseen viruksen vastaisen immuunivasteen. Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) on yksi kanojen tärkeimmistä tartunnanaiheuttajista, ja kanan soluissa MDA5 tunnistaa sen aktivoidakseen interferonin tuotannon. RIG-I:n katsotaan puuttuvan kanoista. RIG-I:n puuttuminen kanoista herättää kuitenkin kysymyksen siitä, vaikuttaako tämä proteiini IBV-infektion vastaiseen immuunivasteeseen. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että kanan soluissa, joihin oli transfektoitu kotihanhen RIG-I (dgRIG-I), oli lisääntynyt IFN-β-aktiivisuus IBV-infektion jälkeen. Havaitsimme myös, että IBV voi pilkkoa MAVS:ää, RIG-I:n ja MDA5:n jälkeistä adaptaattoriproteiinia, joka toimii alustana virusperäiselle synnynnäiselle immuniteetille infektion varhaisessa vaiheessa. Päätelmät: Vaikka kanan MDA5 (chMDA5) on toiminnallisesti aktiivinen IBV-infektion aikana, RIG-I:n puuttuminen voi lisätä kanojen alttiutta IBV-infektiolle, ja IBV voi häiritä isännän antiviraalisen vasteen aktivoitumista MAVS:n pilkkomisen kautta.

**Tulos**

Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus häiritsee melanooman erilaistumiseen liittyvää geeniä 5 (MDA5) pilkkomalla adaptaatioproteiini MAVS:ää.

**Esimerkki 1.4247**

Sanansaattaja-RNA:n koodaamat signaalit, jotka osallistuvat ohjelmoituun -1 ribosomaaliseen kehystensiirtoon (-1 PRF), ovat tyypillisesti kaksivartisia hiusneulan (H) tyyppisiä pseudoknootteja (pks). Kuvasimme aiemmin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksesta (CoV) peräisin olevan epätavallisen kolmivartisen pseudoknotin, joka stimuloi -1 PRF:ää. Kolmannen kantasilmukan konservoitunut olemassaolo viittasi tärkeään, toistaiseksi tuntemattomaan tehtävään. Tässä esitellään uutta tietoa, joka kuvaa SARS-pseudoknotin kolmannen stem-silmukan rakennetta ja toimintaa. Paljastimme RNA-dimerisaation SARS-CoV:n kantasilmukkaan 3 upotetun palindromisen sekvenssin kautta. In vitro -analyysi paljasti, että SARS-CoV RNA-dimeerit yhdistyvät "suutelevien" silmukka-silmukka-vuorovaikutusten kautta. Osoitamme myös, että silmukoiden ja silmukoiden suutelukompleksien muodostuminen tehostuu fysiologisessa lämpötilassa ja magnesiumin läsnä ollessa. Kun palindrominen sekvenssi mutatoitiin, in vitro RNA-dimeeristyminen loppui ja kehysten siirtyminen väheni 15 prosentista 5,7 prosenttiin. Lisäksi SARS-CoV:n Stem 3:n hiljaisen koodonimuutoksen aiheuttama kyvyttömyys dimerisoitua muutti viruksen kasvukinetiikkaa ja vaikutti genomisen ja subgenomisen RNA:n määrään infektoiduissa soluissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että SARS-pseudoknotin muodostama homodimeerinen RNA-kompleksi esiintyy soluympäristössä ja että silmukka-silmukka-suudelmavuorovaikutukset, joihin Stem 3 osallistuu, moduloivat -1 PRF:ää ja niillä on merkitystä subgenomisen ja täyspitkän RNA:n synteesissä.

**Tulos**

RNA:n dimerisaatiolla on merkitystä SARS-koronaviruksen ribosomaalisessa kehysten siirtymisessä.

**Esimerkki 1.4248**

Päivystysosasto on olennainen osa kansanterveydellistä reagointisuunnitelmaa akuuttien hengitystieinfektioiden torjumiseksi. Tehokas hengityshygienia päivystyspoliklinikalla on välttämätöntä vaarallisten hengitystiepatogeenien, kuten influenssan, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän, lintuinfluenssan ja bioterrorismin taudinaiheuttajien leviämisen rajoittamiseksi, erityisesti kun otetaan huomioon, että nämä taudinaiheuttajat eivät välttämättä ole välittömästi tunnistettavissa. Tehokkaiden hengitysteiden valvontatoimenpiteiden ylläpitäminen on erityisen haastavaa päivystyspoliklinikalla, koska potilaat ovat ahtaasti paikalla, henkilökunta ja resurssit ovat riittämättömiä ja immuunipuutteisten potilaiden määrä kasvaa jatkuvasti. Tartunnan uhka ei koske ainoastaan päivystyspotilaita vaan myös vierailijoita, terveydenhuollon työntekijöitä ja sairaalahoitopotilaita. Hengityselinsairauksien mahdolliset fyysiset tartuntakohteet ulottuvat sairaalan ulkopuolisesta hoidosta potilastukikohtaan, odotushuoneeseen, päivystyspoliklinikan hoitoalueelle ja koko sairaalaan. Tässä artikkelissa esitetään yhteenveto kirjallisuudessa saatavilla olevista uusimmista tiedoista, jotka koskevat hengityshygieniaa päivystyspoliklinikalla, mukaan lukien hallinnolliset, potilas- ja oikeudelliset kysymykset. Aina kun mahdollista, annetaan erityisiä suosituksia ja viitteitä tautien torjunta- ja ehkäisykeskusten käytännön tietoihin. Hallinnolliset kysymykset -osiossa kuvataan koordinointia kansanterveyslaitosten kanssa, tehokkaan laitossuunnittelun menettelyjä ja terveydenhuoltohenkilöstön suojelutoimenpiteitä (koulutus, henkilöstön optimointi ja rokottaminen). Potilashoitoa koskevassa osassa käsitellään mahdollisesti tartunnan saanutta päivystyspotilasta, mukaan luettuina ensihoitopalveluun liittyvät kysymykset, luokittelun suunnittelu ja potilaan kuljetus. "Oikeudelliset kysymykset" käsittelee yleisen turvallisuuden ja potilaan yksityisyyden suojan välistä vuorovaikutusta. Ensihoitolääkärit ovat ratkaisevassa asemassa mahdollisesti tappavien hengitystiepatogeenien varhaisessa tunnistamisessa, hoidossa ja rajoittamisessa. Tämän lyhyen yhteenvedon pitäisi auttaa lääkäreitä ja hallintohenkilöstöä ymmärtämään, kehittämään ja toteuttamaan asianmukaisia toimintatapoja ja menettelyjä hengityshygienian käsittelemiseksi päivystyspoliklinikalla.

**Tulos**

Hengityshygienia päivystysosastolla

**Esimerkki 1.4249**

Taustaa: Hanhien parvovirus (GPV) on riippuvuusvirus, johon liittyy latentti infektio ja kuolleisuus hanhilla. Tällä hetkellä se vaikuttaa vakavasti hanhien tuotantoon maailmanlaajuisesti. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää fluoresoiva kvantitatiivinen reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio (PCR) (FQ-PCR) GPV:n DNA:n nopeaa ja tarkkaa kvantifiointia varten tartunnan saaneista hanhenpoikasista, mikä voi auttaa ymmärtämään GPV:n säännöllistä levinneisyysmallia ja nosogeneesiä in vivo. Määrityksen havaitsemisraja oli 2,8 × 10 1 vakio-DNA-kopiota, ja sen herkkyys oli 3 logia korkeampi kuin perinteisen geelipohjaisen PCR-määrityksen, joka kohdistuu samaan geeniin. Reaaliaikainen PCR-menetelmä oli toistettavissa, mikä ilmeni tyydyttävän alhaisista määrityksen sisäisistä ja määritysten välisistä variaatiokertoimista. GPV:n fluorogeenisen PCR-määrityksen korkea herkkyys, spesifisyys, yksinkertaisuus ja toistettavuus yhdistettynä suureen läpimenoon tekevät menetelmästä sopivan monenlaisiin GPV:n etiologiaan liittyviin sovelluksiin.

**Tulos**

Virology Journal Fluoresoivan kvantitatiivisen reaaliaikaisen polymeraasiketjureaktiomäärityksen kehittäminen hanhen parvoviruksen havaitsemiseksi in vivossa

**Esimerkki 1.4250**

Myeliinin transkriptiotekijä 1 (Myt1) on sinkkisormi-DNA:ta sitova proteiini, joka vaikuttaa kehittyvien oligodendrosyyttiprogenitorisolujen (OP-solujen) proliferaatioon, erilaistumiseen ja myeliinigeenien transkriptioon in vitro. Myt1:n mahdollista roolia remeelinisaatioon johtavissa OP-vasteissa tutkittiin käyttämällä hiiren hepatiittiviruskantaa A59 (MHV) selkäytimen demyelinisaation aikaansaamiseksi, ja sen mahdollista merkitystä ihmisen patologiaan arvioitiin multippeliskleroosin (MS-taudin) vaurioissa. MHV-infektoituneilla hiirillä Myt1:tä ilmentävien solujen tiheys lisääntyi selvästi selkäytimen valkean aineen vaurioituneilla alueilla. Myt1:tä ilmentävät solut lisääntyivät voimakkaimmin aktiivisen demyelinaation aikana, minkä jälkeen ne kasautuivat maksimitasolleen varhaisen remyelinaation aikana. Solut, joilla oli Myt1-immunoreaktiivisuutta ytimessä, olivat pääasiassa OP-soluja, jotka tunnistettiin verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijän alfareseptorin kanssa yhteislokalisaation perusteella, ja muut fenotyypit olivat joko oligodendrosyyttejä tai neuraalisia kantasoluja, jotka tunnistettiin CC1-antigeenin ja Musashi1:n perusteella. Myt1:tä ilmentävien OP-solujen tiheys lisääntyi merkittävästi MHV-infektoitujen hiirten valkeassa aineessa demyelinaation ja varhaisen remyelinaation aikana, minkä jälkeen remyelinaation edetessä arvot palasivat tasolle, joka oli vertailukelpoinen PBS-ruiskutettujen kontrollihiirten kanssa. MHV-vaurioissa Myt1:tä ei ilmentynyt astrosyyteissä, lymfosyyteissä tai makrofagi-/mikrogliasoluissa. MS-taudin leesioissa Myt1:n ilmentyminen lisääntyi sekä leesioiden viereisessä periplaquen valkeassa aineessa että varhaisessa remyelinoivassa leesiossa. Nämä tulokset viittaavat Myt1:n mahdolliseen rooliin oligodendrosyyttilinjan solujen uusiutumisessa demyelinaation seurauksena.

**Tulos**

Myeliinin transkriptiotekijä 1:n (Myt1) ilmentyminen jyrsijöiden ja ihmisen keskushermoston demyelinoiduissa vaurioissa.

**Esimerkki 1.4251**

Candida auris on viime vuosikymmenen aikana noussut esiin moniresistenttinä kansanterveysuhkana, joka aiheuttaa terveydenhuollon epidemioita. Tässä raportoimme epidemiologiset, kliiniset ja mikrobiologiset tutkimukset C. auris -taudinpurkauksesta alueellisessa Omanin sairaalassa huhtikuun 2018 ja huhtikuun 2019 välisenä aikana. Epidemia alkoi tehohoitoalueilla (tehohoitoyksikkö (ICU), sepelvaltimoiden hoitoyksikkö (CCU) ja korkean riippuvuuden yksikkö), mutta tapauksia diagnosoitiin sittemmin muissa lääketieteellisissä ja kirurgisissa yksiköissä. Potilaiden kliinisten näytteiden ja seulontanäytteiden lisäksi kerättiin ympäristönäytteitä paljon kosketuksia sisältäviltä alueilta ja 35 työntekijän käsistä. Kaikki potilaiden ja ympäristön seulontanäytteiden positiiviset näytteet vahvistettiin MALDI-TOF-menetelmällä, ja lisäksi kymmenelle kliiniselle ja kahdelle ympäristön isolaatille tehtiin ITS-rDNA-sekvensointi. C. auris -positiivisia potilaita oli 32, joista 14:llä (43,8 %) oli virtsatieinfektio, 11:llä (34,4 %) kandidemia ja 7:llä (21,8 %) oireeton ihokolonisaatio. Mediaani-ikä oli 64 vuotta (14-88), ja 17 (53,1 %) potilaista oli miehiä ja 15 (46,9 %) naisia. Ennen diagnoosia 21 (65,6 %) potilasta oli otettu teho-osastolle ja 11 (34,4 %) oli hoidettu lääketieteellisillä tai kirurgisilla osastoilla. Raakakuolleisuus potilaskohortissamme oli 53,1. Kaksi teho-osaston kahdesta eri vuodeosastolla olevasta hengityskoneesta kerättyä näytettä oli positiivisia C. auris -bakteerin suhteen. Yksikään terveydenhoitohenkilöstön näytteistä ei ollut positiivinen. Molekyylityypitys osoitti, että kliiniset ja ympäristöstä saadut isolaatit olivat geneettisesti samankaltaisia ja kuuluivat kaikki eteläaasialaiseen C. auris -kladiin I. Useimmat isolaatit eivät olleet herkkiä flukonatsolille (100 %) ja amfoterisiini B:lle (33 %).

**Tulos**

Terveydenhuoltoon liittyvien Candida auris -tapausten jatkuvat haasteet Omanissa

**Esimerkki 1.4252**

Tavoitteet: Tarkoituksena oli arvioida verkostoon kuuluvien kolmen sairaalan kykyä hallita suurta potilasvirtaa, joka sairastaa mahdollisesti tarttuvaa tautia. Tämä harjoitus tarjosi mahdollisuuden arvioida New Yorkin terveys- ja mielenterveysministeriön (NYC-DOHMH) päivystysosaston päävalitusoireiden oireyhtymien seurantajärjestelmän kykyä havaita kuumeista hengitystiesairautta sairastavien potilaiden ryhmä. Menetelmät: Arviointi oli prospektiivinen simulaatio. Kliininen kuva mallinnettiin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän oireiden mukaan. Neljäkymmentäneljä vapaaehtoista osallistui harjoitukseen näennäispotilaina. Tulokset: 42 potilaan (95 %) tiedot toimitettiin onnistuneesti NYC-DOHMH:lle. Näistä potilaista 24:n (57 %) sähköinen päävaiva oli kuumeinen tai hengitystiesairaus. Harjoitus ei tuottanut tilastollista signaalia NYC-DOHMH:n SaTScan-analyysissä. 42 porapotilasta luokiteltiin 8 hierarkkiseen luokkaan päävaivojen perusteella: sepsis (2), flunssa (3), ripuli (2), hengitystie (20), kuume/flunssa (4), oksennus (3) ja muu (8). Vaikka hengitystiekäyntien määrä oli suurentunut harjoituspäivänä, se ei vaikuttanut erityisen epätavalliselta verrattuna 14 päivän perusjaksoon, jota käytettiin alueellisissa analyyseissä. Päätelmät: Tämä harjoitus, jossa oli joukko potilaita, joilla oli kuumeinen hengitystiesairaus, ei aiheuttanut signaalia NYC-DOHMH:n hätätilapoliklinikan päävalitusoireiden syndrooma-seurantajärjestelmästä. Tämä toi esiin useita oireyhtymien seurannan rajoituksia ja haasteita.

**Tulos**

Syndroomaattisen seurannan testaus vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän mallin avulla ☆.

**Esimerkki 1.4253**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) on aiheuttanut vakavia taloudellisia tappioita sekä viime aikoina Yhdysvalloissa että aiemmin Euroopassa ja Aasiassa. Perinteisesti PEDV-kantojen välisiä fylogeneettisiä suhteita on määritetty spike-geenin analyysin avulla. Määritimme 93 yhdysvaltalaisista sioista otetun PEDV:n kenttänäytteen täydelliset genomit ja analysoimme tiedot yhdessä GenBankista saatavilla olevien täydellisten genomisekvenssien kanssa (n = 126) määrittääksemme vaihtelevimmat genomialueet. Tuloksemme osoittavat suurta vaihtelua ORF1- ja spike-alueilla, kun taas rakennegeenien C-terminaaliset alueet olivat hyvin konservoituneita. Spike-geenin reseptoria sitovien domeenien analyysi osoitti, että yhdysvaltalaisissa kannoissa oli vain vähän aminohappojen vaihtoja verrattuna aasialaisiin kantoihin. Täydellisen genomin sekvenssitietojen fylogeneettinen analyysi paljasti suuren rekombinaatiomäärän, mikä johti erilaisiin evoluutiomalleihin spike-alueen ja koko genomin fylogeneesissä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että PEDV:n evoluutioon on vaikuttanut merkittäviä geneettisiä tapahtumia piikkialueen ulkopuolella.

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen amerikkalaisten ja maailmanlaajuisten kantojen väliset genomi- ja evoluutiovaikutukset - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.4254**

Kuusi poliovirusta neutraloivaa Fabia saatiin talteen yhdistelmäkirjastosta, joka oli muodostettu immunisoitujen simpanssien luuydinperäisistä lymfosyyteistä. Kimeeriset simpanssin ja ihmisen täyspitkät IgG:t (jäljempänä 'monoklonaaliset vasta-aineet' [MAbs]) tuotettiin yhdistämällä simpanssin IgG:n kevytketju ja raskaan ketjun muuttuva domeeni ihmisen vakio-Fc-alueeseen. Nämä kuusi MAb:tä neutraloivat rokotekantoja ja virulentteja polioviruskantoja. Viisi MAb:tä oli serotyyppispesifisiä, kun taas yksi MAb neutraloi serotyypit 1 ja 2. Epitopikartoitus, joka suoritettiin valitsemalla ja sekvensoimalla vasta-aineelle resistenttejä virusvariantteja, osoitti, että ristiinneutraloiva MAb sitoutui antigeenikohtien 1 ja 2 väliin ja peitti siten reseptorin sitoutumiskohdan sisältävän kanjonialueen. Toinen serotyypin 1 spesifinen MAb tunnisti alueen, joka sijaitsi antigeenisten paikkojen 2 ja 3 välissä ja joka sisälsi osia kapsidiproteiineista VP1 ja VP3. Molemmat serotyyppi 2 -spesifiset vasta-aineet tunnistivat antigeenikohdan 1. Serotyyppi 3:n spesifisille MAb:ille ei voitu tuottaa pakomutaatioita. Serotyypin 1 spesifisen MAb:n antaminen poliovirukselle alttiille siirtogeenisille hiirille annoksella 5 g/hiiri suojasi ne täysin halvaantumiselta sen jälkeen, kun niille oli annettu tappava annos villityyppistä poliovirusta. Lisäksi MAb-injektio 6 tai 12 tuntia virusinfektion jälkeen antoi merkittävän suojan. Tässä kuvattuja MAb:itä voitaisiin testata kliinisissä tutkimuksissa sen selvittämiseksi, voisiko niistä olla hyötyä immuunipuutteisten kroonisten viruksen erittäjien hoidossa ja halvaantuneen poliomyeliittitapauksen kontaktien hätäsuojauksessa.

**Tulos**

Simpanssi-ihmisen monoklonaaliset vasta-aineet kroonisten polioviruksen erittäjien hoitoon ja altistumisen jälkeiseen hätäprofylaksian ᰔ ‡

**Esimerkki 1.4255**

Taustaa: Ihmisen adenovirusten (HAdV) aiheuttama vakava keuhkokuume immuunipuutteisilla aikuisilla on herättänyt huolta. Tavoite: Kuvata adenoviruspneumonian kliiniset, laboratorio- ja radiologiset piirteet ja havaita akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) aiheuttaneiden ihmisen adenovirusten tyyppi ja monimuotoisuus Pekingissä. Tutkimusasetelma: Pekingin Chao-Yang-sairaalassa tehtiin prospektiivisesti etiologinen tutkimus aikuisten yhteisperäisestä keuhkokuumeesta. Kliinisesti tarkkailtiin yhteensä 18 tapausta, joissa oli laboratoriossa vahvistettu adenovirusinfektio 487 CAP-tapauksessa. Virustyyppi ja fylogeneettinen analyysi testattiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Tulokset: Potilaat, joilla oli adenoviruspneumonia, ilmoittivat tyypillisesti flunssan kaltaisia oireita. Joillekin heistä kehittyi hengenahdistusta tai vaikeaa hengenahdistusta 6 päivän kuluttua taudin puhkeamisesta. ARDS-potilailla esiintyi yleensä hengenahdistusta, korkeampia seerumin lihasentsyymipitoisuuksia ja molemminpuolista, mutilobaalista konsolidaatiota sekä laikuttaisia/maasälvän peittämiä opaskeja. HAdVs-tyyppi havaittiin 17 näytteessä, ja ne kaikki kuuluivat B-lajiin (HAdV-11, 7, 3 ja 14). Näistä HAdV-11 oli yleisin (10/17), ja seuraavaksi yleisin oli HAdV-7 (5/17). Osittaisen pentonukleotidin fylogeneettinen analyysi vahvisti läheisen sukulaisuuden Pekingin alueella kiertävien tahrojen kanssa. Päätelmät: Adenoviruksen, erityisesti tyypin 11 aiheuttaman vakavan hengitystiesairauden tunnistamisemme voi korostaa nopean diagnoosin ja paremman seurannan tarvetta, mikä voi auttaa viruslääkkeiden tai tyyppikohtaisten rokotteiden kohdennetussa kehittämisessä.

**Tulos**

Adenovirus tyyppi 11:n aiheuttama vakava keuhkokuume immuunipuutteisilla aikuisilla Pekingissä.

**Esimerkki 1.4256**

Olemme määritelleet 4380 emäksen sekvenssin cDNA-kloonista, joka sisältää kissojen kalikiviruskannan F9 3'-loppuosan. Löysimme neljä avointa lukukehystä, joista kolme on täydellisiä ja käsittävät 245, 317 ja 2012 nukleotidia. Neljäs jatkuu kohti 5'-loppua. Olemme ekspressoineet suurimman täydellisen avoimen lukukehyksen E. coli -bakteerissa. Tälle antigeenille kasvatetut seerumit reagoivat spesifisesti kapsidiproteiinin ja sen solunsisäisen esiaste-molekyylin kanssa. Puhdistetun, kypsän kapsidiproteiinin N-terminaalinen sekvenssianalyysi vahvistaa tämän määrityksen ja on tunnistanut kohdan, jossa esiaste pilkkoutuu. 224 M.J. Carter et al.

**Tulos**

Kissan caliciviruksen kapsidiproteiinigeenin tunnistaminen ja sekvenssin määrittäminen

**Esimerkki 1.4257**

Krooninen hepatiitti B -virusinfektio (HBV) on maailmanlaajuinen kansanterveydellinen huolenaihe, sillä noin 250 miljoonaa ihmistä on saanut kroonisen tartunnan ja on vaarassa sairastua maksakirroosiin ja hepatosellulaariseen karsinoomaan. Nukleos(t)ide-analogit (NUC) ovat yleisimmin käytettyjä HBV-infektion hoitomuotoja, mutta ne edellyttävät usein pitkäaikaista antoa, jotta vältetään HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski vieroitusvaiheessa. Siksi on kiireellisesti kehitettävä uusia hoitomuotoja, joilla voidaan lyhentää NUC-hoidon kestoa nopeuttamalla viruksen hallintaa ja täydentämällä käytettävissä olevien viruslääkehoitojen vaikutusta. Kroonisessa HBV-infektiossa virusspesifiset T-solut ovat toiminnallisesti vajavaisia, ja tämä uupumustila on keskeinen tekijä viruksen pysyvyyden kannalta. Tehokkaan viruksenvastaisen T-soluvasteen palauttaminen voi näin ollen olla järkevä strategia kroonisten HBV-potilaiden hoidossa. Tästä näkökulmasta adaptiivisen immuunivasteen tehostaminen tarkistuspisteen estäjän estolla, spesifisillä T-solurokotteilla, lymfosyyttien aineenvaihdunnan kohdentamisella ja autologisilla T-soluilla, mukaan lukien kimeerinen antigeenireseptori (CAR) ja TCR-ohjatut T-solut, on lupaava immuunimodulaatiokeino suojaavan immuniteetin terapeuttista palauttamista varten. Kehitteillä olevien immuunipohjaisten hoitojen edistymistä HBV:n tutkimuskentällä hahmotellaan.

**Tulos**

Molekyylitieteet HBV-immuunihoito: Molekyylimekanismeista kliinisiin sovelluksiin

**Esimerkki 1.4258**

Kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden (COPD) pahenemisvaiheet ovat merkittävä syy COPD:n huomattavaan sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheet lisääntyvät keuhkoahtaumataudin vaikeusasteen kasvaessa, ja joillakin potilailla pahenemisvaiheet toistuvat usein ja johtavat sairaalahoitoon ja takaisinottoon. Näillä usein toistuvilla pahenemisvaiheilla voi olla huomattava vaikutus elämänlaatuun ja päivittäisiin toimintoihin. Keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheiden riskiä lisäävät tekijät liittyvät yleisten epäpuhtauksien sekä bakteeri- ja/tai virusinfektioiden aiheuttamaan lisääntyneeseen hengitystietulehdukseen. Nämä tulehdusreaktiot aiheuttavat liman eritystä ja siten hengitysteiden tukkeutumista ja siihen liittyviä pahenemisvaiheita. Vaikka krooninen liman liikeruiskutus on merkittävä riskitekijä usein toistuvien ja vakavien pahenemisvaiheiden synnylle, kroonista liman liikeruiskutusta sairastavilla potilailla on akuutin pahenemisvaiheen alkuhoidon jälkeen pienempi uusiutumisprosentti. Antibioottien hyöty keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheiden hoidossa on pieni mutta merkittävä. Vaikka vaikutusmekanismit eivät ole selviä, limaa poistavat aineet vähentävät työkyvyttömyyspäivien määrää pahenemisvaiheita sairastavilla henkilöillä. Limasolujen määrän vähentäminen pienissä hengitysteissä voisi olla hyödyllinen tapa vähentää kroonista liman liikeruiskutusta. Tutkimuksemme viittaavat siihen, että ohjelmoitu solukuolema on ratkaisevassa asemassa metaplastisten limakalvosolujen hajoamisessa, ja näiden mekanismien ymmärtäminen voi tarjota uusia hoitomuotoja COPD:n pahenemisvaiheiden riskin vähentämiseksi.

**Tulos**

Kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden pahenemisvaiheet ja krooninen liman liikeruiskutus

**Esimerkki 1.4259**

Taustaa: Coxsackievirus A4 (CV-A4) luokitellaan serotyyppinsä perusteella ihmisen enterovirus A:ksi. CV-A4 on käsi-, suu- ja sorkkataudin aiheuttaja, joka vaikuttaa lapsiin kaikkialla maailmassa, ja se voi levitä suljetuissa ympäristöissä, kuten kouluissa ja sairaaloissa, pitkiä aikoja. Tulokset: Kiinan Pekingissä sijaitsevassa päiväkodissa puhjenneen kuumeisen sairauden taudinpurkauksen todettiin olevan CV-A4-viruksen aiheuttama. Eristetyn kannan täydellisen genomin fylogeneettinen analyysi osoitti, että virus kuuluu samaan klusteriin kuin Kiinassa vallitseva CV-A4-kanta. Tämä taudinpurkaus saatiin hallintaan tehokkailla toimenpiteillä. Päätelmät: Taudinaiheuttajan varhainen tunnistaminen ja oikea-aikainen toiminta voivat olla kriittisimmät tekijät CV-A4-viruksen aiheuttaman taudinpurkauksen hallitsemisessa esikoulussa.

**Tulos**

Coxsackievirus A4:n aiheuttaman kuumeisen sairauden puhkeaminen lastentarhassa Pekingissä, Kiinassa.

**Esimerkki 1.4260**

Kasveilla valmistetut tai "bioviljellyt" virusrokotteet ovat kasvien molekyyliviljelyteknologian varhaisimpia tuotteita, ja ne ovat edelleen alan parhaita menestysnäkymiä. Monista eläinlääkinnällisistä virusrokote-ehdokkaista on olemassa periaate- ja tehokkuustodistuksia; kasvien tuottamien virusantigeenien ja monoklonaalisten vasta-aineiden käyttö eläinten ja jopa ihmisten virussairauksien hoidossa on myös vakiintunut. Tässä katsauksessa tarkastellaan eräitä viimeaikaisia edistysaskeleita virusrokotteiden ja -hoitojen biokasvatuksessa, mukaan lukien ZMapp-valmisteen äskettäinen käyttö Ebolavirusinfektioon, ja tarkastellaan joitakin teknologian mahdollisia tulevia sovelluksia. Viimeaikaiset kasveissa tuotetut virusrokote-ehdokkaat B-hepatiittiviruksen (HBV) rokotteet ovat yksi nykyajan rokotteiden menestystarinoista: sen jälkeen kun virus tunnistettiin 1960-luvulla, kesti alle kaksi vuotta, kunnes se tunnistettiin.

**Tulos**

Kasvipohjaiset rokotteet viruksia vastaan

**Esimerkki 1.4261**

Kystatiinit muodostavat suuren ryhmän evolutiivisesti sukua olevia proteiineja, joilla on erilaisia biologisia toimintoja. Niiden on viime aikoina havaittu olevan tärkeässä asemassa lukemattomissa patofysiologisissa tiloissa. Niitä on yhdistetty erilaisiin patologisiin tiloihin. Erilaisten syöpäsolujen pahanlaatuisuusasteen on havaittu olevan käänteisesti yhteydessä kystatiinien ilmentymiseen. Kystatiineilla on todettu olevan erilaisia antimikrobisia, antiviraalisia ja immunomodulatorisia ominaisuuksia. Tässä katsauksessa tarkastellaan sytoplasmisen ja solujen erittämien kystatiinien roolia erilaisissa ihmisen sairauksissa, koska ne ovat potentiaalisia lääkekohteita ja tautien torjuntavaihtoehtoja.

**Tulos**

Kystatiinit terveydessä ja sairauksissa

**Esimerkki 1.4262**

Yhteisöperäisen keuhkokuumeen (CAP) inflammaatiovaste riippuu isännästä ja aiheuttajamikro-organismin aiheuttamasta haasteesta. Tässä analysoimme tulehdussytokiinien, prokalsitoniinin (PCT) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) malleja niiden diagnostisen arvon määrittämiseksi. Menetelmät: Tämä oli prospektiivinen tutkimus, johon osallistui 658 CAP:n vuoksi hoitoon otettua potilasta. PCT ja CRP analysoitiin immunoluminometrisillä ja immunoturbidimetrisillä määrityksillä. Sytokiinit (tuumorinekroositekijä-a [TNF-a ], IL-1 b, IL-6, IL-8 ja IL-10) mitattiin entsyymi-immunomäärityksellä. Tulokset: CRP:n, PCT:n, TNF-a:n ja IL-6:n mediaanit olivat alhaisimmat tuntemattomasta syystä johtuvassa CAP:ssa ja korkeimmat potilailla, joilla oli positiivinen veriviljely. Syyn mukaan havaittiin erilaisia sytokiiniprofiileja ja biomarkkereita: epätyypilliset bakteerit (alhaisempi PCT ja IL-6), virukset (alhaisempi PCT ja korkeampi IL-10), enterobakteerit (korkeampi IL-8), Streptococcus pneumoniae (korkea PCT) ja Legionella pneumophila (korkeampi CRP ja TNF-a). PCT Ն 0,36 mg/dl positiivisten veriviljelyjen ennustamiseksi osoitti 85 %:n herkkyyttä, 42 %:n spesifisyyttä ja 98 %:n negatiivista ennustearvoa, kun taas Յ 0,5 mg/dl:n raja-arvo virusten tai epätyypillisten tautien ennustamiseksi bakteereihin nähden osoitti herkkyyttä 89 %/81 %, spesifisyyttä 68 %/68 %, positiivista ennustearvoa 12 %/22 % ja negatiivista ennustearvoa 99 %/97 %. Monimuuttujaisessa euklidisen etäisyyden mallissa pienin inflammaatio-ekspressio fl todettiin tuntemattomalla syyllä ja suurin L pneumophilalla, S pneumoniaella ja Enterobacteriaceae-taudilla. Epätyypillisillä bakteereilla on lähempänä viruksia oleva inflammaatiomalli. Johtopäätökset: Eri mikro-organismien aiheuttamat erilaiset inflammaatiokuviot voivat olla hyödyllinen väline diagnoosin tekemisessä. Näiden mallien tunnistaminen antaa lisätietoa, joka voi helpottaa laajempaa ymmärrystä isännän inflammaatiovasteesta mikro-organismeille. Lyhenteet: CRP 5 C-reaktiivinen proteiini; GNB 5 gramnegatiiviset bakteerit; GPC 5 grampositiiviset kookit; NPV 5 negatiivinen ennustearvo; PCT 5 prokalsitoniini; TNF-a 5 tuumorinekroositekijä-a.

**Tulos**

Sytokiinien aktivoitumismalliin ja biomarkkereihin vaikuttavat fl mikro-organismit yhteisön hankkimassa keuhkokuumeessa Ladattu osoitteesta 12 (5-24) NS

**Esimerkki 1.4263**

Kiinan kansanterveysalan hiv-seurantajärjestelmä perustettiin 1980-luvun lopulla, ja se on kehittynyt merkittävästi kolmen viime vuosikymmenen aikana. Koska HIV:n tartuntatapa on vähitellen muuttunut suonensisäisten pistosvälineiden yhteiskäytöstä seksuaaliseen altistumiseen ja koska HIV-tartunta on viime vuosina levinnyt nopeasti kiinalaisten homoseksuaalisten miesten keskuudessa, tehokas ja kattava väestötason seurantajärjestelmä, jolla voidaan kuvata epidemioiden kehityssuuntauksia ja HIV:n hankkimiseen liittyviä riskikäyttäytymismalleja, on olennaisen tärkeä, jotta voidaan toteuttaa tehokkaita hiv-torjuntatoimia kansanterveyden alalla. Tässä katsauksessa kuvataan Kiinan hiv-valvontajärjestelmän yleistä vahvuutta ja sen rakenteellisia heikkouksia poliittisesta ja sosiaalisesta näkökulmasta. Kiinan hiv-seurantajärjestelmää on uudistettu merkittävästi, mikä on johtanut kattavaan, oikea-aikaiseen ja tehokkaaseen raportointijärjestelmään. Suuret tietovajeet sekä laadunvalvonnan ja tietojen jakamisen puute estävät kuitenkin järjestelmän täysipainoisen toiminnan. Tämä johtuu suurelta osin poliittisen rakenteen aiheuttamasta hajanaisesta autoritaarisuudesta. Sosiaalinen leimautuminen ja syrjintä terveydenhuoltolaitoksissa ovat myös keskeisiä esteitä hiv-diagnoosin ja -seurannan parantamiselle Kiinassa. © Zhang et al.; Lisenssinsaaja Bentham Open. Tämä on avoin artikkeli, joka on lisensoitu Creative Commons Attribution Non-Commercial License -lisenssin (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/ 3.0/) ehdoilla, joka sallii rajoittamattoman, ei-kaupallisen käytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä, edellyttäen, että teos on asianmukaisesti mainittu.

**Tulos**

Kiinan hiv-seurantajärjestelmän kuvaaminen sekä poliittisten rakenteiden ja sosiaalisen leimautumisen vaikutukset.

**Esimerkki 1.4264**

Epidemian puhjetessa ihmisväestössä tartunta-alttiutta voidaan vähentää lisäämällä tietoisuutta taudista. Tässä artikkelissa tutkimme kolmen eri tietoisuuden muodon (kontaktitietoisuus, paikallinen tietoisuus ja maailmanlaajuinen tietoisuus) vaikutuksia taudin leviämiseen satunnaisessa verkossa. Oletetaan, että tartuntanopeus on korreloitunut yhteyksien välityksellä. Käyttämällä keskikenttäteoriaa ja numeerista simulointia osoitamme, että sekä paikallinen että kontaktitietoisuus voivat nostaa epidemian kynnysarvoja, kun taas globaali tietoisuus ei voi, mikä heijastaa Wu et al. äskettäisiä tuloksia. Saadut tulokset osoittavat, että yksilön käyttäytymisellä tartuntataudin läsnä ollessa on suuri vaikutus epidemian dynamiikkaan. Menetelmämme rikastuttaa keskikenttäanalyysia epidemian leviämismalleissa.

**Tulos**

Epidemian leviämisen mallintaminen tietoisuuden ja heterogeenisten lähetysnopeuksien avulla verkoissa.

**Esimerkki 1.4265**

RNA-proteiini-interaktioilla (RPI) on erittäin tärkeä rooli monissa transkription jälkeisissä säätelyissä, ja sen selvittäminen, voiko tietty RNA-proteiinipari muodostaa vuorovaikutuksia vai ei, on elintärkeä edellytys toiminnallisten RNA:iden säätelymekanismien selvittämiselle. Tällä hetkellä kalliilla ja aikaa vievillä biologisilla testeillä voidaan määrittää vain hyvin pieni osa kaikista RPI:istä, minkä vuoksi tarvitaan laskennallisia lähestymistapoja, joiden avulla biologit voivat löytää tehokkaasti ja oikein RPI-ehdokkaita. Tässä integroimme menestyksekkään laskenta-algoritmin, conjoint triad feature (CTF), ja toisen menetelmän, chaos game representation (CGR), RNA-proteiiniparien esittämiseksi ja kehitimme näin näihin representaatioihin ja satunnaismetsäluokittimiin (RF) perustuvan ennustemallin. Kun testattiin kahta vertailutietoaineistoa, RPI369 ja RPI2241, yhdistetty menetelmä (CTF+CGR) osoitti jonkin verran paremmuutta verrattuna neljään olemassa olevaan välineeseen. Etenkin RPI2241-tietokannassa CTF+CGR-menetelmä paransi ennustustarkkuutta (ACC) 0,91:stä (kaikkien julkaistujen teosten paras ennätys) 0,95:een. Kun testattiin itsenäisesti uutta tietokokonaisuutta RPI1449, joka sisälsi vain vuosina 2014-2016 julkaistuja kokeellisesti validoituja RPI:itä, menetelmämme osoitti edelleen jonkin verran yleistettävyyttä, sillä ACC oli 0,75. Näin ollen uskomme, että hybridi CTF+CGR-menetelmämme on tärkeä työkalu RPI:iden ennustamisessa tulevaisuudessa.

**Tulos**

RNA-proteiinien vuorovaikutusten ennustaminen käyttäen yhteisiä kolmio-ominaisuuksia ja kaaospelin esittämistä.

**Esimerkki 1.4266**

Taustaa: HRV-C:n yhteydestä muihin sairauksiin kuin hengitystieinfektioihin tiedetään vain vähän. Tavoitteet: Tutkia HRV-C:n esiintymistä gastroenteriittiä sairastavien lasten ulostenäytteissä. Tutkimusasetelma: 734 ulostenäytteestä, jotka otettiin sairaalahoitoon joutuneilta gastroenteriittia sairastavilta lapsilta, tehtiin pikornaviruksen osoitus konservoidun 5 -NCR:n RT-PCR:llä. Positiivisille näytteille tehtiin VP4- ja 3D-pol-geenianalyysi lajin määrittämiseksi. HRV-C:n ja muiden pikornavirusten kliinistä ja molekulaarista epidemiologiaa analysoitiin. Tulokset: Pikornaviruksia havaittiin 113:ssa (15,4 %) 734:stä gastroenteriittiä sairastaneen lapsen ulostenäytteestä 5 -NCR:n RT-PCR:llä, joista 58 sisälsi potentiaalisia HRV:tä ja 55 muita enteroviruksia. VP4- ja 3D-pol-alueiden PCR oli positiivinen 21 näytteessä ja 19 näytteessä (molemmat alueet positiivisia 8 näytteessä). Sekvensointianalyysi osoitti HRV-C:n esiintyvän neljässä näytteessä ja erilaisia pikornaviruksia, kuten HRV-A (n = 2), HEV-A (n = 2), HEV-B (n = 2), HEV-C (n = 21) ja HPeV (n = 2), muissa näytteissä, ja yhdessä näytteessä havaittiin HRV-C ja HPeV. Niistä neljästä lapsesta, joilla oli ulostenäytteissä todettu HRV-C, kolmella oli ripuli ilman hengitystieoireita, ja yhdellä oli myös akuutti bronkioliitti. Ulostenäytteistä saadut neljä HRV-C-kantaa kuuluivat olemassa olevaan erilaisten HRV-C-genotyyppien kladiin, joka ei eronnut aiemmista hengitystietulehduskannoista. Päätelmät: HRV-C voidaan havaita gastroenteriittiä sairastavien lasten ulostenäytteistä ilman hengitystieoireita. Tämä tutkimus oli myös ensimmäinen, jossa HPeV havaittiin väestössämme.

**Tulos**

Ihmisen rinovirus C:n osoittaminen gastroenteriittiä sairastavien lasten ulostenäytteistä.

**Esimerkki 1.4267**

Terveydenhuoltoon liittyvien infektioiden ehkäisemiseksi olisi kaikissa hoitotyön toiminnoissa noudatettava tavanomaisia varotoimia. Vakiomääräysten noudattamisen on kuitenkin todettu olevan riittämätöntä. Tämän vuoksi tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, kuinka paljon vakiovarotoimia noudatetaan ja mikä yhteys on potilasturvallisuuden hallintaa koskevan käsityksen ja vakiovarotoimien noudattamisen välillä. Tässä kuvailevassa poikkileikkaustutkimuksessa sairaanhoitajat poimittiin mukavuusotokseksi korealaisesta yliopistollisesta opetussairaalasta Soulista. Tiedot kerättiin strukturoidulla kyselylomakkeella. Kyselylomakkeita palautettiin 332 kappaletta (vastausprosentti 94,9 %), ja niistä analysoitiin yhteensä 329 sairaanhoitajaa. Tässä tutkimuksessa standardivarotoimien yleinen noudattamisaste oli noin 53,5 prosenttia. Moninkertaisen lineaarisen regression tuloksista kävi ilmi, että osallistujien käsitykset potilasturvallisuuden hallinnasta olivat merkitsevästi yhteydessä vakiovarotoimien noudattamiseen vasta, kun muut muuttujat oli korjattu (β = 0,412, p < 0,001). Sairaanhoitajien esimiesten olisi keskityttävä enemmän lisäämään tietoisuutta sairaanhoitajien käsityksistä potilasturvallisuuden hallinnasta, jotka perustuvat erityiseen työympäristöön, kuten yhdessä työskentelevien sairaanhoitajien kokonaismäärään ja sairaanhoitajan ja potilaan väliseen suhteeseen. Sairaanhoitajakouluttajien olisi kehitettävä integroituja opetussuunnitelmia, jotka auttavat valmistuneita sairaanhoitajia siirtymään sujuvasti ammatilliseen käytäntöön ja tehostamaan tavanomaisten varotoimien noudattamista erilaisissa terveydenhuollon toimintaympäristöissä.

**Tulos**

Sairaalahoitajien käsityksen potilasturvallisuuden hallinnasta ja tavanomaisen varovaisuuden noudattamisen välinen yhteys: A Cross-Sectional Study

**Esimerkki 1.4268**

M iniaturoidut integroidut DNA-analyysijärjestelmät voivat tarjota ennennäkemättömän kustannus- ja nopeusparannuksen verrattuna nykyisiin pöytämittakaavan laitteisiin, sillä ne mahdollistavat nopeiden bioanalyysitutkimusten suorittamisen kannettavassa, itsenäisessä laitemuodossa, jota voidaan valmistaa edullisesti massatuotantona. Polymeraasiketjureaktio (PCR) on ollut monien näiden pienentämispyrkimysten luonnollinen kohde, koska se pystyy tehokkaasti monistamaan kiinnostavia kohdealueita pienistä DNA-malleista. PCR:n pienentäminen on kuitenkin osoittautunut erityisen haastavaksi, koska siihen on vaikuttanut epäsuotuisa yhdistelmä suhteellisen vaikeita lämpötilan ääriarvoja (mikä johtaa tarpeeseen lämmittää toistuvasti pieniä vesipitoisia näytetilavuuksia 95'C:n lämpötiloihin minimaalisella haihtumisella) ja nanolitran reaktorigeometrioiden asettamia suuren pinta-alan ja tilavuuden välisiä olosuhteita (mikä johtaa usein reaktion estymiseen reagenssien epäspesifisen adsorption vuoksi reaktorin seinämillä). Näistä haasteista huolimatta on edistytty huomattavasti sellaisten mikrofluidisten laitteiden kehittämisessä, joilla voidaan suorittaa yhä kehittyneempiä PCR-pohjaisia biotestejä.Tässä luvussa tarkastellaan tähän mennessä saavutettua edistystä ja arvioidaan tulevia kehitysnäkymiä.

**Tulos**

peR integroiduissa mikrofluidisissa järjestelmissä

**Esimerkki 1.4269**

Coronavirusdiagnoosin 2019 ehkäisyssä epidemiologiset tiedot ovat olennaisen tärkeitä tartuntalähteen valvomiseksi, tartuntareitin katkaisemiseksi ja haavoittuvien väestöryhmien suojelemiseksi. Tartuntatautien ehkäisyä ja hoitoa koskevan Kiinan kansantasavallan lain ja muiden asiaan liittyvien asetusten mukaisesti hoitolaitoksilla on lupa kerätä yksityiskohtaisia tietoja potilaista, mutta se on edelleen valtava tehtävä megakaupungeissa potilaiden merkittävän liikkuvuuden ja olemassa olevan tiedonjakoesteen vuoksi. Älykkäänä kaupunkina, joka vahvistaa epidemioiden tarkkaa ennaltaehkäisyä ja valvontaa, Shanghai on perustanut dynaamista tiedonseurantaa varten moniosastofoorumin nimeltä "yhden verkon hallinta". Jakamalla epidemiologista tietoa turvallisten olosuhteiden vallitessa hoitolaitosten kanssa uskomme, että kyky ehkäistä ja hallita epidemioita hoitolaitosten välillä paranee tehokkaasti ja kattavasti.

**Tulos**

Ominaisuuksien kysynnän analyysi ja hallintaehdotus: Epidemiologisten tietojen jakaminen megakaupunkien lääketieteellisten laitosten kesken epidemioiden ehkäisemiseksi ja torjumiseksi.

**Esimerkki 1.4270**

Useita nukleiinihappojen monistustekniikoita (NAAT), erityisesti PCR- ja reaaliaikaista PCR-tekniikkaa, käytetään nykyisin kliinisissä rutiinilaboratorioissa. Tällaiset menetelmät ovat mahdollistaneet nopean diagnoosin, jonka herkkyys ja spesifisyys ovat korkeat. Perinteisillä PCR-menetelmillä on kuitenkin useita haittapuolia, kuten vaatimus lämpötilakierrätyslaitteistosta sekä monimutkaiset ja kalliit analyysilaitteet. Sen vuoksi vakiolämpötilassa tapahtuva monistaminen on houkutteleva vaihtoehtoinen menetelmä näiden vaatimusten välttämiseksi. Uuden sukupolven isotermiset amplifikaatiotekniikat ovat saamassa suuren suosion diagnostisina välineinä, koska ne ovat yksinkertaisia, reaktio on nopea ja havaitseminen helppoa. Tärkeimpiä tässä tarkasteltuja isotermisiä menetelmiä ovat silmukkavälitteinen isoterminen amplifikaatio, nukleiinihapposekvenssiin perustuva amplifikaatio ja helikaasiriippuvainen amplifikaatio. Tässä katsauksessa käsitellään näiden vaihtoehtoisten molekyylitestien suunnitteluperusteita, monistamismahdollisuuksia ja sovelluksia sekä verrataan niitä perinteisiin NAAT-menetelmiin.

**Tulos**

Vaihtoehtoiset molekyylitestit virologista diagnoosia varten

**Esimerkki 1.4271**

Koiran tarttuva hengitystiesairaus (CIRD) on oireyhtymä, jossa useat virus- ja bakteeripatogeenit vaikuttavat peräkkäin tai synergisesti aiheuttaen sairauden. CIRD:hen liittyvien taudinaiheuttajien esiintyvyydestä Yhdysvalloissa sekä samanaikaisten infektioiden merkityksestä oireyhtymän patogeneesissä on vain vähän tietoa. Tavoitteenamme oli tehdä kattava etiologinen ja epidemiologinen tutkimus useista CIRD:n aiheuttajista erilaisessa koirapopulaatiossa käyttäen molekyylimenetelmiä ja tilastollisia mallinnusanalyysejä. Lisäksi kehitettiin uusi koettimiin perustuva multiplex-reaaliaikainen PCR, jolla voidaan samanaikaisesti havaita ja erottaa toisistaan kaksi Mycoplasma-lajia (M. canis ja M. cynos). Ateenan eläinlääketieteelliseen diagnostiikkalaboratorioon saapuneista kliinisesti sairaista ja oireettomista koirista otetuista näytteistä tutkittiin koirien adenovirusta, penikkatautivirusta, parainfluenssavirusta, koronavirusta, influenssa A -virusta (H3N2 ja H3N8), Bordetella bronchisepticaa, M. canis -bakteeria, M. cynos -bakteeria ja Streptococcus equi subsp. zooepidemicus -bakteeria. Tulokset osoittivat, että klassisia CIRD:n aiheuttajia, kuten B. bronchiseptica, koiran adenovirus ja distemper-virus, esiintyi vain vähän, ja korostivat samalla uusien bakteerien, kuten M. canis ja M. cynos, mahdollista merkitystä. CIRD:n taudinaiheuttajien tilastollisissa mallinnusanalyyseissä korostettiin samanaikaisten infektioiden vaikutusta kliinisen oireilun vakavuuteen ja osoitettiin, että isäntätekijät, kuten eläimen ikä, ovat tärkeimpiä taudin vakavuuden ennustajia. Tämä tutkimus antaa uutta tietoa nykyisestä käsityksestä tiettyjen virusten ja bakteerien kanssa esiintyvien samanaikaisten infektioiden yleisyydestä ja merkityksestä CIRD:n etiologiassa ja korostaa samalla molekyylidiagnoosin ja rokotusten merkitystä tätä tautia vastaan.

**Tulos**

Koiran tarttuva hengitystiesairaus: Epidemiologia ja siihen liittyvien taudinaiheuttajien epidemiologia.

**Esimerkki 1.4272**

Koiraa pidetään Trypanosoma cruzi -infektion pääasiallisena kotieläinreservaattorina ja sopivana koe-eläinmallina Chagasin taudin (CD) patologisten muutosten tutkimiseen. Rokotteen kehittäminen on yksi CD:n ennaltaehkäisymenetelmistä riskiryhmään kuuluvien ihmisten suojelemiseksi. Kahta plasmidia, jotka sisältävät trans-sialidaasiproteiinia (TcSP) ja amastigootti-spesifistä glykoproteiinia (TcSSP4) koodaavia geenejä, käytettiin DNA-rokotteina koiramallissa. Kummassakaan rekombinanttiplasmidilla immunisoidussa ryhmässä ei havaittu pernan liikakasvua, mutta kardiomegalia puuttui eläimiltä, jotka oli immunisoitu ainoastaan TcSSP4-geenin sisältävällä plasmidilla. Subendokardiaalisten ja sydänlihaksen kudosten tulehdus estettiin vain TcSSP4-geeniä sisältävällä immunisaatiolla. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että näillä geeneillä rokottamisella on osittainen suojavaikutus perna- ja sydänkudosten laajentumiseen kroonisen CD:n aikana ja mikroskooppisiin sydänvaurioihin, sillä molemmat plasmidit estivät pernan suurentumisen, mutta vain toinen vältti sydänkudoksen suurentumisen, ja TcSSP4-geeniä sisältävällä plasmidilla immunisoidun koiran sydänkudoksen vauriot kattoivat vain subepikardiaalisen kudoksen.

**Tulos**

Plasmidi-DNA-rokotuksen vaikutus kokeellisen kroonisen Trypanosoma cruzi -infektion aiheuttamiin makroskooppisiin ja mikroskooppisiin vaurioihin koiramallissa.

**Esimerkki 1.4273**

Kenttäepidemiologiaan kuuluu nopeiden ja kohdennettujen kansanterveystoimien toteuttaminen epidemiologisten menetelmien avulla. Tässä artikkelissa kerromme käytännön kokemuksistamme tautipesäkkeiden hallinnasta ja väestön suojelemisesta uusilta taudeilta. Koska kaupungit ovat maailmantalouden taloudellisia solmukohtia, maailmanlaajuinen terveysturva edellyttää kaupunkien suojaamista epidemialta. Singaporen kansanterveysympäristö on kokenut systeemisen ja peruuttamattoman muutoksen, kun maailmanlaajuiset yhteydet, nopea kaupungistuminen, ekologinen muutos, lisääntynyt vauraus ja väestörakenteen muutokset ovat muuttuneet kahden viime vuosikymmenen aikana. Samanaikaisesti epidemioiden uhka, joka ulottuu vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä ja influenssa A (H1N1) -viruksesta vektorivälitteisten tautien uusiutumiseen sekä nykyaikaiseen elämäntapaan liittyvien epidemioiden yleistymiseen, on pahentanut vaikeuksia kansanterveyden suojelemisessa vaikeasti määriteltävissä ja ennalta arvaamattomissa oloissa. Yksi kriittinen tekijä, joka on auttanut maata voittamaan nämä synnynnäiset ja ihmisen aiheuttamat kansanterveyden haavoittuvuudet, on joustavan kenttäepidemiologian kehittäminen, johon kuuluu valvonta- ja reagointivalmiuksien parantaminen tautipesäkkeiden hallintaa varten sekä panostaminen kansanterveyden johtamiseen. Tarjoamme tässä Singaporen tarinan esimerkkinä siitä, miten tautien torjunnan haasteisiin voidaan vastata nykyaikaisessa rakennetussa ympäristössä.

**Tulos**

Singaporen kenttäepidemiologian yksikkö: Insights Into Outbreak Management

**Esimerkki 1.4274**

is Tässä asiakirjassa tarkastellaan kansanterveysseurannan menneisyyttä, nykyisyyttä ja tulevaisuutta. Seurannan avulla kerätään, analysoidaan, tulkitaan ja levitetään järjestelmällisesti terveystietoja kansanterveystoimien suunnittelua, toteuttamista ja arviointia varten. Kansanterveysvalvonta juontaa juurensa ensimmäiseen kirjattuun epidemiaan Egyptissä vuonna 3180 eKr. Hippokrates (460 eaa.-370 eaa.) loi termit endeeminen ja epidemia, John Graunt (1620-1674) otti käyttöön järjestelmällisen tietojen analysoinnin, Samuel Pepys (1633-1703) aloitti epidemioiden �kenttätutkimuksen, �illiam Farr (1807-1883) perusti nykyaikaisen seurannan käsitteen, John Snow (1813-1858) yhdisti tiedot toimenpiteisiin ja Alexander Langmuir antoi �rstin kattavan määritelmän seurannasta. Kansanterveysvalvonnan nykyiset teoriat, periaatteet ja käytännöt esitetään tiivistetysti. Lisäksi kuvataan useita valvonnan kahtiajakoja, kuten epidemiologinen valvonta ja kansanterveysvalvonta. Esitetään joitakin tulevaisuuden skenaarioita ja esitetään yhteenveto nykyisistä toimista, jotka voivat vaikuttaa tulevaisuuteen: uusien rajojen tutkiminen, tietotekniikan parantaminen, epidemiatutkimusten parantaminen, tietojen keruun, analysoinnin, levittämisen ja käytön parantaminen, menneisyydestä saatujen kokemusten hyödyntäminen, valmiuksien kehittäminen ja maailmanlaajuisen seurannan parantaminen. Johtopäätöksenä todetaan, että menneisyydestä oppiminen, nykyhetken tarkastelu ja tulevaisuuden suunnittelu voivat parantaa kansanterveysvalvontaa entisestään.

**Tulos**

Kansanterveysvalvonnan menneisyys, nykyisyys ja tulevaisuus

**Esimerkki 1.4275**

Uusien virusten nopea löytäminen seuraavan sukupolven sekvensointitekniikoiden (NGS), kuten DNA-Seq- ja RNA-Seq-tekniikoiden, avulla on viime vuosina laajentanut huomattavasti ymmärrystämme virusten monimuotoisuudesta. Uusien virusten oikea-aikainen tunnistaminen NGS-tekniikoiden avulla on tärkeää myös uusien virusten aiheuttamien uusien tartuntatautien hallitsemiseksi. Tässä tutkimuksessa tunnistimme RNA-Seq:n avulla uuden ankan koronaviruksen (CoV), joka eroaa kanan tarttuvasta keuhkoputkentulehdusviruksesta (IBV). Uusi ankkaspesifinen CoV oli mahdollinen uusi laji Gammacoronavirus-suvussa, kuten viruksen 1b-geenin kolmen alueen sekvenssit osoittivat. Teimme myös selvityksen kotieläiminä pidettyjen kanojen CoV-viruksista Kiinassa käyttämällä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR), joka kohdistui viruksen nukleokapsidigeeniin (N). Tutkimuksessa tunnistettiin yhteensä 102 CoV-positiivista virusta. Viruksen N-sekvenssien fylogeneettinen analyysi osoitti, että kotieläiminä pidettävien kanojen CoV:t ovat jakautuneet useisiin aluekohtaisiin tai isäntäkohtaisiin kladeihin tai alakladeihin eri puolilla maailmaa, ja IBV:t voivat tartuttaa ankkoja, hanhia ja kyyhkysiä, vaikkakin ne kiertävät pääasiassa kanoissa. Lisäksi tässä tutkimuksessa saatiin uusia tietoja, jotka tukevat käsitystä siitä, että ankoissa, hanhissa ja kyyhkyissä liikkuu myös muita isäntäkohtaisia CoV-viruksia kuin IBV-viruksia, ja osoitettiin, että tässä tutkimuksessa RNA-Seq-analyysin avulla tunnistettu uusi ankkaspesifinen CoV-virus on geneettisesti lähempänä eräitä luonnonvaraisissa vesikanoissa esiintyviä CoV-viruksia. Kaiken kaikkiaan tämä tutkimus antoi uutta tietoa lintujen CoV:ien monimuotoisuudesta, levinneisyydestä, evoluutiosta ja valvonnasta.

**Tulos**

Uuden lintujen koronaviruksen tunnistaminen ja tutkiminen ankoissa.

**Esimerkki 1.4276**

Kaupallisessa siipikarjatuotannossa on useita tauteja, jotka ovat erityisen tärkeitä, koska parven sairastuminen voi aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita. Automaattisen ja nopean tautien havaitsemisjärjestelmän kehittämisestä olisi näin ollen huomattavaa hyötyä sekä tuotannon että eläinten hyvinvoinnin kannalta. Tässä tutkimuksessa esitetään älylaite lintujen tautien diagnosoimiseksi käyttämällä tiedonlouhintamenetelmiä ja Dempster-Shaferin todistusteoriaa (D-S). 14 päivän ikäiset kanat jaettiin neljään ryhmään. Jokaiseen ryhmään tartutettiin tarkoituksellisesti jokin tauti: Newcastlen tauti (ND), keuhkoputkentulehdusvirus (BV), lintuinfluenssa (AI), ja viimeistä ryhmää pidettiin kontrollinäytteinä. Kanojen äänisignaalien käsittelyyn käytettiin nopeaa Fourier-muunnosta (FFT) ja diskreettiä aaltomuunnosta (DWT) taajuus- ja aikataajuusalueilla. Tiedon saamiseksi poimittiin 25 tilastollista piirrettä taajuusalueilta ja 75 tilastollista piirrettä aikataajuusalueilta. Dimensioiden pienentämisvaiheessa äänisignaalien parhaat piirteet valittiin käyttämällä IDE-menetelmää (improved distance evaluation). Kanan äänisignaalit analysoitiin kahtena peräkkäisenä päivänä virusinfektion jälkeen. Tässä tutkimuksessa käytettiin luokittelijana tukivektorikonetta (SVM). Ensimmäinen luokitus tehtiin SVM:llä ja se perustui taajuus- ja aikataajuusalueiden ääniominaisuuksiin, ja sen tarkkuus oli 41,35 % ja 83,33 %. Äänitiedon D-S-infuusioon perustuvan menetelmän tarkkuus saavutti 91,15 %. Saavutettuun tulokseen perustuva kehitetty malli pystyi diagnosoimaan Newcastlen taudin, keuhkoputkentulehdusviruksen ja lintuinfluenssan äänisignaaleista.

**Tulos**

Alkuperäiset asiakirjat

**Esimerkki 1.4277**

Taustaa: YK:n kestävän kehityksen tavoitteiden saavuttaminen edellyttää suhteellisen nopeaa siirtymistä kohti kiertotaloutta. Siksi tarvitaan monitieteellistä näkökulmaa hahmotellaksemme, miksi siirtyminen pääasiassa eläinproteiiniin perustuvasta ruokavaliosta pääasiassa kasviproteiinituotteisiin perustuvaan ruokavalioon on erittäin kiireellistä sekä elintarviketurvan että kestävän kehityksen kannalta. Soveltamisala ja lähestymistapa: Tässä katsauksessa määritetään aluksi kestävän elintarvikekulutuksen ekologiset, taloudelliset ja sosiaaliset näkökohdat. Tämän jälkeen esitetään, miten proteiinien tarjonta on taustalla ja yhdistää kolme tärkeintä ihmisen toiminnan aiheuttamaa vaikutusta, jotka perustuvat planeettarajojen käsitteeseen: 1) biologisen monimuotoisuuden väheneminen, 2) typpikierron kiihtyminen ja 3) hiilikierron kiihtyminen (mikä johtaa ilmastonmuutokseen). Näitä nykyiseen länsimaiseen ruoankulutukseen liittyviä ympäristövaikutuksia on vähennettävä pikaisesti. Nykyisiin ruokavaliomalleihin liittyvien haittojen korjaamiseksi ehdotetaankin kestävämpien vaihtoehtojen järjestystä niiden suuruusluokan perusteella. Kuluttajien, teollisuuden ja hallitusten sidosryhmien sekä kulttuuristen näkökohtien osalta hahmotellaan haasteita ja vaihtoehtoja. Keskeiset havainnot ja päätelmät: On selvää, että ruokavaliossa on siirryttävä ensisijaisesti eläinperäisistä proteiinituotteista kasviproteiinituotteisiin. Onneksi uusissa ravitsemussuosituksissa otetaan yhä enemmän huomioon kestävä kehitys, ja ruokavalion siirtymävaiheen ääriviivat ovat hitaasti hahmottumassa.

**Tulos**

Seuraava proteiinien siirtyminen ☆

**Esimerkki 1.4278**

Koronavirusten esiintyminen lepakoissa on tuntematonta, kunnes hiljattain löydettiin lepakko-SARS-CoV kiinalaisista hevosenkenkälepakoista ja uusi ryhmän 1 koronavirus muista lepakkolajeista. Hong Kongin maaseutualueilta 20 eri paikasta 16 kuukauden aikana pyydystetyistä 309:stä 13 lajiin kuuluvasta lepakosta 37:n (12 %) lepakon peräaukon pyyhkäisynäytteestä monistettiin koronaviruksia RT-PCR:llä. RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (pol) ja helikaasigeenien fylogeneettinen analyysi paljasti kahden aiemmin kuvatun koronaviruksen lisäksi kuusi uutta koronavirusta kuudesta eri lepakkolajista. Näistä kuudesta uudesta koronaviruksesta neljä oli ryhmän 1 koronaviruksia (lepakko-CoV HKU2 kiinalaisesta hevosenkenkälepakosta, lepakko-CoV HKU6 rickettin isojalkaverkkolepakosta, lepakko-CoV HKU7 suuresta taivaanlepakosta ja lepakko-CoV HKU8 pienestä taivaanlepakosta) ja kaksi ryhmän 2 koronaviruksia (lepakko-CoV HKU4 pienestä bambulepakosta ja lepakko-CoV HKU5 japaninpiipistrelleistä). Lepakoissa havaittiin hämmästyttävää koronavirusten monimuotoisuutta.

**Tulos**

Lepakoiden koronavirusten molekulaarinen monimuotoisuus

**Esimerkki 1.4279**

Sian epidemiaripulivirus ilmaantui Pohjois-Amerikassa huhtikuussa 2013, ja sitä on sittemmin havaittu 30 Yhdysvaltain osavaltiossa, Kanadassa ja Meksikossa. PEDV:n nopea leviäminen on herättänyt huolta rehun ja erityisesti sianlihan sivutuotteiden komponenttien, kuten ruiskukuivatun sikaplasman (SDPP), merkityksestä PEDV:n leviämisessä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää kaupallisessa SDPP:ssä olevan PEDV:n RNA:n tarttuvuus. Tarkemmin sanottuna 40 3 viikon ikäistä PEDV-naiivia sikaa jaettiin satunnaisesti yhteen viidestä käsittelyryhmästä. Rokottamisen jälkeisenä päivänä (dpi) 0 NEG-CONTROL-sikoja rokotettiin näennäisesti, PEDV-CONTROL-sikoja rokotettiin soluviljelmillä lisätyllä PEDV:llä ja SDPP-CONTROL-sikoja siirrettiin ruokintaan, jossa oli 5 % SDPP:tä, joka sisälsi 5,160,1 log 10 PEDV RNA-kopiota/g. SDPP:n sisältämien PEDV-vasta-aineiden mahdollisen positiivisen vaikutuksen arvioimiseksi PEDV:n aiheuttamaan haasteeseen neljä päivää ennen PEDV:n aiheuttamaa haastetta SDPP-PEDV-ryhmän siat siirrettiin 5-prosenttiselle SDPP-ruokinnalle, ja ne pysyivät sillä dpi 28:n ajan. Toiselle ryhmälle, EGG-PEDV, annettiin suun kautta kaupallista kananmunasta peräisin olevaa nestemäistä PEDV-globuliinivalmistetta dpi -4-6. Kaikki PEDV-CONTROL-ryhmään kuuluvat siat alkoivat erittää PEDV:tä ulosteesta dpi 3:een mennessä ja serokonvertoituivat dpi 7-14 välillä, kun taas NEG-CONTROL- ja SDPP-CONTROL-ryhmiin kuuluvat siat pysyivät PEDV:n RNA-negatiivisina eivätkä serokonvertoituneet PEDV:lle koko tutkimuksen ajan. Tämä osoittaa, ettei PEDV:n RNA:n tarttuvuudesta ole näyttöä käytetyssä SDPP-erässä. Tutkimusolosuhteissa SDPP:n tai kananmunasta saadun nestemäisen PEDV-globuliinin lisääminen ei myöskään muuttanut merkittävästi PEDV:n irtoamista tai taudin yleistä kulkua kokeellisen haasteen jälkeen.

**Tulos**

Kaupallisessa ruiskukuivatussa sikaplasmassa esiintyvä sikojen epidemiaripuliviruksen RNA ei ole tarttuvaa naiiveille sioille.

**Esimerkki 1.4280**

Erittäin patogeenisten muunnoskantojen ilmaantumisen myötä sikojen epidemiaripulivirus (PEDV) on aiheuttanut merkittäviä taloudellisia menetyksiä maailmanlaajuisessa sikataloudessa. Monissa tutkimuksissa on kuvattu, miten koronavirukset tunkeutuvat soluihin, mutta PEDV:n tunkeutumisstrategioista ei ole vielä riittävästi tietoa. Koska PEDV:n klassisten ja mutaatiokantojen väliset erot geenisekvensseissä ja patogeenisuudessa voivat johtaa erilaisiin invaasiomekanismeihin, tässä tutkimuksessa keskityttiin PEDV:n GI- ja GII-alatyyppikantojen soluunpääsyreitteihin ja solukuljetukseen Vero- ja IPEC-J2-soluissa. Ensin luonnehdimme PEDV:n soluihin pääsyn kinetiikkaa ja havaitsimme, että PEDV:n suurin invaasionopeus oli noin 33 prosenttia IPEC-J2-soluissa ja noin 100 prosenttia Vero-soluissa. Spesifisten endosytoosireittien selvittämiseksi käytettiin systemaattisia tutkimusmenetelmiä, ja ne osoittivat, että PEDV pääsee soluihin klatriini- ja kaveoliinivälitteisen endosytoosireitin kautta, jossa dynamiini II, klatriinin raskas ketju, Eps15, kolesteroli ja kaveoliini-1 olivat välttämättömästi mukana. Lisäksi lipidilautojen uuttomääritys osoitti, että PEDV voi päästä soluihin myös lipidilautojen välityksellä tapahtuvan endosytoosin kautta. Tutkiaksemme sisäistetyn PEDV:n kulkua havaitsimme, että PEDV:n pääsy soluihin riippui alhaisesta pH:sta ja sisäistetyt virionit pääsivät lysosomeihin varhaisen endosomin ja myöhäisen endosomin ja lysosomin välisen reitin kautta. Tulokset paljastivat konkreettisesti PEDV:n sisäänpääsymekanismit ja tarjosivat oivaltavan teoreettisen perustan PEDV:n patogeneesin ymmärtämiselle ja uusien viruslääkkeiden uusien kohteiden ohjaamiselle. © Kirjoittaja(t) 2020. Tämä artikkeli on lisensoitu Creative Commons Nimeä 4.0 Kansainvälinen -lisenssillä, joka sallii käytön, jakamisen, mukauttamisen, levittämisen ja jäljentämisen missä tahansa välineessä tai muodossa, kunhan alkuperäistä kirjoittajaa tai alkuperäisiä kirjoittajia ja lähdettä viitataan asianmukaisesti, annetaan linkki Creative Commons -lisenssiin ja ilmoitetaan, jos muutoksia on tehty. Tässä artikkelissa olevat kuvat tai muu kolmannen osapuolen materiaali on sisällytetty artikkelin Creative Commons -lisenssiin, ellei toisin mainita materiaalin yhteydessä olevassa mainintarivissä. Jos aineisto ei sisälly artikkelin

**Tulos**

PEDV kulkeutuu soluihin klatriini-, kaveolae- ja lipidilauttojen välityksellä tapahtuvan endosytoosin kautta ja kulkeutuu endo-/lyysosomipolkua pitkin.

**Esimerkki 1.4281**

Koska keuhkoilla on tärkeä rooli kaasujen vaihdossa ja hapen kuljetuksessa, ne ovat kehittäneet erilaisia strategioita tulehduksen hallitsemiseksi ja homeostaasin ylläpitämiseksi. Patogeenien tunkeutuminen keuhkoihin (ja joissakin tapauksissa altistuminen tietyille ei-infektiivisille hiukkasille) häiritsee tätä tasapainoa ja käynnistää tapahtumien kaskadin, jonka tarkoituksena on estää tai rajoittaa patogeenisten mikro-organismien kolonisaatiota (ja ennen kaikkea infektiota). Tässä katsauksessa keskitytään keuhkojen virusinfektioihin ja esitetään yhteenveto viimeaikaisista edistysaskelista, jotka koskevat synnynnäisten ja adaptiivisten immuunivasteiden käynnistymistä hengitysteiden virusinfektioissa, virusten puhdistumismekanismeja ja akuutin virusinfektion tunnettuja seurauksia, jotka vaikeuttavat taustalla olevia keuhkosairauksia, kuten astmaa.

**Tulos**

Keuhkojen virusinfektio: isännän vaste ja seuraukset

**Esimerkki 1.4282**

Sian sirkovirus 2:n (PCV 2) kapsidiproteiini toimii diagnostisena antigeeninä PCV 2:een liittyvän taudin, joka tunnetaan vieroituksen jälkeisenä monisysteemisenä kuihtumisoireyhtymänä (PMWS), toteamisessa. Tässä raportissa kehitettiin bakteeri-ilmentymisjärjestelmä PCV 2:n täyspitkän kapsidiproteiinin (Cap) ilmentämiseksi ja puhdistamiseksi koodonioptimoidusta cap-geenistä. Capin lukukehyksen 5 päässä sijaitsevien harvinaisten arginiinikodonien korvaamisen E. coli -geenille optimaalisilla koodoneilla havaittiin poistavan viruksen proteiinin heikon ilmentymisen prokaryoottisessa järjestelmässä. Cap-proteiini puhdistettiin yli 95-prosenttiseen homogeenisuuteen käyttämällä yhtä kationinvaihtokromatografiaa, jolloin saanto oli 10 mg litraa bakteeriviljelmää kohti. Huolimatta siitä, että E. coli -bakteerin tuottama Cap-proteiini ei päässyt kasaantumaan viruksen kaltaisiksi hiukkasiksi (VLP), hiirten immunisointi rekombinantti-Capilla tuotti vasta-aineita, joilla oli sama spesifisyys kuin natiiveja PCV 2 -virioneja vastaan kasvatetuilla vasta-aineilla. Lisäksi puhdistetun Cap-proteiinin antigeenisiä ominaisuuksia käytettiin alayksikköön perustuvassa epäsuorassa ELISA-testissä PCV 2 -spesifisten vasta-aineiden tasojen seuraamiseksi porsaissa, jotka olivat peräisin PCV 2 -infektiota sairastavasta karjasta. Nämä tulokset avaavat tietä PCV 2:n kapsidiproteiinin rekombinanttiproteiinin suoralle laajamittaiselle tuotannolle ja sen käytölle diagnostisena antigeeninä tai PCV 2:n alayksikkörokotteena.

**Tulos**

Sian sirkovirus 2:n täyspitkän kapsidiproteiinin heterologinen ilmentäminen Escherichia coli -bakteerissa ja sen mahdollinen käyttö vasta-aineiden havaitsemisessa.

**Esimerkki 1.4283**

Tarttuva keuhkoputkentulehdus (IBV) on siipikarjateollisuuden erittäin tarttuva hengitystiesairaus, jolla on huomattava taloudellinen merkitys. IBV:n esiintyvyyttä viiriäisalalla Malesiassa ei ole dokumentoitu hyvin, joten sen todellinen merkitys taudin epidemiologiassa on suhteellisen tuntematon. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää japanilaisen viiriäisen, joka on yksi kaupallisen siipikarjateollisuuden lajeista, alttius IBV:lle. Lisäksi se antaa myös mahdollisen vaikutuksen viiriäisten yleiseen terveydenhoitoon viiriäisalalla, vaikka viiriäisten on todettu olevan vastustuskykyisiä siipikarjaa vaivaaville taudeille. Tietojemme mukaan kyseessä on lisäksi ensimmäinen kokeellinen tutkimus IBV:n inokulaatiosta viiriäisissä. Tässä kokeellisessa tutkimuksessa 20 viiriäistä jaettiin neljään ryhmään (n 5 5 ryhmissä A, B ja C, n 5 5 vertailuryhmässä). Ryhmien A, B ja C viiriäiset infektoitiin silmänsisäistä ja nenänsisäistä kautta 0,2 ml:lla 10 ! 5 EID 50 -virusta. Kliinisiä oireita, bruttomuutoksia, viruksen positiivista havaitsemista ja henkitorven histopatologista pisteytystä käytettiin näiden japanilaisviiriäisten herkkyyden arvioimiseksi. Tulokset osoittivat lievää höyhenpeitteisyyttä ja vetistä ulostetta näissä rokotetuissa linnuissa. Henkitorvessa, keuhkoissa ja munuaisissa tehtiin yksivaiheinen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio viruksen osoittamiseksi. Virusta löydettiin henkitorvi- ja keuhkonäytteistä, mutta sitä ei löytynyt kaikista munuaisnäytteistä. Vain kolmessa viiriäisessä todettiin karkeat vauriot. Henkitorven vaurioiden määrässä oli merkittävä ero 0,009 6 0,845 (P , 0,05) eri hoitoryhmissä. Yhteenvetona voidaan todeta, että japanilaiset viiriäiset saattavat olla alttiita IBV:lle.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (Gammacoronavirus) molekyyli- ja patogeenisuus japanilaisessa viiriäisessä (Coturnix japonica).

**Esimerkki 1.4284**

Taustaa: H7N9-virus aiheuttaa vakavia sairauksia, kuten keuhkokuumetta ja akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, joihin liittyy suuri kuolleisuus. Tutkimme, mikä yhteys on vastaanottohetkellä saatujen radiologisten alkututkimusominaisuuksien ja kliinisten tulosten välillä potilailla, joilla on lintuinfluenssa H7N9:n aiheuttama keuhkokuume. Menetelmät: Demografisia tietoja, liitännäissairauksia, kliinisiä löydöksiä, radiologista ulkonäköä ja sairastuneen keuhkoparenkyymin pistemääriä verrattiin eloonjääneiden ryhmän (n = 15) ja kuolleiden ryhmän (n = 7) välillä. Kaksi radiologista pistemäärää laskettiin, toinen käyttäen rintakehän röntgenkuvausta ja toinen käyttäen tietokonetomografiaa. Eloonjääneiden ryhmän 12 potilaasta analysoitiin kotiutumisen yhteydessä tehdyt seurantatutkimukset. Tulokset: Kaikille kuolleisuusryhmän potilaille kehittyi akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä ja he tarvitsivat mekaanista ventilaatiota, kun taas eloonjäämisryhmässä 33 %:lle (5/15) kehittyi akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (P,0,05) ja 27 %:lle (4/15) tarvittiin mekaanista ventilaatiota (P,0,05). Kuolleisuusryhmän keskimääräiset röntgen- ja CT-pisteet olivat 50 % korkeammat kuin eloonjäämisryhmän (P,0,05). ROC-analyysi osoitti, että röntgenkuvauspistemäärän pinta-ala oli 0,738, kun optimaalinen raja-arvo oli 19 pistettä kuolleisuuden ennustamiseksi, herkkyys oli 71 % ja spesifisyys 67 %, ja CT-pistemäärän pinta-ala oli 0,833, kun optimaalinen raja-arvo oli 21 pistettä kuolleisuuden ennustamiseksi, herkkyys oli 86 % ja spesifisyys 73 %. Vaurioituneen keuhkoparenkyymin keskimääräinen CT-pistemäärä kotiutettaessa oli 30 prosenttia pienempi kuin alkuperäisessä CT-tutkimuksessa (P,0,05). Päätelmät: Korkea alkuradiologinen pistemäärä on yhteydessä kuolleisuuteen potilailla, joilla on lintuinfluenssa H7N9-keuhkokuume.

**Tulos**

Radiologisten löydösten yhteys kuolleisuuteen potilailla, joilla on lintuinfluenssa H7N9 -keuhkokuume.

**Esimerkki 1.4285**

Japanin enkefaliittivirus (JEV), joka on yksi epidemiallisen enkefaliitin aiheuttajista, kuuluu Flaviviridae-heimoon. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että solun DEAD-box RNA-heliksaasi DDX5:llä on tärkeä rooli JEV:n replikaatiossa. DDX5:n tyrmäys pystyi vähentämään JEV:n replikaatiota, ja helikaasiaktiivisuutta vailla olevien DDX5-mutaatioiden yliekspressio vähensi myös JEV:n replikaatiota, mikä viittaa siihen, että helikaasiaktiivisuus on välttämätöntä JEV:n replikaatiolle. DDX5:n knockdown ei vaikuttanut viruksen kokoamiseen ja vapautumiseen. GST-pulldown- ja koimmunoprecipitaatiokokeet osoittivat, että DDX5 voi olla vuorovaikutuksessa JEV:n ydinproteiinin, ei-rakenteellisen proteiinin 3 (NS3) ja 5 (NS5-MTase- ja NS5-RdRp-domeenit) kanssa. Samalla vahvistimme myös, että DDX5 on vuorovaikutuksessa näiden virusproteiinien kanssa JEV-infektion aikana. Konfokaalimikroskopia-analyysi osoitti, että endogeeninen DDX5 rekrytoituu sytoplasmaan ja kolokalisoituu näiden virusproteiinien ja viruksen RNA:n kanssa. RNA-pulldown-koe osoitti, että DDX5 sitoutuu vain JEV:n 3 0 untranslated region (UTR) -alueeseen. Lopuksi vahvistimme DDX5:n roolin JEV:n RNA:n replikaatiossa käyttämällä JEV-replikonijärjestelmää. Yhteenvetona voidaan todeta, että tunnistimme DDX5:n JEV:n replikaation positiiviseksi säätelijäksi.

**Tulos**

DEAD-box RNA-heliksaasi DDX5 toimii positiivisena säätelijänä Japanin enkefaliittiviruksen replikaatiossa sitoutumalla viruksen 3 0 UTR:ään.

**Esimerkki 1.4286**

Lycoriini estää voimakkaasti flaviviruksia soluviljelmissä. Lykoriini vähensi 1,2-μM:n pitoisuudessa Länsi-Niilin (WNV), dengueviruksen ja keltakuumeen virustittereitä 10 2 - 10 4 -kertaisesti. Yhdiste ei kuitenkaan estänyt alfavirusta (Western equine encephalitis virus) eikä rabdovirusta (vesicular stomatitis virus), mikä viittaa selektiiviseen viruslääkkeen spektriin. Yhdiste vaikuttaa antiviraalisesti pääasiassa tukahduttamalla viruksen RNA:n replikaatiota. Val→Met-substituutio viruksen 2K-peptidin 9. aminohappoasemassa (joka ulottuu endoplasmisen retikulumin kalvoon NS4A- ja NS4B-proteiinien välille) antaa WNV:lle resistenssin lykoriinille tehostamalla viruksen RNA:n replikaatiota. Alkuperäinen kemiallinen synteesi osoitti, että lykoriinin kahden hydroksyyliryhmän muutokset voivat lisätä yhdisteen tehoa ja vähentää sen sytotoksisuutta. Kaiken kaikkiaan tulokset ovat vakiinnuttaneet lykoriinin flaviviruksen estäjäksi viruslääkkeiden kehittämistä varten. Lykoriiniresistenssitulokset osoittavat 2K-peptidin suoran roolin flavivirusten RNA-synteesissä.

**Tulos**

Yhden aminohapon substituutio Länsi-Niilin viruksen 2K-peptidissä NS4A:n ja NS4B:n välillä antaa resistenssin flaviviruksen estäjälle lykoriinille HHS Public Access

**Esimerkki 1.4287**

Glykyrreettihappopolyglykosidit syntetisoitiin yhdessä potissa syklisen sulfiitin (4) kationisen rengasavauskondensaatiopolymerisaation avulla, jonka glykyrreettihappo aglykonina aloitti. Sulfiitti 4 toimi käytännöllisenä monomeerinä (1 ? 2)-linkitettyjen polysakkaridirunkojen valmistuksessa. Sulfiitin 4 kemiallista stabiilisuutta arvioitiin vertaamalla termodynaamisia parametreja perinteisen epoksidin (2) parametreihin. 4:n varttamisreaktio glykyrretiinihaposta (5) suoritettiin TfOH:n ja MS 3A:n läsnäollessa CH 2 Cl 2:ssa huoneenlämmössä. Polymeroitumisaste oli kohtalaisesti hallittavissa muuttamalla initiaattorin syöttösuhdetta.

**Tulos**

Glykyrreettihappopolyglykosidien one-pot-synteesi, joka perustuu syklisen sulfiitin avulla tapahtuvaan grafting-from-menetelmään

**Esimerkki 1.4288**

Tartuntatautien leviämistä mallinnettaessa monimutkainen verkosto, jonka kautta tauti leviää, esitetään usein yksinkertaistetun paikkatiedon avulla. Tässä simuloimme epidemian leviämistä erilaisten kontaktiverkostojen kautta ja sovitamme paikkatietopohjaisia malleja Bayesin kehykseen Markovin ketjujen Monte Carlo -menetelmiä käyttäen. Nämä spatiaaliset mallit ovat yksilötason malleja, jotka ottavat huomioon tartuntatautien spatio-temporaalisen dynamiikan. Tässä keskitytään valitsemaan alueellinen malli, joka ennustaa parhaiten todelliset tartuntatodennäköisyydet, sekä määrittämään, missä olosuhteissa tällaiset alueelliset mallit epäonnistuvat. Paikkatietomallit ennustavat tartunnan todennäköisyyden yleensä kohtuullisen hyvin, kun tauti leviää kontaktiverkostojen kautta, joissa kontaktit ovat vain tietyn etäisyyden päässä toisistaan. Jos kontakteja on pitkien etäisyyksien päässä, spatiaaliset mallit toimivat yleensä huonommin kuin verkkomalli. Kruunu

**Tulos**

Verkkopohjaisten yksilötason tartuntatautimallien alueelliset approksimoinnit

**Esimerkki 1.4289**

Mustakuoriaisvirus (BBV) on isometrinen hyönteisvirus, jonka genomi koostuu kahdesta lähetti-aktiivisesta RNA-molekyylistä, jotka on kapseloitu yhteen virioniin. BBV:n RNA1:n nukleotidisekvenssi (3105 emästä) on määritetty, ja se yhdessä BBV:n RNA2:n sekvenssin (1399 emästä) kanssa muodostaa BBV:n genomin täydellisen primaarirakenteen. RNA1-sekvenssi sisältää 38 nukleotidin pituisen 5' ei-koodaavan alueen, koodaavan alueen proteiinille, jonka ennustettu molekyylipaino on 101 873 (proteiini A, joka osallistuu viruksen RNA-synteesiin), ja 3' proksimaalisen alueen, joka koodaa RNA3:aa (389 emästä), joka on subgenominen lähetti- RNA, jota valmistetaan infektoituneissa soluissa mutta jota ei ole kapsidoitu virioihin. RNA3-sekvenssi alkaa 16 emäksen päässä proteiini A:n koodaavalta alueelta ja sisältää kaksi päällekkäistä avointa lukukehystä proteiineille, joiden molekyylipaino on 10 760 ja 11 633. Toisen niistä uskotaan olevan proteiini B, jota valmistetaan BBV-infektoituneissa soluissa. RNA1:n ja RNAB:n sekvenssien välillä on rajallinen homologia. On tunnistettu sekvenssialueita, jotka tarjoavat energeettisesti suotuisan sidoksen RNA2:n ja RNA1:n välille mahdollisesti helpottamaan niiden yhteistä kapsidoitumista ja RNA2:n ja negatiivisen säikeen RNA1:n välille mahdollisesti säätelemään RNA3:n tuotantoa.

**Tulos**

Mustakuoriaisviruksen genomin rakenne ja sen toiminnalliset vaikutukset

**Esimerkki 1.4290**

Tavoite: Tavoitteena oli tutkia vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (sArs) kliinisiä ja epidemiologisia sääntöjä ja havaita sArs-koronaviruksen (sArs-coV) IgG-vasta-aineiden määrät ja tasot useiden alueiden potilailla ja väestössä. Menetelmät: Epäsuoraa immunofluoresenssimääritystä (IFA) ja kahden antigeenin sandwich-entsyymi-immunosorbenttimääritystä (ELIsA) käytettiin sArs-koronavirusspesifisten IgG-vasta-aineiden havaitsemiseksi seerumissa 1700:lta henkilöltä, joista 1453 oli Hongkongin, Marcon, Guangzhoun ja Pekingin väestöstä ja 257 SARS-potilaista Guangzhoun ja Pekingin väestöstä. SARS-potilaiden seerumin vasta-aineiden dynamiikkaa tarkkailtiin 3-360 päivän kuluttua oireiden alkamisesta. Tulokset: 90 prosentissa 257 potilaan seeruminäytteistä 20 päivän kuluttua taudin puhkeamisesta todettiin positiivinen SARS-CoV IgG joko ELISA- tai IFA-menetelmällä. 257 SARS-potilaan vasta-ainetitterit kasvoivat tasaisesti 4-6 kuukauden kuluessa SARSin puhkeamisesta. Useimmissa tapauksissa vasta-ainetitterit saavuttivat huippunsa 6. kuukauden aikana. Sen jälkeen vasta-ainetitterit laskivat nopeasti joissakin tapauksissa. Kaikki näytteet olivat kuitenkin edelleen positiivisia SARS-CoV IgG:n suhteen 48. kuukaudessa. Johtopäätökset: Tämä tutkimus viittaa siihen, että sArs-epidemian aikana on olemassa vain vähän ilmeettömiä infektiopotilaita. seerumin IgG-vasta-aineilla on diagnostista arvoa SARSin osalta taudin myöhäiskehityksessä ja vasta-aineiden esiintyessä yli 48 kuukauden ajan. (Int J Biomed Sci 2005; 1: 72-75.)

**Tulos**

SARS-CoV IgG-vasta-aineita koskeva seroepidemiologinen tutkimus useiden eri alueiden eri väestöryhmien keskuudessa.

**Esimerkki 1.4291**

Staphylococcus aureus on yleinen infektioiden aiheuttaja ihmisillä. Virulenttien, antibiooteille vastustuskykyisten S. aureus -kantojen ilmaantuminen on merkittävä kansanterveydellinen huolenaihe. Useimmat S. aureuksen virulenssi- ja resistenssitekijät ovat liikkuvien geneettisten elementtien koodaamia, ja bakteriofagien välityksellä tapahtuva siirtyminen on tärkein horisontaalisen geeninsiirron mekanismi. Pohjalevy on bakteriofagin hännän kärjessä oleva erikoistunut rakenne, jolla on keskeinen rooli isännän tunnistamisessa, soluseinän tunkeutumisessa ja DNA:n poistumisessa. Olemme käyttäneet korkearesoluutioista kryoelektronimikroskopiaa S. aureus -bakteriofagi 80α:n baseplaten rakenteen määrittämiseen 3,75 Å:n resoluutiolla, minkä ansiosta useimmista tärkeimmistä hännän ja baseplaten proteiineista, mukaan lukien kahdesta häntäkuidusta, reseptoria sitovasta proteiinista ja osasta nauhamittaproteiinia, on voitu rakentaa atomimallit. Rakenteemme tarjoaa rakenteellisen perustan, jonka avulla voidaan ymmärtää isännän tunnistamista, soluseinän tunkeutumista ja DNA:n irtoamista grampositiivisia bakteereja infektoivissa viruksissa. Vertailu muihin faageihin osoittaa baseplate-proteiinien modulaarisen rakenteen sekä stafylokokkien ja muiden patogeenien evoluution aikana tapahtuvat sopeutumiset isäntään. Useimmille antibiooteille vastustuskykyisten Staphylococcus aureus -bakteerikantojen ilmaantumisesta on tullut suuri kansanterveydellinen huolenaihe. S. aureuksen virulenssi- ja resistenssideterminantit kulkevat tavallisesti liikkuvissa geneettisissä elementeissä (MGE). Bakteriofagien suorittama transduktio on tärkein keino, jonka avulla MGE:t leviävät horisontaalisesti bakteeripopulaatiossa, ja siksi se on olennainen tekijä S. aureuksen ja muiden patogeenien patogeenisuuden kehittymiselle. Pohjalevy on monimutkainen rakenne bakteriofagin hännän kärjessä, jolla on useita tehtäviä, kuten isännän tunnistaminen ja sitoutuminen, soluseinän läpäisy ja faagin DNA:n poistuminen. Olemme määritelleet baseplaten rakenteen bakteriofaagista 80α, joka edustaa faageja, jotka osallistuvat isännän patogeenisyyteen ja MGE:iden mobilisointiin S. aureuksessa. Rakenteemme tarjoaa perustan grampositiivisia isäntiä infektoivien faagien isännän tunnistamisen ja infektion ymmärtämiselle, ja PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

Staphylococcus aureus -bakteriofagin isäntäsolun tunnistus- ja tunkeutumiskoneiston rakenne.

**Esimerkki 1.4292**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on taloudellisesti erittäin merkittävä taudinaiheuttaja, joka vaikuttaa sikatalouteen maailmanlaajuisesti. Siitä lähtien, kun sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymän (PRRS) taudinpurkauksesta raportoitiin ensimmäisen kerran, on tehty valtavia ponnisteluja taudin torjumiseksi, mukaan lukien erilaiset kansalliset politiikat ja suunnitelmat, joihin sisältyy useiden modifioitujen elävien virusrokotteiden käyttö. PRRSV on kuitenkin edelleen merkittävä uhka sikataloudelle, ja PRRSV:n evoluution tuloksena syntyy jatkuvasti uusia variantteja. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että pandemisten PRRSV-kantojen geneettinen monimuotoisuus on valtava ja että kaupalliset rokotteet voivat antaa vain osittaisen suojan näitä kantoja vastaan. Siksi tehokkaat PRRSV-lääkkeet voivat olla sopivampia ja luotettavampia PRRSV:n torjuntaan. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että isobavakalkonilla (IBC), joka eristettiin ensimmäisen kerran Psoralea corylifoliasta, oli voimakas PRRSV:n vastainen aktiivisuus in vitro. Vaikka IBC:n monista biologisista vaikutuksista on raportoitu, tämä on ensimmäinen raportti, jossa kuvataan IBC:n viruslääkkeellistä aktiivisuutta. Lisäksi osoitimme järjestelmällisen tutkimuksen jälkeen, että IBC estää PRRSV:n replikaatiota PRRSV-infektion post-entry-vaiheessa. Näin ollen IBC voi olla ehdokas arvioitavaksi terapeuttiseksi aineeksi sikojen PRRSV-infektiota vastaan in vivo.

**Tulos**

Isobavakalkoni estää sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen elinkaaren jälkeisiä vaiheita.

**Esimerkki 1.4293**

Tässä tutkimuksessa dokumentoimme tapauksen fenobarbitaalin aiheuttamasta kouristuslääkkeen yliherkkyysoireyhtymästä (AHS), jota on raportoitu harvoin eläinlääketieteessä. Kaksivuotiaalla, 5,4 kg painavalla, kastroidulla Venäjänsinisellä uroskissalla todettiin idiopaattinen epilepsia, ja sille aloitettiin fenobarbitaalihoito. Kahdeksan päivää fenobarbitaalihoidon aloittamisen jälkeen kissalla ilmeni takypnea ja hypertermiaa. Verenkuva ja seerumin biokemia olivat kunnossa. Potilaan seerumin amyloidi A:n (SAA) pitoisuus oli kuitenkin korkea. Vatsan ultraäänitutkimuksessa todettiin vatsan imusolmukkeiden yleistynyt laajeneminen ja pernan moninkertaiset hypoeknoottiset kyhmyt, jotka sopivat reaktiiviseen lymfadenopatiaan. Kissalla todettiin AHS, ja fenobarbitaali lopetettiin. Kymmenen päivän kuluttua lopettamisesta potilaan SAA oli normaali, ja kliiniset oireet hävisivät.

**Tulos**

Fenobarbitaalin aiheuttama kouristuslääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä kissalla.

**Esimerkki 1.4294**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on zoonoosivirus, joka aiheuttaa ihmisille vakavia ja usein kuolemaan johtavia hengitystiesairauksia. Pyrkimykset kehittää vasta-ainepohjaisia hoitoja ovat keskittyneet neutraloiviin vasta-aineisiin, jotka kohdistuvat viruksen piikkiproteiinin reseptoria sitovaan domeeniin ja estävät siten reseptorin sitoutumisen. Tässä tutkimuksessa kehitimme joukon ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita, jotka kohdistuvat MERS-CoV:n piikkiproteiinin toiminnallisesti erilaisiin alueisiin. Nämä vasta-aineet kuuluvat kuuteen eri epitooppiryhmään, ja ne häiritsevät MERS-CoV-piikkiproteiinin kolmea kriittistä sisäänpääsytoimintoa: sialiinihapon sitoutumista, reseptorin sitoutumista ja kalvofuusiota. Passiivinen immunisointi sekä voimakkaasti että heikosti neutraloivilla vasta-aineilla suojasi hiiriä tappavalta MERS-CoV-haasteelta. Yhdessä nämä vasta-aineet tarjoavat uusia tapoja saada ihmisillä humoraalinen suoja kehittyvää MERS-CoV:tä vastaan kohdistamalla ne erilaisiin piikkiproteiinin epitooppeihin ja toimintoihin.

**Tulos**

Kohti ratkaisua MERS-tautiin: suojaavat ihmisen monoklonaaliset vasta-aineet, jotka kohdistuvat MERS-koronaviruksen piikkiglykoproteiinin eri alueisiin ja toimintoihin.

**Esimerkki 1.4295**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) aiheuttaa vakavan keuhkoinfektion, johon kuolevuus on ∼35 %. MERS-CoV:n piikkiglykoproteiini (S) on rokotteiden ja terapeuttisten lääkkeiden keskeinen kohde, koska S välittää viruksen pääsyä isäntäsoluihin ja kalvofuusiota niihin. Tässä tutkimuksessa tuotettiin neljä erilaista S-alayksikön proteiinia, reseptoria sitova domeeni (RBD; 358-606 aa), S1 (1-751 aa), S2 (752-1296 aa) ja SΔTM (1-1296 aa), bakulovirusjärjestelmällä ja immunisoitiin hiirillä neutralisoivien vasta-aineiden kehittämiseksi. Kehitimme 77 hybridoomaa ja valitsimme viisi neutraloivaa mAb:tä immunisoimalla SΔTM:llä MERS-CoV EMC/2012 -kannan S-pseudotyyppistä lentivirusta vastaan. Kaikki viisi monoklonaalista vasta-ainetta (mAb) eivät kuitenkaan neutralisoineet pseudotyyppistä V534A-mutaatiota. Lisäksi yksi mAb RBD-14F8 ei osoittanut neutraloivaa aktiivisuutta pseudoviruksia vastaan, joissa aminohappo oli korvattu L506 F:llä tai D509 G:llä (England1-kanta, EMC/2012 L506 F ja EMC/2012 D509 G), ja RBD-43E4 mAb ei pystynyt neutraloimaan pseudotyyppistä I529 T -mutaatiota. Tämä viittaa siihen, että S:n jäännösten 506-509, 529 ja 534 mutaatio on kriittinen MERS-CoV:n neutralisaatiopakotevarianttien syntymiselle. Mielenkiintoista on, että kaikilla viidellä neutraloivalla mAb:llä on sitoutumisaffiniteetti RBD:hen, vaikka useimmilla RBD:n tuottamilla mAb:llä ei ollut neutraloivaa aktiivisuutta. Lisäksi RBD-14F8:n ja RBD-43E4:n kimeeriset vasta-aineet, joissa on ihmisen Fc- ja kevytketju, osoittivat neutraloivaa vaikutusta villiä MERS-CoV KOR/KNIH/002 -tyyppiä vastaan, samoin kuin alkuperäiset hiiren mAb:t. Näin ollen mAb:itämme voidaan käyttää MERS-CoV:n spesifisten mutaatioiden tunnistamiseen.

**Tulos**

Uusien monoklonaalisten vasta-aineiden karakterisointi MERS-koronaviruksen piikkiproteiinia vastaan.

**Esimerkki 1.4296**

Alhaiset kustannukset, suuri läpimeno, helppo kvantifiointi ja monipuoliset kuvaukset ovat tehneet DNA-mikrosirujen tuottamista geeniekspressioprofiileista optimaalisen lähestymistavan isännän transkriptiovasteiden (HTR) kuvaamiseen. Pyrkimykset luonnehtia HTR:ien maisemaa erilaisille patogeeneille ovat kuitenkin kaukana kattavasta näkymästä. Tässä kehitimme HTR-kytkentäkartan, joka perustuu HTR:ien pareittaisten samankaltaisuuksien systemaattiseen arviointiin 50 kliinisesti tärkeän ihmisen patogeenin kanssa käyttäen 1353 geeniekspressioprofiilia, jotka on tuotettu >60 ihmisen solusta/kudoksesta. Nämä 50 patogeeniä jaettiin edelleen kahdeksaan vankkaan "HTR-yhteisöön" (eli ryhmiin, joilla oli enemmän konsensuksen sisäisiä HTR-yhteneväisyyksiä). Nämä yhteisöt osoittivat rikastumista tiettyjen infektio-ominaisuuksien ja erilaisten geeniekspressiomallien osalta. Käyttämällä HTR:ien kyselysignatyyrejä ulkoisiin patogeeneihin osoitimme neljä erilaista HTR-yhdistystapaa eri patogeenityyppien/luokan välillä ja validoimme HTR-yhteisöjakojen luotettavuuden patogeenien erottelemiseksi ja luokittelemiseksi isäntäkeskeisestä näkökulmasta. Nämä havainnot tarjoavat ensimmäisen sukupolven HTR-kytkentäkartan 50 erilaisesta patogeenistä ja osoittavat, että annotoitua HTR-yhteisöä voidaan käyttää toiminnallisten assosiaatioiden havaitsemiseen tarttuvien patogeenien välillä.

**Tulos**

Infektiokuvioiden päättely isännän transkriptiovasteiden liitettävyyskartan perusteella

**Esimerkki 1.4297**

Taustaa: A(H1N1)-influenssapandemian ilmaantui huhtikuussa 2009 ja levisi maailmanlaajuisesti. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuvata sairaalakuolleisuuden riippumattomia riskitekijöitä ja kortikosteroidien hoitovaikutusta vuoden 2009 influenssa A(H1N1)-infektiota sairastavien potilaiden keskuudessa. Menetelmät: Saimme taannehtivasti kliiniset tiedot 155 aikuispotilaasta, joilla oli vahvistettu vuoden 2009 influenssa A(H1N1)-infektio 23 sairaalassa Pekingissä, Kiinassa 1. lokakuuta - 23. joulukuuta 2009. Sairaalakuolleisuuden riskitekijät tunnistettiin monimuuttujaisella logistisella regressioanalyysillä. Tulokset: 155 potilaasta 90 (58,1 %) oli miehiä, ja keski-ikä oli 43,0 ± 18,6 vuotta. 81 potilaalla (52,3 %) oli liitännäissairauksia. Yleisimpiä elimellisiä toimintahäiriöitä olivat akuutti hengitysvajaus, muuttunut mielentila, septinen sokki ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Oseltamiviiri aloitettiin 125 potilaalla (80,6 %), ja vain 16 potilasta sai viruslääkehoitoa 48 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta. Viidellekymmenellekahdelle potilaalle (33,5 %) annettiin systeemistä kortikosteroidihoitoa, jonka keskimääräinen vuorokausiannos oli 80 mg. Kaksikymmentäseitsemän potilasta (17,4 %) kuoli sairaalassaoloaikana. Diabetes [odds ratio (OR) 8,830, 95 %:n luottamusväli [CI] 2,041-38,201, p = 0,004) ja laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus (OR 1,240, 95 %:n CI 1,025-1,500, p = 0,027) olivat sairaalakuoleman riippumattomia riskitekijöitä, samoin kuin septinen sokki ja muuttunut psyykkinen tila. Kortikosteroidien käyttöön liittyi suuntaus korkeampaan sairaalakuolleisuuteen (OR 3,668, 95 % CI 0,987-13,640, p = 0,052). Päätelmät: Vuoden 2009 H1N1-influenssaa sairastavien sairaalapotilaiden hoitotulokset olivat suhteellisen huonot. Riskitekijät sairaalahoitoaikana voivat auttaa lääkäreitä tunnistamaan suuren riskin potilaat. Lisäksi kortikosteroidien käyttöä ei pitäisi pitää rutiininomaisena farmakologisena hoitona.

**Tulos**

Vuoden 2009 A(H1N1)-influenssaa sairastavat aikuispotilaat sairaalahoidossa Pekingissä, Kiinassa: sairaalakuolleisuuden riskitekijät.

**Esimerkki 1.4298**

Paramyxovirukset koostuvat suuresta määrästä erilaisia viruksia, jotka osittain aiheuttavat vakavia tauteja tartunnan saaneissa isännissä. Kissan morbilliviruksen uusi genotyyppi, joka on alustavasti nimetty kissan morbilliviruksen genotyypiksi 2 (FeMV-GT2), eristettiin virtsatiesairauksia sairastavien kissojen virtsasta. Koko genomin sekvensointi osoitti noin 78 prosentin nukleotidihomologian tunnettujen kissojen morbillivirusten kanssa. Virus eristettiin kissojen ja apinoiden pysyvistä solulinjoista. FeMV-GT2:n solutrooppisuuden tutkimiseksi käytettiin munuaisten, virtsarakon ja keuhkojen primaarisia epiteelisoluja, perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC) sekä organotyyppisiä aivoleikeviljelmiä infektiokokeisiin. Osoitamme, että FeMV-GT2 pystyy infektoimaan munuaisten ja keuhkojen epiteelisoluja, aivojen ja pikkuaivojen primaarisoluja sekä veren immuunisoluja, erityisesti CD4+ T-soluja, CD20+ B-soluja ja monosyyttejä. Viruksen eristämiseen käytetyt kissat erittivät FeMV-GT2:ta jatkuvasti useiden kuukausien ajan huolimatta neutraloivien vasta-aineiden esiintymisestä veressä. Tuloksemme osoittavat, että on tarpeen lisätä tietoisuutta tästä viruksesta, kun kissoilla esiintyy edellä mainittujen elinten kliinisiä oireita, joita ei voida selittää muilla syillä.

**Tulos**

Kissan morbilliviruksen uusi genotyyppi infektoi keuhkojen, munuaisten, aivojen ja perifeerisen veren primaarisoluja.

**Esimerkki 1.4299**

Hiljattain tunnistetut laajasti neutraloivat vasta-aineet (bnAbs) ovat erittäin potentiaalisia kliinisissä toimenpiteissä HIV-1-infektiota vastaan. Resistentit kannat voivat kuitenkin aiheuttaa huomattavia haasteita. Tässä raportoidaan sellaisten HIV-1-kantojen tunnistamisesta ja karakterisoinnista, joilla on laaja ja voimakas resistenssi useita bnAbseja vastaan, erityisesti CD4-sitoutumiskohtaa vastaan (CD4bs). Site-directed mutagenesis paljasti, että useat keskeiset epitooppimutaatiot helpottavat resistenssiä ja sijaitsevat HIV-1 gp120:n sisäisessä domeenissa, silmukassa D ja β23/silmukassa V5/β24. Resistenssi korreloi suurelta osin vasta-aineiden sitoutumisaffiniteetin kanssa solun pinnalla ilmentyviin kuoritrimeereihin. Tuloksemme osoittavat näin ollen, että on olemassa laajalti resistenttejä HIV-1-kantoja CD4bs-neutraloivia vasta-aineita vastaan. CD4bs-bnAbteihin perustuvien hoitostrategioiden on voitettava tällainen resistenssi, jotta saavutettaisiin optimaaliset kliiniset tulokset. Hiljattain tunnistetut laajasti neutraloivat vasta-aineet (bnAbs) ovat erittäin potentiaalisia kliinisissä toimenpiteissä HIV-1-infektiota vastaan. Tähän mennessä eristetyistä bnAbseista CD4bs:ään kohdistuvat bnAbseja on eniten ja niitä on tutkittu perusteellisesti, koska ne häiritsevät ratkaisevaa vaihetta, jossa virus vuorovaikuttaa solureseptorimolekyylin CD4 kanssa. Huolimatta näiden CD4bs-bnAbien ylivoimaisesta tehosta ja laajasta valikoimasta kukin niistä ei pysty neutraloimaan pientä mutta merkittävää osaa pseudotyyppisistä viruspaneeleista. Tässä raportoimme sellaisten HIV-1-kantojen paneelin tunnistamisesta ja karakterisoinnista, joilla on laaja ja voimakas resistenssi suurta määrää bnAbseja, erityisesti CD4bs:iin kohdistuvia bnAbseja, vastaan. Resistenssi johtuu suurelta osin mutatoituneista jäännöksistä epitoopeissa tai steriilisestä esteestä, jonka aiheuttaa mutatoituneiden jäännösten tilaa vievä sivuketju- tai glykaanisuoja, ja se korreloi suurelta osin vasta-aineen vähentyneen sitoutumisaviditeetin kanssa PLOS Pathogens | https://doi.surface transfektoitujen solujen kvaternaariseen trimeeriseen kuoriproteiiniin. CD4bs bnAb-antigeeneihin perustuvien hoitostrategioiden on siksi voitettava tällainen resistenssi, jotta saavutettaisiin optimaaliset kliiniset tulokset. Viimeaikaiset tieteelliset saavutukset ovat tunnistaneet kasvavan määrän laajasti neutraloivia vasta-aineita (bnAbs) ihmisen immuunikatoviruksen tyypin I (HIV-1) vasta-aineita, jotka ovat lupaavia ehdokkaita HIV-1:n ehkäisyyn ja hoitoon [1] [2] [3] [4] [5] . Aikaisemmissa tutkimuksissa eristettyihin bnAbseihin verrattuna nämä bnAbsit osoittivat laajempaa ja voimakkaampaa aktiivisuutta globaaleja HIV-1-paneeleita vastaan, ja ne osoittivat vaikuttavia turvallisuus- ja tehokkuusprofiileja terapeuttisia sovelluksia varten useissa eläinmalleissa ja ihmisillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa [1, [6] [7] [8] [9] [10] [11] . Nämä tulokset tarjoavat myös mahdollisuuden räätälöidä näitä vasta-aineita ja maksimoida niiden ennaltaehkäisy- ja hoitopotentiaali. Yleisesti ottaen nämä bnAb:t tunnistavat HIV-1:n kuoriglykoproteiinin gp160 (gp120 ja gp41) kuusi tärkeintä "haavoittuvaa kohtaa", jotka ovat (1) CD4:n sitoutumiskohta (CD4bs), (2) V1V2-kärki, (3) V3-glykaani, (4) fuusiopeptidi (FP), (5) alayksikön rajapinta ja (6) gp41:n kalvon proksimaalinen ulkoinen alue (MPER)[1-5]. Nämä bnAb:t neutraloivat HIV-1:n estämällä viruksen pääsyn kohdesoluihin, vaikka todennäköisesti on muitakin efektoritoimintoja, erityisesti in vivo -infektion ja kliinisen käytön yhteydessä[1, 12-16]. Tähän mennessä eristetyistä bnAbseista CD4b:hen kohdistuvat bnAbsit ovat yleisimpiä ja perusteellisesti tutkittuja, koska ne häiritsevät ensimmäistä ja ratkaisevaa vaihetta viruksen vuorovaikutuksessa solureseptorin CD4 kanssa [3, 4, 17, 18]. Tässä vaiheessa trimeerinen kuoriglykoproteiini, joka koostuu gp120:stä ja gp41:stä, sitoutuu kohdesoluun CD4-reseptorin välityksellä, jossa on joko CCR5 tai CXCR4 yhteisreseptorina [19] [20] [21] . Tämä käynnistää konformaatiomuutosten kaskadin, joka sulauttaa viruksen kuoren kohdekalvoon ja vapauttaa viruksen genomin soluun [22, 23] .CD4bs bnAbseja on tähän mennessä eristetty yli kaksi tusinaa. Tämä määrä todennäköisesti kasvaa, kun vasta-aineiden eristämiseen käytetään entistä spesifisempiä ja tehokkaampia tekniikoita. esimerkiksi prototyyppi VRC01 ja sen läheinen sukulainen VRC03, jotka neutraloivat tehokkaasti erilaisia pseudotyyppisiä viruksia, eristettiin Clade-B-infektoituneesta yksilöstä [24] [25] [26] . Viime aikoina eristetyt CD4bs-bnAbsorbiinit, kuten 3BNC117, N6, N49P7, 3BNC60, VRC-PG04, VRC-PG20, NIH45-46, VRC-CH31, 12A12, CH103, 8ANC131, VRC13 ja VRC16, ovat osoittaneet samankaltaista tehoa ja laajuutta tai jopa parempaa tehoa verrattuna VRC01:een [1-5, 27, 28].CD4bs-bnAbit luokitellaan kahteen ryhmään tunnistustapansa ja raskaan ketjun ominaisuuksiensa perusteella, kuten VRC01-luokkaan (3BNC117, N6, N49P7, 3BNC60, VRC-PG04, VRC-PG20, NIH45-46, VRC-CH31 ja 12A12) ja muihin kuin VRC01-luokkiin (CH103, 8ANC131, VRC13 ja VRC16) [17, 18]. Rakenteellisesti nämä bnAb:t tunnistavat sisäisen domeenin, silmukan D, CD4:ää sitovan silmukan ja β23/silmukan V5/β24-alueen jäänteitä [17, 18, [29] [30] [31] .V1V2- ja V3-silmukka vaikuttavat myös tunnistamiseen, erityisesti nelinkertaisen trimeerisen kuoriproteiinin yhteydessä [32] [33] [34] [35] [36] .Neutraloinnin ensisijainen mekanismi jäljittelee ja kilpailee CD4-reseptorin kanssa sitoakseen HIV-1 gp120:n ja estäen siten sidottuja trimeerejä siirtymästä seuraaviin vaiheisiin, joita tarvitaan membraanifuusion aikaansaamiseksi, vaikka todisteet viittaavat siihen, että tämän prosessin hienoissa yksityiskohdissa on eroja [17, 18, 35, 36] . Huolimatta näiden CD4bs bnAbien ylivoimaisesta tehosta ja laajuudesta kukin niistä ei pysty neutraloimaan pientä mutta merkittävää osaa pseudotyyppisistä viruspaneeleista [17, 25, 27, 28, 37, 38]. esimerkiksi VRC01 ei pysty neutraloimaan noin 10 prosenttia testatuista viruksista [25] , ja resistenttejä kantoja on eristetty potilaista, jotka ovat saaneet infektion alatyypillä B, alatyypillä C, CRF07\_BC ja CRF08\_BC [29, [39] [40] [41] [42] . Lisäksi raportit osoittavat, ettäVRC01-, 3BNC117- ja N6-resistenttejä kantoja on ilmaantunut sekä eläinmalleissa että kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä [11, 15, [43] [44] [45] [46] [47] , mikä osoittaa, että resistentit virukset Laajasti CD4bs-vasta-aineita vastaan resistentti HIV-1 PLOS Pathogens | https://doi.org/10.

**Tulos**

Laajasti vastustuskykyinen HIV-1 CD4-sitoutumiskohtaa neutraloivia vasta-aineita vastaan.

**Esimerkki 1.4300**

Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) kuuluu ryhmän III koronaviruksiin, jotka eroavat muista koronavirusryhmistä siinä, että ne eivät koodaa oleellista patogeenistä tekijää, ei-rakenteellista proteiinia 1 (nsp1), vaan ne alkavat nsp2:lla. IBV:n nsp2 on yksi ensimmäisistä replikaasiproteiineista, jotka käännetään ja prosessoidaan viruksen elinkaaren aikana; sen tehtävä on kuitenkin täysin tuntematon. IBV nsp2:n rakenteellisten yksityiskohtien ja toimintamekanismin ymmärtämiseksi paremmin rekombinanttiproteiini kloonattiin, yliekspressoitiin Escherichia coli -bakteerissa, puhdistettiin ja kiteytettiin. Kiteet diffraktioivat 2,8 Å:n resoluutioon ja kuuluivat avaruusryhmään P2 1 , jonka yksikkösoluparametrit ovat a = 57,0, b = 192,3, c = 105,7 Å , = 90,8 . Epäsymmetrisessä yksikössä havaittiin kaksi molekyyliä; Matthews-kerroin oli 3,9 Å 3 Da À1 , mikä vastaa 68,2 prosentin liuotinpitoisuutta.

**Tulos**

Structural Biology and Crystallization Communications Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen ei-rakenteellisen proteiinin 2 (nsp2) puhdistus, kiteytys ja alustava röntgenanalyysi.

**Esimerkki 1.4301**

Erilaiset sytolyyttiset eläinvirukset koodaavat pieniä hydrofobisia proteiineja, jotka muuttavat isäntäsolukalvon läpäisevyyttä ioneille ja pienille molekyyleille infektiosyklin aikana. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että SARS-CoV E -proteiinin ilmentyminen nisäkässoluissa muuttaa näiden solujen kalvojen läpäisevyyttä. Immunofluoresenssivärjäys ja solujen fraktiointitutkimukset osoittavat, että tämä proteiini on integraalinen kalvoproteiini. Se on lokalisoitunut pääasiassa ER:ään ja Golgin laitteeseen. Proteiini voi siirtyä solun pinnalle, ja se on osittain assosioitunut lipidilauttoihin. Proteiinin biokemiallinen karakterisointi paljastaa, että se on posttranslationaalisesti modifioitu palmitoylaatiolla kaikissa kolmessa kysteiinijäännöksessä. Systemaattiset mutageneesitutkimukset vahvistavat, että SARS-CoV E -proteiinin kalvoja läpäisevä aktiivisuus liittyy sen transmembraanidomeeniin.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen kuoriproteiinin kalvoassosiaatio- ja kalvoja läpäisevän aktiivisuuden biokemiallinen ja toiminnallinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.4302**

Neutraloivien vasta-aineiden merkitys influenssavirukselta suojautumisessa on vakiintunut, mutta ei tiedetä, miten varhaisen vasta-ainevasteen merkitys infektion alkuvaiheessa vaikuttaa taudin vakavuuteen. Vuoden 2009 influenssapandemia tarjosi ainutlaatuisen tilaisuuden tutkimukseen, koska suurimmalla osalla potilaista ei ollut neutralisoivaa vasta-ainetta. Tässä tutkimuksessa verrattiin 52 potilaan, joilla oli vakava tai lievä tauti, vasta-ainevastauksia käyttämällä vastaanottohetkellä kerättyjä seerumeita. Neutraloivan vasta-aineen havaitsemiseksi käytettiin mikroneutralisaatiomääritystä (MN). Kehitimme myös entsyymisidonnaisen immunosorbenttimäärityksen (ELISA), jolla voidaan havaita sekä neutraloivat että ei-neutraloivat vasta-aineet virusantigeenejä vastaan, jotka on saatu jaetun virionin inaktivoidusta monovalentista influenssavirusrokotteesta. Vaikka MN-tiitterit eivät eronneet merkitsevästi näiden kahden ryhmän välillä (P ؍ 0,764), ELISA-tiitterit ja ELISA/MN-tiitterisuhde olivat merkitsevästi korkeammat vaikeaa tautia sairastavilla potilailla kuin lievää tautia sairastavilla (P ؍ 0,004 ja P ؍ 0,011). Tämä havainto viittaa siihen, että vaikeaa tautia sairastavilla potilailla suurempi osa seerumin vasta-aineista oli vasta-aineita, joilla ei ollut havaittavaa neutralisoivaa aktiivisuutta. Vasta-aineiden aviditeetti oli myös merkittävästi suurempi vaikeaa tautia sairastavilla potilailla kuin lievää tautia sairastavilla (P < 0,05). Vaikeaa tautia sairastavista potilaista niillä, jotka tarvitsivat ylipaineventilaatiota (PPV), oli merkittävästi korkeammat ELISA-tiitterit kuin niillä, jotka eivät tarvinneet PPV:tä (P < 0,05). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että ELISA-tiitteri ja vasta-aineen aviditeetti olivat itsenäisesti yhteydessä vaikeaan tautiin. Korkeammat ei-neutraloivan vasta-aineen titterit, joilla on korkeampi aviditeetti influenssavirusinfektion varhaisvaiheessa, voivat liittyä huonompaan kliiniseen vaikeusasteeseen ja huonompaan lopputulokseen.

**Tulos**

Kliininen ja rokoteimmunologia p

**Esimerkki 1.4303**

| Huolimatta WHO:n johtaman isorokon hävittämisohjelman onnistumisesta neljännesvuosisata sitten, on edelleen olemassa huomattavaa pelkoa siitä, että variola-virus tai muut siihen liittyvät patogeeniset rokkovirukset, kuten apinarokko, voivat ilmaantua uudelleen ja levittää tautia ihmisväestöön. Vielä nykyäänkin emme ole suurelta osin tietoisia siitä, miksi useimmat selkärankaisten isäntäeläinten rokkovirustartunnat ovat tiukasti lajispesifisiä tai miten zoonoottisia rokkovirustartuntoja syntyy, kun rokkovirukset satunnaisesti siirtyvät uusiin isäntäeläinlajeihin. Rokkovirustrooppisuutta solutasolla näyttävät säätelevän solunsisäiset tapahtumat viruksen sitoutumisen ja sisäänpääsyn jälkeen, eikä niinkään isännän spesifisten reseptorien tasolla, kuten monien muiden virusten tapauksessa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä käsityksestämme poksivirusten tropismista ja isäntäalueesta ja käsitellään mahdollisuuksia hyödyntää isäntärajoitettuja poksivirusvektoreita rokotteisiin, geeniterapiaan tai kudoskohdistettuihin onkolyyttisiin virushoitoihin ihmisen syöpien hoidossa. ZOONOSIS

**Tulos**

POKSIVIRUKSEN TROPISMI

**Esimerkki 1.4304**

Rakennettu ympäristö (BE) vaikuttaa ekosysteemeihin, ekosysteemipalveluihin sekä ihmisten terveyteen ja hyvinvointiin. Vaikka muodollisesti BE ulottuu pienimmästä mökistä suurimpaan kaupunkiin, tässä luvussa keskitytään terveysvaikutuksiin kaupunkialueilla, jotka ovat yhä useammin ihmisten suosima elinympäristö. Kaupunkialueilla on monia houkuttelevia ja hyödyllisiä vaikutuksia ihmisten hyvinvointiin. Samaan aikaan monet kaupunkialueiden vaikutuksista ovat kuitenkin haitallisia hyvinvoinnille, ja monia niistä ei edes tunnisteta sellaisiksi. Useimmissa näitä aiheita käsittelevissä julkaisuissa on kuvattu BE:n vaikutuksia erikseen joko ekosysteemeihin tai ihmisten terveyteen. Näiden kahden vaikutuksen keskinäistä yhteyttä suhteessa BE:hen on tutkittu harvoin. Tässä artikkelissa keskitytään kolmen sellaisen BE:hen liittyvän näkökohdan keskinäiseen vaikutukseen ja vuorovaikutukseen, jotka voivat vaikuttaa ekosysteemeihin ja ihmisten terveyteen: liikenteen, maankäytön ja elintapojen. Siinä tarkastellaan myös joitakin BE:n, ihmisten terveyden ja ihmisten turvallisuuden välisiä yhteyksiä. Liikenne, erityisesti silloin, kun se perustuu fossiilisia polttoaineita polttaviin yksityisautoihin, on usein merkittävin ilmansaasteiden aiheuttaja sekä teollisuus- että kehitysmaissa. Ilmansaasteilla on monia haitallisia terveysvaikutuksia, kuten astma ja sydän- ja verisuonitaudit. Liikennejärjestelmät, jotka perustuvat suurelta osin yksityisautojen käyttöön, ovat merkittävä tekijä ilmaston lämpenemisessä ja ekosysteemien tilan heikkenemisessä. Tämä tapahtuu suoraan, sillä ajoneuvojen käyttö vapauttaa kasvihuonekaasuja, jotka aiheuttavat maailmanlaajuista ilmastonmuutosta, johon liittyy lämpötilan ja sademäärien muuttuminen ja merenpinnan nousu. Meren lämpötilan lämpenemisen ennustetaan lisäävän äärimmäisten sääilmiöiden esiintymistiheyttä ja voimakkuutta. Nämä vaikutukset voivat myös vahingoittaa kylmän veden kalastusta ja muutoin heikentää vesiluontotyyppejä. Tiepintojen ja monien rakennusten lämpöä pidättävä luonne sekä kasvillisuuden häviäminen aiheuttavat "lämpösaarekkeita", joita hiukkastiheä ilmansaaste joskus pahentaa. Lämpösaarekkeet voivat aiheuttaa kaksinkertaisen saastetaakan, kun ihmiset reagoivat niihin reaktiivisesti esimerkiksi ilmastointilaitteilla sen sijaan, että he suunnittelisivat kaupunkia uudelleen esimerkiksi vaihtamalla mustan pinnan viherpintoihin, vähentämällä teitä ja lisäämällä kattopuutarhoja. Liikenteellä on siis vaikutusta sekä ympäristöterveyteen että ihmisten terveyteen, ja nämä ovat yhteydessä toisiinsa. 111 B. Morel ja I. Linkov (toim.), Environmental Security and Environmental Management: The Role of Risk Assessment, 111-125. Maankäyttöön vaikuttavat suuresti kaupunkien hajautumiskäytännöt, jotka heikentävät elinympäristöjä, muuttavat ekosysteemien toimintaa ja vähentävät biologista monimuotoisuutta. Herkät ja kriittiset elinympäristöt pirstoutuvat usein tai ne uhrataan teiden, esikaupunkien ja teollisuusalueiden hyväksi. Kaupunkien taajamat saastuttavat myös altaita, pohjavettä ja puroverkostoja kemikaaleilla ja taudinaiheuttajilla, joilla on lukuisia haitallisia terveysvaikutuksia. Luontotyyppien häviäminen ja pirstoutuminen ovat kaksi suorinta vaikutusta, joita aiemmin rakentamattomalle maalle tapahtuvalla kehityksellä on. Elinympäristöjen pirstoutuminen ja metsä- ja maatalousmaan sekä ihmisasutuksen lisääntynyt läheisyys voivat edistää vektoreiden, taudinaiheuttajien ja isäntien välistä vuorovaikutusta ja joissakin tapauksissa johtaa tartuntatautien, kuten Lymen taudin, lisääntymiseen. Metsäkato lisääntyy edelleen monissa kehitysmaissa, osittain vauraan kaupunkiväestön tyydyttämiseksi. Nämä esimerkit osoittavat, että liikenteen tavoin BE vaikuttaa myös maankäyttöön ja aiheuttaa merkittäviä vaikutuksia ekosysteemeihin ja ihmisten terveyteen. Elämäntapojen muutokset ovat suora seuraus moniin BE:iin liittyvien liikenteen ja maankäytön vaikutuksista. Suurelle autoriippuvuudelle on usein ominaista fyysisen aktiivisuuden väheneminen sekä yksilöiden ja ryhmien välisten henkilökohtaisten suhteiden, niin sanotun sosiaalisen pääoman, heikkeneminen. Liikunnan puute yhdistettynä liialliseen kalorien kulutukseen johtaa yleisesti ylipainoon tai lihavuuteen, mikä puolestaan lisää monien sairauksien, kuten tyypin II diabeteksen, verenpainetaudin, astman ja syövän riskiä. Monien BE:n asukkaiden elämäntyyli vaikuttaa elämänlaatuun muun muassa lisäämällä meluhaittaa, vähentämällä ilman puhtautta ja vähentämällä yhteyttä monipuolisiin ja stimuloiviin luonnon ekosysteemeihin. Ihmisten turvallisuus on laajalti tunnustettu osa ihmisen hyvinvointia (Millenium Ecosystem Assessment 2003). Vaikka Maailman terveysjärjestön (WHO) määritelmä terveydestä ei nimenomaisesti sisällä turvallisuutta, WHO:n käsite terveys on paljon laajempi kuin fyysisten ja psyykkisten sairauksien puuttuminen (WHO 1948). Tästä seuraa, että jos BE vaikuttaa haitallisesti ihmisten terveyteen, myös ihmisten turvallisuus heikkenee, vaikka tunnustetaankin, että turvallisuuteen vaikuttavat myös monet muut tekijät. BE vaikuttaa todennäköisesti myös joihinkin tekijöihin, jotka vaikuttavat turvallisuuden muihin kuin terveyteen liittyviin näkökohtiin, kuten rikollisuuden tai ihmisten välisen väkivallan tasoon, muun muassa sosiaalisen pääoman ja psykologisen terveyden laadun ja tason kautta. Henkilön terveys tai hyvinvointi vaikuttaa todennäköisesti myös siihen, miten hyvin hän kestää uhkia. Yleensä terveet ihmiset tuntevat olonsa turvallisemmaksi. Lopuksi yhteisön terveystaso voi vaikuttaa turvallisuuteen vaikuttamalla henkilön käsitykseen henkilökohtaisesta tautiriskistä, joissakin tapauksissa myös vektorivälitteisistä taudeista. Yhteenvetona voidaan todeta, että BE:n haitalliset vaikutukset, kuten ilman ja veden laadun heikkeneminen, ekosysteemien ja biologisen monimuotoisuuden heikkeneminen sekä tartuntatautien leviäminen ja ilmaantuminen, ovat merkityksellisiä turvallisuuden kannalta. Ihmiselämän laatuun ja ekosysteemien eheyteen eivät vaikuta ainoastaan BE:n aiheuttamat suorat stressitekijät, jotka voivat vaikuttaa niihin erikseen, vaan myös stressitekijät, jotka johtuvat jommastakummasta, mikä osoittaa ympäristön ja ihmisten terveyden läheisen kytköksen toisiinsa. Tässä asiakirjassa korostetaan siis talouselämän, ekosysteemien ja ihmisten terveyden sekä turvallisuuden välistä monimutkaisuutta ja keskinäisiä yhteyksiä.

**Tulos**

Osa 2. Ympäristöhallinto RAKENNETUN YMPÄRISTÖN, EKOLOGIAN JA TERVEYDEN VÄLINEN YHTEYS

**Esimerkki 1.4305**

Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että interferoni-indusoituvan transmembraani 3:n (IFITM3) rs12252-variantin ja influenssatartunnan kulun välillä on yhteys. Ei kuitenkaan ole selvää, liittyykö raportoitu yhteys influenssatartunnan vakavuuteen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida tähän varianttiin liittyvää sairaalahoitoriskiä influenssan kaltaista tautia (ILI) sairastavilla potilailla H1N1-pandemian influenssan aikana. Tapaus-verrokkitutkimus, jossa käytettiin H1N1-pandemiallisen influenssan aikana kerättyjä nenänielun/nenänielun pyyhkäisynäytteitä, tehtiin geneettisen assosiaatioyhteyden avulla. Influenssainfektion laboratoriodiagnoosi tehtiin RT-PCR:llä, IFITM3 rs12252 genotyyppi määritettiin RFLP:llä ja testattiin yhteys sairaalahoitoon. Ehdollinen logistinen regressio suoritettiin IFITM3 rs12252:een liittyvän sairaalahoitoon joutumisen sekoittajasta puhdistetun kertoimen laskemiseksi. Valitsimme 312 ILI-tautitapausta ja 624 vastaavaa ei-sairaalahoitoon joutunutta kontrollia. ILI-influenssa A(H1N1)pdm09 -positiivisten potilaiden keskuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä variantin ja sairaalahoitoon joutumisen riskin välillä (mukautettu OR: 0,73 (95%CI: 0,33-1,50)). ILI-influenssa A(H1N1)pdm09 -negatiivisten potilaiden osalta CT/CC-genotyypin kantajilla oli suurempi riski joutua sairaalahoitoon kuin TT-genotyypin kantajilla (mukautettu OR: 2,54 (95%CI: 1,54-4,19)). IFITM3 rs12252 -muunnos oli yhteydessä hengitystieinfektioiden sairaalahoitoon joutumiseen, mutta ei erityisesti influenssa A(H1N1)pdm09:n saaneilla potilailla.

**Tulos**

Hengitystiesairauksien aiheuttama sairaalahoitoriski, joka liittyy IFITM3:n geneettiseen variaatioon potilailla, joilla on influenssa A(H1N1)pdm09-infektio: Tapaus-verrokkitutkimus

**Esimerkki 1.4306**

Taustaa: Suodattavat N95-hengityssuojaimet (N95-hengityssuojaimet) eivät ehkä tarjoa riittävää suojaa hengitystieinfektioita vastaan rintakehän puristamisen aikana, koska ne eivät sovi oikein. Menetelmät: Tämä oli yhden keskuksen simulaatiotutkimus, joka suoritettiin 1. joulukuuta 2016 ja 31. joulukuuta 2016 välisenä aikana. Jokaiselle osallistujalle tehtiin N95-hengityssuojainten kvantitatiivinen sovitustesti (QNFT) Occupational Safety and Health Administration -protokollan mukaisesti. Hengityssuojaimen sopivuuden riittävyyttä edusti sopivuuskerroin (FF), joka lasketaan ympäristön hiukkasten määränä jaettuna hengityssuojaimen sisällä olevien hiukkasten määrällä. Jaoimme kaikki osallistujat ryhmään, joka läpäisi yleisen soveltuvuustestin mutta ei läpäissyt vähintään yhtä yksittäistä harjoitusta (osittain läpäisty ryhmä [PPG]), ja ryhmään, joka läpäisi kaikki harjoitukset (kaikki läpäisseet ryhmä [APG]). Tämän jälkeen osallistujat suorittivat kolme jatkuvaa rintakehän painelujaksoa, joista kukin kesti 2 minuuttia, samalla kun he kävivät läpi reaaliaikaisen soveltuvuustestin. Ensisijainen lopputulos oli sovitustestin epäonnistuminen (FF < 100) kolmen rintakehän painelujakson aikana. Tulokset: Neljäkymmentäneljä osallistujaa läpäisi QNFT-testin. Kaiken kaikkiaan 73 % (n = 32) osallistujista epäonnistui vähintään yhdessä kolmesta rintakehän kompressiokokeesta; epäonnistuneiden osallistujien määrä oli merkittävästi suurempi PPG:ssä kuin APG:ssä (94 % vs. 61 %; p = 0,02). Noin 18 %:lla (n = 8) osallistujista esiintyi naamarin istuvuusongelmia, kuten hihnan liukumista. Päätelmät: Vaikka osallistujat läpäisivät QNFT:n, N95-hengityssuojain ei tarjonnut riittävää suojaa hengitystieinfektioita vastaan rintakehän puristuksen aikana.

**Tulos**

N95-suodattavat hengityssuojaimet eivät suojaa hengitysteitä luotettavasti rintakehän puristuksen aikana: Simulaatiotutkimus

**Esimerkki 1.4307**

Tavoite: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, voidaanko yhteisössä kiertäviä hengitystieviruksia edustaa Nigeriassa kliinisen (sairaala-) seurannan avulla. Tulokset: Lapset valittiin mukavuusotannalla yhteisöistä ja tertiäärisestä hoitokeskuksesta (n = 91) keväällä 2017 Ilorinissa, Nigeriassa. Nenäpuikot kerättiin ja testattiin polymeraasiketjureaktiolla. Suurin osa (79,1 %) tutkittavista oli alle 6-vuotiaita, joista 46:lla oli tartunta (63,9 %). Yhteensä 33:lla 91 koehenkilöstä oli yksi tai useampi hengitystievirus; kolminkertainen infektio oli 10:ssä ja nelinkertainen 5:ssä tapauksessa. Parainfluenssavirus 4, hengitystiesynktiovirus B ja enterovirus olivat yleisimpiä viruksia kliinisessä näytteessä; niitä esiintyi 93,8 prosentilla (15/16) kliinisistä koehenkilöistä ja 6,7 prosentilla (5/75) yhteisöllisistä koehenkilöistä (merkitsevä ero, p < 0,001). Coronavirus OC43 oli yleisin virus, joka havaittiin yhteisön jäsenillä (13,3 %, 10/75). Erilainen kanta, Coronavirus OC 229 E/NL63, havaittiin klinikan koehenkilöillä (2/16), mutta sitä ei havaittu yhteisössä. Tämä pilottitutkimus antaa näyttöä siitä, että yhteisöstä saadut tiedot voivat mahdollisesti edustaa erilaista tietoa kuin kliinisesti saadut tiedot, mikä viittaa siihen, että yhteisöllinen seuranta on tarpeen kansanterveystyön ja hengitystieinfektioita koskevan tieteellisen ymmärryksen lisäämiseksi.

**Tulos**

Etiologia hengitystieinfektioiden yhteisössä ja klinikalla Ilorin, Nigeria

**Esimerkki 1.4308**

Makrolideja on käytetty jatkuvasti yli 40 vuoden ajan, ja niitä käytetään yhä useammin hengitystieinfektioiden hoitoon. On otettu käyttöön uudempia makrolideja, joiden imeytyminen suun kautta annosteltuna on parantunut, jotka sietävät paremmin ruoansulatuskanavaa ja joiden avulla saadaan suurempi määrä lääkettä infektiokohteeseen. Makrolideja käytetään yleisesti yhteisperäisessä keuhkokuumeessa sekä epätyypillisessä keuhkokuumeessa ja legionelloosissa. Uudemmat makrolidit ovat vertailututkimuksissa osoittautuneet yhtä tehokkaiksi kuin perinteiset hoidot akuutin välikorvatulehduksen, akuutin poskiontelotulehduksen ja akuutin nielutulehduksen hoidossa, ja sivuvaikutusten esiintyvyys on vähäinen. Lisäksi annostelua voidaan yksinkertaistaa niiden ainutlaatuisten farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi. Makrolidien käyttöä hengitystieinfektioiden hoidossa rajoittavat muun muassa melko vähäinen teho vaikeimmissa Haemophilu influenzae -infektioissa, tehon puute Kleb iellaa ja muita koliformeja vastaan, mikä estää niiden käytön yksittäislääkkeinä keuhkokuumeen hoidossa potilailla, joilla on merkittävä perussairaus, tai iäkkäillä, sekä resistenssin kehittyminen treptokokkeihin ja tapylokokkeihin.

**Tulos**

Makrolidien käyttö hengitystieinfektioissa

**Esimerkki 1.4309**

Autofagialla ja siihen liittyvillä prosesseilla on perustavanlaatuinen merkitys ihmisen terveydelle ja sairauksille. Näitä prosesseja pidetään ensisijaisesti solujen hajoamisreitteinä, jotka kierrättävät makromolekyylejä ja toimimattomia tai tarpeettomia organelleja aminohapoiksi, sokereiksi ja lipideiksi erityisesti nälänhädän aikana. Ubikitiinin kaltaiset autofagiproteiinit ja muut autofagikoneiston osat osallistuvat kuitenkin myös solujen uudelleenohjelmointiin. Korostamme näitä autofagiproteiinien muita kuin autofagisia tehtäviä, jotta kiinnitämme huomiota tähän kasvavaan mutta tutkimattomaan tutkimusaiheeseen. Keskitymme autofagisten proteiinien ei-autofagisiin tehtäviin solujen selviytymisessä ja apoptoosissa, soluliikenteen moduloinnissa, proteiinien erityksessä, solusignaalien välittämisessä, transkription, translaation ja kalvojen uudelleenorganisoinnissa.

**Tulos**

katsaus autofagiaan liittyvien proteiinien ei-autofagiset tehtävät

**Esimerkki 1.4310**

Bioaerosolit ovat peräisin eri lähteistä, ja niiden mahdollisesti patogeeninen luonne voi aiheuttaa vaaraa terveydenhuollon työntekijöille ja potilaille. Toistaiseksi ei ole saatavilla kattavaa katsausta bioaerosoleihin liittyvästä todistusaineistosta. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tarkastelemaan näyttöä bioaerosoleista terveydenhuollossa ja hammaslääketieteellisessä ympäristössä. Tavoitteet olivat seuraavat: 1) Mitkä ovat bioaerosoleja tuottavat lähteet? 2) Mikä on bioaerosolien mikrobikuormitus ja koostumus ja miten niitä mitattiin? ja 3) Mikä on aerosolien välityksellä kulkeutuvien patogeenisten mikro-organismien aiheuttama vaara? Systemaattisen katsauksen suunnittelu. Haku PubMed- ja EMBASE-tietokannoista alusta 09-03-2016. Viitteet seulottiin ja valittiin abstraktin ja kokotekstin perusteella kelpoisuuskriteerien mukaisesti. Kokotekstiartikkelit arvioitiin sisällyttämisen kannalta ja niistä tehtiin yhteenveto. Tulokset esitetään kolmessa erillisessä tavoitteessa ja niistä tehdään yhteenveto todistusaineiston yleiskatsausta varten. Haku tuotti 5823 tutkimusta, joista 62 sisällytettiin mukaan. Hammaslääketieteellisten käsikappaleiden todettiin tuottavan aerosoleja hammaslääkäritiloissa. Lisäksi 30 muuta lähdettä, jotka johtuvat ihmisen toiminnasta, toimenpiteistä ja päivittäisistä siivoustoimenpiteistä sairaalassa, tuottaa aerosoleja. Sairaalaympäristössä tunnistettiin 55 bakteerilajia, 45 sienisukua ja kymmenen virusta ja hammashoitoympäristössä 16 bakteeri- ja 23 sienilajia. Potilailla, joilla oli tiettyjä riskitekijöitä, oli suurempi mahdollisuus saada Legionella sairaalassa. Tällaiset infektiot voivat johtaa peruuttamattomaan septiseen sokkiin ja kuolemaan. Vain muutamissa tutkimuksissa todettiin, että bioaerosoleja tuottavat toimenpiteet johtivat tartuntatautien tai allergisten reaktioiden leviämiseen.

**Tulos**

Terveydenhuollossa ja hammashoitoympäristössä esiintyviä bioaerosoleja koskeva katsaus.

**Esimerkki 1.4311**

Virukset toimivat kaikkien elävien olentojen tartunnanaiheuttajina. Eri tutkimusryhmät ovat keskittyneet ymmärtämään viruksia niiden isäntä-virussuhteiden, patogeneesin ja immuunipuolustuksen kannalta. Tieteenalan nykyisten edistysaskeleiden myötä tutkimuskenttä on kuitenkin laajentunut "omics"-tasolle. Ilmeisesti virussekvenssitietojen tuottaminen on lisääntynyt. Käytettävissä on lukuisia bioinformatiikan välineitä, jotka auttavat paitsi analysoimaan tällaisia sekvenssitietoja myös päättelemään hyödyllisiä tietoja, joita voidaan hyödyntää ennaltaehkäisevien ja terapeuttisten toimenpiteiden kehittämisessä. Tässä luvussa käsitellään bioinformatiikan välineitä, jotka on suunniteltu erityisesti eläinviruksia varten, sekä muita yleisiä välineitä, joita voidaan hyödyntää eläinvirusten tutkimisessa. Lisäksi luvussa annetaan tietoa työkaluista, joita voidaan käyttää virusten epidemiologian, fylogeneettisen analyysin, proteiinien rakenteellisen mallintamisen, epitooppien tunnistamisen ja avoimen lukukehyksen (ORF) tunnistamisen tutkimiseen, sekä työkaluista, joiden avulla voidaan analysoida isännän ja viruksen välisiä vuorovaikutuksia, geenien ennustamista viruksen genomissa jne. Lisäksi on kuvattu erilaisia tietokantoja, joihin on koottu tietoa eläin- ja ihmisviruksista. Luvussa käsitellään yleiskatsausta bioinformatiikan alan nykyisiin edistysaskeliin, verkossa oleviin ja ladattaviin työkaluihin ja tietokantoihin, joiden avulla tutkijat voivat tutkia eläinviruksia geenitasolla.

**Tulos**

23 Bioinformatiikan sovellukset eläinvirustutkimuksen edistämisessä

**Esimerkki 1.4312**

jotka otettiin joko yleisosastolle tai teho-osastolle, verrattuna 44,3 prosenttiin (66/149) yksittäisistä SeasFlu A -virusinfektioista (OR 2,5 95 % CI 0,67-9,34, p = 0,17). Ositetun analyysin mukaan FluA:n, hCoV:n ja hBoV:n välinen yhteys oli yleensä suurempi iän kasvaessa (erityisesti 24-45-vuotiailla ja yli 65-vuotiailla potilailla). Johtopäätökset hCoV:n RT-PCR-protokollamme näytti olevan riittävän herkkä diagnoosin tekemiseen. Tarvitaan lisää ja laajempia tutkimuksia, jotta voidaan vahvistaa hCoV:n ja hBoV:n merkitys vakavan taudin aiheuttajana, kun ne infektoituvat yhdessä influenssa A -virusten kanssa. Influenssa A -virukset ovat merkittävä syy akuutteihin alempien hengitysteiden infektioihin (ALRI), sillä 13,0 prosenttia kaikista influenssatartunnan saaneista lapsista sairastuu ALRI-tautiin, mikä vastaa 20 miljoonaa (95 % CI 13-32 miljoonaa) ALRI-tapausta vuodessa [1]; ja näiden kirjoittajien mukaan vuonna 2008 28 000-111 500 alle 5-vuotiasta lasta kuoli influenssaan liittyvään ALRI-tautiin. Mahdollisista yhteispatogeeneistä ihmisen koronavirukset (hCoV) ja ihmisen bocavirus (hBoV) ovat tärkeitä uusia hengitystieviruksia [2, 3]. Koronavirukset infektoivat monenlaisia isäntiä (eläimiä ja ihmisiä); alfakoronavirukset ja betakoronavirukset infektoivat nisäkkäitä, kun taas gammakoronavirukset infektoivat lintuja [4] . Useimmat ihmisen koronavirukset (alfakoronavirukset 229E ja NL63 sekä betakoronavirukset OC43 ja HKU1) aiheuttavat lieviä influenssan kaltaisia sairauksia, mutta vuonna 2003 vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) Tarkoitus Influenssa A -virukset, ihmisen koronavirukset (hCoV) ja ihmisen bokavirus (hBoV) ovat uusia hengitystieviruksia. Tässä tutkimuksessa selvitettiin influenssa A -virusten ja hBoV:n ja hCoV:n samanaikaisen tartunnan ja vakavuuden välistä yhteyttä sekä reaaliaikaisen polymeraasiketjureaktiomäärityksen (RT-PCR) herkkyyttä 15 koronaviruksen tunnistamisessa. Menetelmä 15 ihmisen koronaviruksen julkaistuja sekvenssejä käytettiin konsensus-PCR:n suunnitteluun, joka kohdistui replikaasin avoimeen lukukehykseen 1b. Lisäksi käytettiin aiemmin julkaistua PCR:ää, joka kohdistui kaikkien tunnettujen ihmisen bocavirus-kantojen NS1-geeniin. Luoteis-Englannissa vuosien 06/2011 ja 06/2012 välisenä aikana tunnistettujen kausi-influenssa A -viruksia (SeasFluA) sairastavien 37,7 (SD ± 30,4)] vuotiaiden potilaiden 217 näytettä testattiin hCoV:n ja hBoV:n varalta RT-PCR:llä. Yhteisinfektion ja taudin lopputuloksen välistä yhteyttä arvioitiin logistisella regressiolla. Tulokset hCoV:n RT-PCR-määrityksen havaitsemisraja oli 2 kopiota/µl ihmisen koronaviruksen RNA-mallia, mikä on herkkyys, joka on verrattavissa aiemmin julkaistuun ihmisen koronavirusten SYBR-vihreään määritykseen. Kaikkiaan 217:stä influenssa A -positiivisesta näytteestä tunnistettiin 12 hCoV:tä ja 17 hBoV:tä. Suurempi osuus (61,5 %; 8/13) SeasFluA/hBoV-yhteisinfektioita tunnistettiin potilailla, joilla oli

**Tulos**

Pan-human coronavirus ja human bocavirus SYBR Green- ja TaqMan PCR-määritykset; käyttö influenssa A -virusten yhteisinfektioiden ja sairaalahoitoriskin tutkimisessa.

**Esimerkki 1.4313**

Koronavirukset (CoV) uhkaavat jatkuvasti ihmisten terveyttä. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole täysin ymmärretty niitä evoluutiomekanismeja, jotka ohjaavat CoV-kantojen pysyvyyttä ihmispopulaatioissa. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme ihmisen yleisimmän koronaviruksen (HCoV) OC43:n pääantigeenin piikkigeenin (S) evoluutiota fylogeneettisen ja fylodynaamisen analyysin avulla. Viidestä tunnetusta HCoV-OC43-genotyypistä (A-E) havaittiin korkeampia substituutiolukuja ja dN/dS-arvoja sekä enemmän positiivisia valikoitumiskohtia genotyypin D S-geenissä, joka vastaa viime vuosien hallitsevinta HCoV-epidemiaa. Tarkempi analyysi osoitti, että suurin osa substituutioista sijaitsi S1-alayksikössä. Niistä seitsemän positiivista valintakohdetta jäljitettiin ajallisesti genotyypin D ajallisissa evoluutioreiteissä, ja kuusi sijaitsi S-proteiinin N-terminaalisen domainin (NTD) kriittisen sokeria sitovan alueen ympärillä, joka on tärkeä CoV:n sokeria sitova domain. Nämä havainnot viittaavat siihen, että S-geenin geneettisellä ajelehtimisella voi olla tärkeä rooli genotyypin pysyvyydessä ihmispopulaatioissa, ja ne tarjoavat tietoa HCoV-OC43:n adaptiivisen evoluution mekanismeista. Koronaviruksia (CoV) esiintyy laajalti ihmisissä sekä nisäkäs- ja lintulajeissa, ja ne aiheuttavat oireettomia infektioita tai hengitystieoireita ja eriasteisia gastroenteriittejä 1 . CoV:t kuuluvat Coronaviridae-heimon Coronavirus-sukuun, ja ne luokitellaan fylogenetiikan ja serologian perusteella neljään sukuun: Alphacoronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (ß-CoV), Gammacoronavirus ja Deltacoronavirus 1 . Tähän mennessä α -CoV:n [mukaan lukien ihmisen CoV (HCoV)-229E ja NL63] ja ß-CoV:n [mukaan lukien HCoV-OC43, HKU1, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän CoV (SARS-CoV) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän CoV (MERS-CoV)] tiedetään tartuttavan ihmisiä 1 . Lajien välinen siirtyminen on yleinen CoV-ilmiö, joka voi olla vastuussa uusien CoV-epidemioiden syntymisestä virusten evoluution aikana 2-5 . Esimerkiksi kissa CoV (FCoV) tyyppi II, joka kuuluu α -CoV:hen, saattaa syntyä FCoV tyyppi I:n ja koira CoV:n välisestä kaksoisrekombinaatiosta 4 . Mielenkiintoista on, että sian hemagglutinoituvan enkefalomyeliitin viruksen, naudan CoV:n (BCoV) ja ß-CoV:n HCoV-OC43:n uskotaan kehittyneen samasta yhteisestä esi-isästä 5 . Evoluution aikana homologisen RNA:n rekombinaation ja geenimutaatioiden suurta frekvenssiä pidetään tärkeimpinä voimina, jotka saavat CoV:t sopeutumaan tiettyihin isäntiin. Tällaiset tapahtumat voivat johtaa uusien kantojen tai genotyyppien syntymiseen tietyn lajin sisällä ja jopa uusiin lajeihin, mikä aiheuttaa epidemioita tai zoonoosipesäkkeitä, jotka jatkuvasti uhkaavat ihmisten terveyttä 2,3 . Tästä ilmiöstä ovat esimerkkinä SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n viimeaikainen ilmaantuminen 6,7 . Lajien välisen siirtymisen ja CoV:iden pysyvyyden yksityiskohtaista evoluutiomekanismia tietyissä isännissä ei kuitenkaan ole vielä täysin selvitetty.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen OC43-piikkigeenin geneettinen ajautuminen sopeutuvan evoluution aikana OPEN OPEN

**Esimerkki 1.4314**

Sian tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) genomiin perustuva koronavirusvektori, joka ilmentää rotaviruksen VP7-proteiinia, rakennettiin rotavirusinfektioiden immunisoimiseksi ja suojaamiseksi rotavirusinfektioita vastaan hiirimallissa. Tämän TGEV:stä peräisin olevan vektorin trooppisuutta muutettiin korvaamalla piikki-S-proteiini hiiren hepatiittiviruksen (MHV) homologisella proteiinilla. VP7-proteiinia koodaava rotavirusgeeni kloonattiin koronaviruksen cDNA:han. BALB/c- ja STAT1-puutteisille hiirille inokuloitiin rekombinanttivirusvektori rTGEV S-MHV -VP7, joka replikoituu suolistossa ja leviää muihin elimiin, kuten maksaan, pernaan ja keuhkoihin. TGEV-spesifisiä vasta-aineita havaittiin kaikissa rokotetuissa BALB/c-hiirissä, kun taas rotavirusspesifisiä vasta-aineita havaittiin vain vatsansisäisen immunisoinnin jälkeen. VP7:ää ilmentävällä rekombinanttiviruksella immunisoiduista emoista syntyneillä imettävillä BALB/c-hiirillä saavutettiin osittainen suoja rotaviruksen aiheuttamaa ripulia vastaan, kun niille annettiin suun kautta homotyyppinen rotaviruskanta.

**Tulos**

Tarttuvaan gastroenteriittivirukseen (TGEV) perustuvat vektorit, joilla on muokattu hiiren trooppisuus, ilmentävät rotaviruksen VP7-proteiinia ja immunisoivat hiiriä rotavirusta vastaan.

**Esimerkki 1.4315**

Adenoviruksia on tunnistettu ihmisistä ja monista selkärankaisista eläimistä, mutta ei aiemmin polaarialueelta. Tässä raportoidaan uuden adenoviruksen koko 26 340-bp:n genomi, joka havaittiin PCR:llä kuudesta yhdeksästä eteläpolaarisesta skuasta (Catharacta maccormicki), jotka kerättiin King Sejong -järvestä King Georgen saarelta Etelämantereelta vuosina 2007-2009. Eteläpolaarisen skua-adenoviruksen (SPSAdV) DNA-polymeraasi-, penton-emäs-, hekson- ja kuitugeenit olivat 68,3 %, 75,4 %, 74,9 % ja 48,0 % nukleotidisekvenssiltään samankaltaisia kalkkunan hemorragisen suolistotulehduksen viruksen vastaavien geenien kanssa. Koko genomiin perustuva fylogeneettinen analyysi osoitti, että SPSAdV kuului Siadenovirus-sukuun, Adenoviridae-heimoon. Tämä on ensimmäinen todiste uudesta adenoviruksesta, SPSAdV:stä, joka on peräisin Etelämantereella elävästä suuresta polaarimerenlinnusta (Stercorariidae-heimo).

**Tulos**

Etelänapamantereelta Etelänapamantereelta (Catharacta maccormicki) peräisin olevan uuden adenoviruksen koko genomin analyysi.

**Esimerkki 1.4316**

Kissan suun levyepiteelisolusyöpä (FOSCC) saattaa olla paras luonnossa esiintyvä malli ihmisen pään ja kaulan levyepiteelisolusyövälle (HNSCC). HNSCC voidaan jakaa laajasti ihmisen papilloomaviruksen (HPV) negatiivisiin syöpiin ja HPV-positiivisiin syöpiin, joissa HPV on aiheuttaja. Aiemmissa FOSCC:tä koskevissa tutkimuksissa on käytetty sekä lajispesifisiä että lajinomaisia PCR-alkukkeita, jotka saattavat olla epäherkkiä PV:n ja muiden tunnetuista sekvensseistä poikkeavien virusten havaitsemisessa. ViroCap on kohdennettu kaappaus- ja seuraavan sukupolven sekvensointityökalu, joka on suunniteltu tunnistamaan kaikki tunnetut selkärankaisten DNA- ja RNA-virukset. Tässä tutkimuksessa käytimme ViroCapin avulla metagenomista lähestymistapaa DNA-virusten määrittämiseksi 20 FOSCC-, 9 normaalin kissan suun limakalvo- ja 8 epäillyn PV-positiivisen kontrollinäytteen osalta. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan virukset olisivat rikastuneet FOSCC:ssä verrattuna normaaliin suun limakalvoon. FOSCC:n ja normaalin kissan suun limakalvon viromi koostui kissan vaahtoavasta viruksesta 7/20 ja 2/9 näytteessä (35 % ja 22 %), kissan torque teno -viruksesta 2/20 ja 0/9 näytteessä (10 % ja 0 %), alfaherpesviruksesta 2/10 ja 0/9 näytteessä (10 % ja 0 %), FIV:stä (0 % ja 22 %), Epstein-Barr-viruksesta 1/20 ja 0/9 näytteessä (5 % ja 0 %) ja kissan papilloomaviruksesta 1/20 ja 0/9 näytteessä (5 % ja 0 %). Felis catus papillomavirus-3 todettiin yhdessä 20:stä FOSCC-näytteestä. Virusta ei yhdistetty johdonmukaisesti FOSCC:hen. Jos PV:llä on merkitystä FOSCC:ssä, se on korkeintaan täydentävä tai harvinainen. FOSCC näyttää liittyvän läheisimmin HPV-negatiiviseen HNSCC:hen. FOSCC:n tulevassa tutkimuksessa olisi keskityttävä geneettisten ja ympäristösyiden tunnistamiseen. (S. Chu). Veterinary Microbiology 240 (2020) 108491 0378-1135/ Published by Elsevier B.V. T

**Tulos**

Kissan suun levyepiteelisolusyöpään liittyvä viromisekvensointimenetelmä virusten aiheuttamien tekijöiden arvioimiseksi.

**Esimerkki 1.4317**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) kantojen M41 ja Conn46 genomiset RNA-sormenjäljet valmistettiin Tl RNaasille resistenttien oligonukleotidien tunnistamiseksi, jotka ovat "ainutlaatuisia" kummallekin IBV-kannalle. Tällaiset oligonukleotidit eluoitiin sen jälkeen geeleistä ja niiden nukleotidisekvenssit määritettiin. Kun näistä sekvensseistä syntetisoitiin oligonukleotidikoettimia ja niitä käytettiin piste-blot-hybridisaatiomäärityksessä, koettimilla ei ollut IBV-kantakohtaista spesifisyyttä, ja ne reagoivat sekä homologisten että heterologisten IBV-kantojen RNA:n kanssa. Näiden tulosten perusteella tässä tutkimuksessa käytettyjä menetelmiä on sovellettava suureen määrään oligonukleotidikoettimia, jotta löydettäisiin yksi tai muutama sellainen, joka soveltuisi IBV-kanta- tai serotyyppispesifiseksi oligonukleotidikoettimeksi. IBV-kanta M41; IBV-kanta Conn46; monoklonaalinen vasta-aine; nukleiinihappokoetin;

**Tulos**

Oligonukleotidikoettimet tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen diagnosoinnissa ja kantojen tunnistamisessa

**Esimerkki 1.4318**

Karbosykliset nukleosidit (À)-5 0 -homokarboviiri ja (þ)-epi-4 0 -homokarboviiri valmistettiin asyylinitroso-johdannaisesta hetero-DielseAlder-sykladuotteesta. Kineettisellä entsymaattisella resoluutiolla tuotettiin enantiopuhdas aminosyklopentoli, ja 4 0 -hydroksietyyliryhmien asentamiseen käytettiin allyyli-2,2,2,2-trifluorietyylimalonaattien Pd(0)-välitteisiä dekarboksylaatioita. Myöhäisvaiheen derivointi antoi pääsyn syklopropyyliamiinianalogeihin, (À)-5 0 -homoabakaviiriin ja (þ)-epi-4 0 -homoabakaviiriin. Kaikkien karbonukleosidien kohdemolekyylien antiviraalinen aktiivisuus arvioitiin.

**Tulos**

Karbosyklisten nukleosidien 5 0 -homokarboviiri, epi-4 0 -homokarboviiri ja niiden syklopropyyliamiinianalogien enantioselektiiviset synteesit käyttäen faktavalikoivia Pd-välitteisiä allylaatioita

**Esimerkki 1.4319**

Vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) aiheuttavan koronaviruksen (CoV) tärkein peptidaasi (M pro ) on yksi houkuttelevimmista molekyylikohteista SARSin vastaisten aineiden kehittämiseksi. Raportoimme SARS-CoV:n M pro:n peruuttamattomasta estämisestä atsa-peptidiepoksidin (APE; k inact /K i Z 1900(G400) M K1 s K1 ) avulla. M pro :APE-kompleksin kiderakenteet tilaryhmissä C2 ja P2 1 2 1 2 2 1 paljastivat kovalenttisen sidoksen muodostumisen peptidaasin katalyyttisen Cys145 S g -atomin ja inhibiittorin epoksidi C3 -atomin välille, mikä perustelee tämän kysteiinipeptidaasi-inhibiittorien luokan toimintatapaa. APE:n atsa-peptidikomponentti sitoutuu M pro:n substraattia sitoville alueille substraatin kaltaisella tavalla ja on rakenteellisesti ja kemiallisesti erinomaisen komplementaarinen. Lisäksi tilaryhmässä C2 olevan sitoutumattoman M pro:n kiderakenne paljasti, että M pro:n molempien protomeerien "N-sormet" (N-terminaaliset jäännökset 1-7) ovat hyvin määriteltyjä ja että molempien protomeerien substraattia sitovat alueet ovat katalyyttisesti pätevässä konformaatiossa kiteytymis-pH:ssa 6,5, toisin kuin aiemmin määritetyt tilaryhmässä P2 olevan sitoutumattoman M pro:n kiderakenteet 1 .

**Tulos**

SARS-koronaviruksen SARS-koronaviruksen pääpeptidaasin kiderakenteet, joita substraatin kaltainen atsa-peptidiepoksidi estää.

**Esimerkki 1.4320**

Koronaviruksen MHV-A59 mRNA 2:n ainutlaatuisen alueen nukleotidisekvenssi on määritetty. Ennustetaan kaksi avointa lukukehystä (ORF): ORFl koodaa mahdollisesti 261 aminohappoa sisältävää proteiinia; sen aminohapposekvenssi sisältää elementtejä, jotka viittaavat nukleotidien sitomisominaisuuksiin. ORF2 ennustaa 413 aminohappoa sisältävää proteiinia; siitä puuttuu translaation aloituskodoni, joten se on todennäköisesti pseudogeeni. ORF2:n aminohapposekvenssi on 300-prosenttisesti homologinen influenssa C -viruksen HA1-hemagglutiniinisekvenssin kanssa. Lyhyt nukleotidijakso välittömästi ORF2:n yläjuoksulla on 83O/0 homologinen MHC-luokan I nukleotidisekvenssin kanssa. Keskustelemme mahdollisuudesta, että molemmat yhtäläisyydet ovat rekombinaatioiden tulosta, ja esitämme mallin ORF2:n hankkimisesta ja myöhemmästä inaktivoitumisesta; mallia sovelletaan myös MHV-A59:ään liittyviin koronaviruksiin, joissa ORF2:n oletetaan olevan edelleen toiminnassa.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen A59 mRNA 2:n sekvenssi: viitteitä koronavirusten ja influenssa C -viruksen välisestä RNA-rekombinaatiosta.

**Esimerkki 1.4321**

and molecular diagnosis of bovine respiratory syncytial virus and bovine parainfluenza virus in the naturally infected young cattle and buffaloes from India, Microbial Pathogenesis, https://doi.Immunofluorescence and molecular diagnosis of bovine respiratory syncytial virus 1 and bovine parainfluenza virus in the naturally infected young cattle and buffaloes from 2 India 3 Tiivistelmä 23 Nautojen keuhkokuume on monitekijäinen taudin ilmenemismuoto, joka johtaa suuriin taloudellisiin tappioihin. Naudan hengitysteiden synktioviruksen (BRSV) ja naudan 25 parainfluenssaviruksen-3 (BPI-3) tartunnat ovat tärkeimpiä tekijöitä, jotka vaikuttavat keuhkokuumeen kehittymiseen 26 nuorilla eläimillä. Nämä virustekijät joko aiheuttavat ensisijaisesti keuhkokuumetta tai 27 altistavat eläimet keuhkokuumeen kehittymiselle. Vaikka BRSV:n ja BPI-3:n 28 merkitys keuhkokuumeen patogeneesissä on vakiintunut, ei ole raportoitu BRSV:n 29 ja BPI-3:n osallistumisesta keuhkokuumeesta kärsivien intialaisten nautaeläinten ja puhvelien keuhkokuumeeseen. Tässä 30 tutkimuksessa teimme post mortem -tutkimuksia 406:lle alle 12 kuukauden ikäiselle naudalle ja puhvelille. 31 Ne olivat alle 12 kuukauden ikäisiä. 406 tapauksesta 12 (2,95 %) tapausta oli positiivisia BRSV:n 32 suhteen ja 15 (3,69 %) tapausta positiivisia BPI-3:n suhteen käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR). Lisäksi positiiviset tapaukset vahvistettiin RT-34 PCR-amplikonien sekvenssianalyysillä ja suoralla immunofluoresenssivasta-ainetestillä (d-FAT) parafiiniin sulautetuista 35 keuhkokudosleikkeistä. BRSV-positiivisissa tapauksissa todettiin tyypillisiä löydöksiä, jotka olivat bronkioleaarinen 36 epiteelin nekroosi, mononukleaaristen solujen infiltraatio ja turvotus paksuuntuneena alveolaariseptana; 37 alveolaariset luumenit olivat täynnä mononukleaarisia soluja ja lukuisissa synkyylisoluissa näkyi solunsisäisiä sulkeumia. BRSV-antigeenin havaittiin jakautuvan keuhkoleikkauksissa 39 bronkiolaariseen ja alveolaariseen epiteeliin ja synktiosoluihin. Viidessätoista tapauksessa 40, joissa BPI-3 havaittiin, havaittiin bronkointerstitiaalista keuhkokuumetta useimmissa tapauksissa, joissa alveolien septa oli paksuuntunut 41 makrofagi-infiltraation aiheuttamalla lievällä makrofagi-infiltraatiolla, II-tyypin pneumosyyttien hyperplasiaa ja 42 bronkiolien nekroosia sekä synkyylisoluja, joissa oli intrasytoplasmisia sulkeumia, 43 useimmissa tapauksissa. BPI-3-antigeenin havaittiin jakautuvan keuhkoleikkauksissa bronkiolaariseen ja alveolaariseen epiteeliin sekä synktiosoluihin. Saadut BRSV:n ja 45 BPI-3:n RT-PCR-amplikonit sekvensoitiin, ja niiden analyysi osoitti homologisuutta NCBI:n tietokannassa jo olevien 46 sekvenssien kanssa. Tämä on ensimmäinen raportti BRSV:n ja BPI-3:n havaitsemisesta 47 keuhkotautitapauksista RT-PCR:llä ja d-FAT:llä Intian nautaeläimistä ja puhvelista, mikä osoittaa, että epidemiologisia tutkimuksia on 48 tehtävä lisää. 49 työllistymismahdollisuuksia ja tarjoaa sosiaalista ja taloudellista turvaa. Kotieläintalouden 67 kehityksen aikana korvaavien jälkeläisvasikoiden terveys on tärkeä 68 osatekijä toiminnan kokonaiskannattavuuden kannalta, sillä hiehovasikka on tulevan karjan 69 perusta (Razzaque et al., 2009). Vasikoita kuitenkin yleensä laiminlyödään, koska ne eivät tuota 70 välitöntä taloudellista tuottoa ja niiden ylläpitokustannukset lisäävät huomattavasti maidon 71 tuotantokustannuksia. Keuhkokuumeeseen liittyy vasikoiden korkea sairastuvuus ja kuolleisuus, ja se aiheuttaa 72 viljelijöille suuria taloudellisia tappioita kuolemantapausten, hoitokustannusten, kasvun 73 ja tuottavuuden heikkenemisen vuoksi (Mellado ym., 2014). On arvioitu, että 20 prosentin vasikkakuolleisuus voi vähentää 74 yrityksen nettotulosta 40 prosenttia (Blood ja Radostits, 2007). 75 Jotkin vasikoiden sairaudet voivat olla seurausta hoitokäytäntöjen, 76 ympäristötekijöiden, tartunnanaiheuttajien ja vasikan immuunijärjestelmän monimutkaisesta vuorovaikutuksesta (Wudu, 2004). Keuhkokuume 77 on vasikoiden sairastuvuuden ja kuolleisuuden toiseksi tärkein syy ripulin jälkeen, ja sen 78 osuus voi olla 50 prosenttia sairastuneiden eläinten kuolleisuudesta (Veena ja Sumathi, 2011). Se on yleisin 79 post mortem -löydös 1-5 kuukauden ikäisillä vasikoilla, ja vasikoiden sairastuvuus voi nousta 80 50 prosenttiin karjassa (Manjari ym., 2015). Se aiheuttaa eniten tappioita naudanliha- 81 ja lypsykarjateollisuudessa antibioottien metafylaktisesta ja terapeuttisesta 82 käytöstä aiheutuvien kustannusten ja sairastuneiden eläinten heikentyneen kasvusuorituskyvyn vuoksi (Gagea et al., 2006). 83 Nuorten eläinten keuhkokuume liittyy viruksiin, bakteereihin ja mykoplasmoihin, 84 joita ovat muun muassa naudan hengitysteiden synkyyti-virus (BRSV), naudan parainfluenssavirus tyyppi 3 (BPI-3), 85 naudan herpesvirus tyyppi 1, naudan virusripulivirus, naudan coronavirus, Pasteurella 86 multocida, Mannheimia. hemolytica, Haemophilus somnus, Salmonella dublin, Arcanobacterium 87 pyogenes ja Mycoplasma spp. (esim. M. bovis ja M. dispar) (Bednarek et al., 2012). Lisäksi,

**Tulos**

Journal Pre-proof Naudan hengitystieinfektioviruksen ja naudan parainfluenssaviruksen immunofluoresenssi- ja molekyylidiagnostiikka luonnollisesti tartunnan saaneilla nuorilla naudoilla ja puhvelilla Intiasta.

**Esimerkki 1.4322**

Tarkastellaan kirjallisuustietoja, jotka liittyvät päätökseen sallia poikkeus in vivo -biologisen samanarvoisuuden (BE) testauksesta ribaviriinia sisältävien, välittömästi vapautuvien kiinteiden oraalisten lääkemuotojen hyväksymisen yhteydessä. Ribaviriini on hyvin liukeneva, mutta sen läpäisevyysominaisuuksia ei ole määritelty hyvin. Tämän vuoksi ribaviriini olisi biolääkkeiden luokitusjärjestelmän mukaan ja "pahimman tapauksen" lähestymistapaa käyttäen luokiteltava luokkaan III. Koska hCNT2 kuljettaa ribaviriinia ihmisen jejunumin harjasrajakalvon läpi, sen imeytyminen suolistossa on tyydyttävää. Avoimessa kirjallisuudessa ei ole kuitenkaan osoitettu, että yleiset apuaineet kilpailisivat ribaviriinin imeytymisen kanssa, eikä eri apuaineita sisältävien ja eri valmistusmenetelmillä valmistettujen välittömästi vapautuvien ribaviriinivalmisteiden BE-ongelmia ole raportoitu. Näistä tekijöistä johtuva riski bioekvivalenssille näyttää siis olevan pieni. Ribaviriinia pidetään kapean terapeuttisen indeksin lääkkeenä, kun verrataan pienintä tehokasta pitoisuutta ja pienintä toksista pitoisuutta veressä. Vaikka ribaviriinille ei sen kapean terapeuttisen indeksin vuoksi voitaisi myöntää hyväksyntää biolääkkeiden luokitusjärjestelmään perustuvalla biowaiver-menettelyllä nykyisten ohjeiden mukaan, biowaiver-menettelyn riskejä olisi punnittava suhteessa niihin huomattaviin riskeihin, jotka liittyvät ribaviriinivalmisteiden BE:n tutkimiseen terveillä koehenkilöillä.

**Tulos**

Yleiskommentti Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ribaviriini

**Esimerkki 1.4323**

Yhdeksänkymmentäkuusi jersey-vasikkaa käytettiin arvioimaan asumisen ja ternimaidon syöttötavan vaikutuksia seerumin Ig-pitoisuuksiin, paisunnan esiintyvyyteen ja vakavuuteen, syöntiin ja painon muutoksiin syntymästä 35 päivän ikään. Vasikat erotettiin emosta ja niille annettiin 2 litraa ternimaitoa nännipulloissa tai niiden annettiin imettää emoa 3 d. Vasikat pidettiin yksittäisissä karsinoissa tai puukarsinoissa bamissa. Ternimaidon saantia vasikoilla, jotka saivat imettää emoa, ei valvottu. Seerumin IgG- ja IgM-pitoisuudet 24 tunnin iässä olivat suurempia vasikoilla, jotka imettivät emoa. Hinkuyskät olivat lievempiä, kun vasikat pidettiin karsinoissa, mutta käsittelyllä ei ollut vaikutusta hinkuyskäpäivien määrään. Nännipulloissa ternimaitoa saaneilla ja karsinassa pidetyillä vasikoilla oli 3-5 viikon iässä enemmän ternimaidon syöntiä kuin muilla vasikoilla. Niiden vasikoiden paino oli suurempi, jotka saivat imettää emoa ja jotka olivat karsinoissa. Rehutehokkuus 35 päivän tutkimuksen aikana oli Vastaanotettu 5. toukokuuta. 1994. Hyväksytty 6. joulukuuta. 1994 osittain hyväksynyt American Jersey Cattle Club, 6486 East Main Street. Reynoldsburg. OH 43068-2362. 2Tulostuspyynnöt. parani, kun vasikat imettivät emoa. Passiivisen immuniteetin optimaalinen siirto ja karsinoissa asuminen näytti tässä tutkimuksessa maksimoivan terveyden ja kasvun. (

**Tulos**

Pitopaikan ja ternimaidon ruokinnan vaikutukset jersey-vasikoiden seerumin immunoglobuliineihin, kasvuun ja ulostepisteisiin 1

**Esimerkki 1.4324**

Ruohokarppi muodostaa suuren osan Kiinan vesiviljelytuotannosta, mutta ruohokarpin reovirusinfektion (GCRV) aiheuttama verenvuototauti aiheuttaa usein valtavia taloudellisia tappioita alalle. Interleukiini 17 (IL-17) on tärkeä sytokiini, jolla on kriittinen rooli tulehdus- ja immuunivasteissa. Vaikka IL-17-perheen jäseniä on tutkittu laajalti nisäkkäillä, tietämyksemme IL-17-proteiinien aktiivisuudesta teleostereoissa vasteena virusinfektioon on edelleen rajallista. Tässä tutkimuksessa tutkittiin IL-17:n roolia GCRV-infektiossa ja sen mekanismia. IL-17AF1:n, IL-17AF2:n ja IL-17AF3:n ilmentymistasot Ctenopharyngodon idellan munuaissoluissa (CIK) kasvoivat asteittain 6 tunnin kuluttua GCRV-infektiosta. NF-κB-signalointireitillä toimivan p65:n ydintranslokaatio lisääntyi myös GCRV-infektion seurauksena. IL-17AF1:n, IL-17AF2:n tai IL-17AF3:n yliekspressio edisti myös p65:n ydintranslokaatiota ja fosfo-IκBα-tasoja CIK-soluissa ja vähensi viruksen rakenneproteiinin VP7:n ilmentymistä. NF-κB-signaalin estäjä poisti IL-17-proteiinien aiheuttaman GCRV-infektion eston. Nämä tulokset viittasivat siihen, että IL-17-proteiinien yliekspressio aktivoi NF-κB-signalointireitin, mikä johti virusinfektion estoon. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tässä tutkimuksessa osoitimme, että IL-17AF1, IL-17AF2 ja IL-17AF3 toimivat immuunisytokiineina, joilla on viruksenvastainen vaikutus aktivoimalla NF-κB-signalointireittiä.

**Tulos**

Interleukiini-17 tukahduttaa ruohokarpin reovirusinfektiota Ctenopharyngodon idelluksen munuaissoluissa aktivoimalla NF-κB-signalointia.

**Esimerkki 1.4325**

Tavoitteet: Tutkimus suoritettiin talvikuukausina. Menetelmät: Kurkunäytteet ILI-potilailta, jotka olivat saapuneet lääkäreiden vastaanotolle valvontakäytännöissä, kerättiin influenssakauden 2016-2017 aikana. Tulokset: Yhteensä 52 näytettä testattiin positiivisiksi FilmArray Respiratory Panelilla. Neljäkymmentä prosenttia oli influenssa A -virusta, ja alatyyppi H3N2-virus oli tärkein epidemiakanta. Lähes 60 prosenttia sentinel-paikoissa havaituista ILI-tapauksista johtui kuitenkin muista kuin influenssan taudinaiheuttajista. FilmArray-määrityksen ja soluviljelyn tulokset olivat identtiset, ja tämä määritys oli herkempi kuin influenssan pikatesti. Geneettiset analyysit paljastivat uusia influenssa A H3N2 -variantteja, jotka kuuluvat uuteen alaklaadiin 3C.2a2. Päätelmät: FilmArray-määritys helpottaa kiireellistä testausta ja laboratorioseurantaa yleisimpien virus- ja bakteeriperäisten hengitystiepatogeenien osalta. Tämä tutkimus osoitti, että kliinisiä näytteitä käyttäen voidaan käyttää erittäin herkkää määritystä, jota voidaan soveltaa maailmanlaajuisesti. Tämä voi johtaa virusinfektioiden diagnosointiasteen kasvuun ja potilastulosten paranemiseen sekä erityisesti antibioottien ja viruslääkkeiden liikakäytön vähenemiseen.

**Tulos**

Ylempien hengitystieinfektioiden valvonta uuden multipleksi-PCR-määrityksen avulla verrattuna perinteisiin menetelmiin influenssakauden aikana Taiwanissa.

**Esimerkki 1.4326**

Rotavirus ja koronavirus ovat kaksi tärkeintä vakavaa ripulia aiheuttavaa tekijää ihmisvauvoilla ja monilla eläinlajeilla maailmanlaajuisesti. Nämä virukset voivat tarttua jopa 3 kuukauden ikäisiin vasikoihin. Näiden virusten merkitys karjankasvatusalalla johtuu huomattavista taloudellisista menetyksistä, hoitokustannuksista ja naudanliha- ja maitovasikoiden kasvunopeuden heikkenemisestä. Rotaviruksen ja koronaviruksen aiheuttamat sekainfektiot voivat johtaa vakavaan ripuliin. Tässä tapaus- ja kontrollitutkimuksessa kerättiin 261 näytettä terveistä ja ripulitaudista kärsivistä vasikoista Mashhadin ympärillä sijaitsevilta tiloilta. Näytteet testattiin antigeenin talteenottoon perustuvalla entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (Bio-X-diagnoosipakkaus). Tulokset osoittivat, että rotavirus- ja koronavirustartunnan esiintyvyys ripuloivilla vasikoilla oli 26,98 prosenttia ja 3,17 prosenttia. Rotavirusinfektion, Coronavirusinfektion ja ripulin välillä ei myöskään ollut merkittävää yhteyttä tutkitussa populaatiossa.

**Tulos**

Rotavirus- ja koronavirustartuntojen ja vasikkaripulin välisen yhteyden arviointi ELISA-menetelmällä.

**Esimerkki 1.4327**

Epidemioiden puhkeaminen on toimitusketjuihin liittyvien riskien erityistapaus, jolle on ominaista häiriöiden pitkäaikainen esiintyminen, häiriöiden leviäminen (eli aaltovaikutus) ja suuri epävarmuus. Esittelemme simulointitutkimuksen tulokset, jotka avaavat uusia tutkimusnäkökohtia COVID-19:n (SARS-CoV-2) vaikutuksesta maailmanlaajuisiin SC-ketjuihin. Ensinnäkin esitämme erityispiirteet, jotka tekevät epidemioiden puhkeamisesta ainutlaatuisen tyyppisen SC:n häiriöriskin. Toiseksi osoitamme, miten simulointipohjaista menetelmää voidaan käyttää epidemian puhkeamisen vaikutusten tutkimiseen ja ennustamiseen SC:n suorituskykyyn käyttäen esimerkkinä COVID-19-koronavirusta ja anyLogistix-simulointi- ja optimointiohjelmistoa. Tarjoamme analyysin, jonka avulla voidaan tarkkailla ja ennustaa epidemioiden puhkeamisen lyhyen ja pitkän aikavälin vaikutuksia valvontakeskuksiin, sekä johtopäätöksiä. Joukko herkkyyskokeita eri skenaarioille mahdollistaa mallin käyttäytymisen ja sen arvon havainnollistamisen päätöksentekijöille. Simulointikokeiden tärkein havainto on, että eri tasoilla sijaitsevien laitosten sulkemisen ja avaamisen ajoituksesta saattaa tulla merkittävä tekijä, joka määrittää epidemian vaikutuksen SC:n suorituskykyyn, eikä niinkään häiriön kesto tai epidemian leviämisnopeus. Muita tärkeitä tekijöitä ovat läpimenoaika, epidemian leviämisnopeus ja häiriön kesto tuotantoketjun alkupäässä ja loppupäässä. Päätöksentekijät voivat käyttää tämän tutkimuksen tuloksia ennustaessaan epidemioiden puhkeamisen operatiivisia ja pitkän aikavälin vaikutuksia SC-järjestelmiin ja kehittäessään pandemiaa koskevia SC-suunnitelmia. Lähestymistapamme voi myös auttaa tunnistamaan onnistuneet ja väärät tekijät riskien lieventämis-, varautumis- ja toipumispolitiikassa epidemian puhjetessa. Lopuksi esitetään yhteenveto tärkeimmistä havainnoista ja hahmotellaan tulevaa tutkimusohjelmaa.

**Tulos**

Epidemioiden puhkeamisen vaikutusten ennustaminen maailmanlaajuisiin toimitusketjuihin: Simulointiin perustuva analyysi koronavirusepidemian (COVID-19/SARS-CoV-2) tapauksesta

**Esimerkki 1.4328**

Etnofarmakologinen merkitys: Scutellaria baicalensis: Georgi (Labiatae) on tunnettu perinteinen kiinalainen lääke tulehdusten, sydän- ja verisuonitautien, hengitystie- ja ruoansulatuskanavan infektioiden jne. hoitoon. Tässä tutkimuksessa pyrittiin ymmärtämään Scutellaria baicalensiksen (kiinaksi Huangqin) juuren aineenvaihduntaa ruoansulatuskanavassa sekä metaboliittien ja niiden farmakologisten vaikutusten välistä korrelaatiota. Materiaalit ja menetelmät: Scutellaria baicalensiksen juuren vesiuutetta (WESB) inkuboitiin simuloitujen maha- ja suolistomehujen ja ihmisen ulostemikroflooran kanssa 24 tuntia 37 1 C:ssa. HPLC-DAD-analyysiä käytettiin in vitro -metaboliaprosessin seuraamiseen ja sen metaboliittien tunnistamiseen vertaamalla niiden absorptiospektriä ja retentioaikaa kemiallisiin referensseihin. In vitro antikomplementaarinen ja antimikrobinen aktiivisuus arvioitiin hemolyysi-määrityksellä, agar-levy-diffuusiomenetelmällä ja MIC-arvolla. Tulokset: WESB:n pääainesosat pysyivät muuttumattomina simuloidun mahamehun (pH¼ 1,5) ja suolistomehun (pH¼6,8) kanssa inkuboitaessa, kun taas ihmisen suolistobakteerit metaboloivat neljä flavonia, baikaliinin, wogonosidin, oroksylosidin ja norwogonosidin vastaaviksi aglykoneiksi. Kaikilla neljällä metaboliitilla osoitettiin olevan suurempi antikomplementaarinen ja antimikrobinen aktiivisuus kuin WESB:llä. Antikomplementaarisesti aktiivisiksi metaboliiteiksi tunnistettiin baikaleiini, oroksyliini A ja norwogoniini, joista norwogoniini on aktiivisin yhdiste. Päätelmät: Suolistobakteerien läsnäololla on osoitettu olevan tärkeä rooli WESB:n ruoansulatuskanavan aineenvaihdunnassa, ja Scutellaria baicalensiksen farmakologiset vaikutukset voivat olla riippuvaisia suolistobakteerien aineenvaihdunnasta.

**Tulos**

Scutellaria baicalensis -juurten vesiuutteen simuloitu ruoansulatuskanavan aineenvaihdunta ja farmakologiset vaikutukset

**Esimerkki 1.4329**

Taustaa: Ihmisen influenssaviruksen hemagglutiniini käyttää mieluiten sialiinihapporeseptoreita (SA) α-2,6-sidosten kautta. ST6GAL1-geeni koodaa β-galaktosidi α-2,6-salyyttitransferaasi I (ST6Gal I) -proteiinia, joka vastaa α-2,6-sidoksisen SA:n liittämisestä solujen pinnalla olevien glykaanien ja glykoproteiinien Galβ1-4GlcNAc-disakkaridiin. Siksi ST6GAL1 voisi olla potentiaalinen kohde influenssan vastaisille terapeuttisille aineille. Käytimme spesifisiä pieniä häiritseviä RNA:ita (siRNA) estämään ST6GAL1:n ilmentymistä ja rajoittamaan SA-reseptorien jakautumista hengitysteiden epiteelisolujen pinnalla. Tulokset: Käyttämämme siRNA-dupleksit estivät ST6GAL1:n mRNA:n ilmentymistä ja sitä koodaavan proteiinin myöhempää ilmentymistä. Tämän seurauksena α-2,6 SA-galaktoosin synteesi estyi. Influenssaviruspartikkelien adsorptio sopivilla spesifisillä siRNA:illa transfektoitujen solujen pinnalle väheni merkittävästi. SiRNA:illa transfektoitujen solujen solunsisäinen virusgenomin kopioluku ja virustitteri supernatantissa pienenivät merkittävästi annosriippuvaisesti verrattuna transfektoimattomiin soluihin ja ei-spesifisillä siRNA:illa transfektoituihin soluihin. Päätelmät: Käytimme ST6GAL1:een kohdistuvia siRNA:ita estämään tiettyjen solun pintareseptorien ilmentymistä ja siten estämään viruksen adsorptiota. Tämä johti ihmisen influenssavirusinfektion estämiseen. Tuloksemme ovat merkittävä edistysaskel mahdollisten uusien influenssalääkkeiden uusien kohteiden tunnistamisessa.

**Tulos**

β-galaktosamidi α-2,6-salyyttitransferaasi 1:n geenin vaimentaminen estää ihmisen influenssaviruksen aiheuttaman infektion hengitysteiden epiteelisoluissa.

**Esimerkki 1.4330**

Vieras insertti, joka on tarkoitettu näytettäväksi rekombinanttisten faagiproteiinien avulla, voi vaikuttaa kielteisesti proteiinien ilmentymiseen ja faagien kokoamiseen. Tyypillinen esimerkki on yli 6 aminohappojäännöstä pidempien peptidien näyttäminen filamenttisten bakteriofagien M13 ja fd tärkeimmässä päällysproteiinissa, proteiinissa VIII. Ratkaisu tähän ongelmaan on ollut ''kahden geenin järjestelmien'' käyttö, joilla tuotetaan kimeerisiä faageja, jotka ilmentävät samanaikaisesti villityyppistä proteiinia VIII ja rekombinanttiproteiinia VIII. Vaikka kahden geenin järjestelmät ovat paljon sallivampia insertin pituuden ja koostumuksen suhteen, jotkut tapaukset voivat silti vaikuttaa haitallisesti faagin kokoamiseen. Vaikka nämä faagit genotyyppisesti sisältävät haluttua insertin DNA:ta, ne näyttävät fenotyyppisesti olevan villityyppisiä. Väärän negatiivisten tulosten välttämiseksi käytettäessä kimeerisiä faageja sitoutumistutkimuksissa on varmistettava, että havaittu faagin tunnistuksen puute ei johdu aiotun insertin virheellisestä kokoonpanosta ja näyttämisestä. Tässä kuvataan strategia sellaisten vasta-aineiden tuottamiseksi, jotka tunnistavat spesifisesti rekombinanttiproteiini VIII riippumatta sen vieraan insertin luonteesta. Näitä vasta-aineita voidaan käyttää rekombinanttiproteiini VIII:n faagipartikkelien näyttämisen yleisenä valvontana. Ó 2011 Elsevier Inc. Kaikki oikeudet pidätetään. Filamenttiset bakteriofagit ovat osoittautuneet erittäin hyödylliseksi välineeksi proteiini-proteiini-interaktioiden tutkimisessa [1,2], ja niillä on ollut suuri vaikutus vasta-aine-peptidisidonnan analysointiin [3] [4] [5] . Viidestä rakenneproteiinista, joista filamenttiset faagit koostuvat, proteiineja III ja VIII käytetään useimmiten N-terminaalisina fuusioproteiineina, jotka näyttävät vieraat insertit faagin pinnalla [6] . Proteiini III näyttää helpoimmin insertit, ja se voi ilmentää satojen aminohappojen pituisia proteiineja ilman kielteistä vaikutusta faagien kokoonpanoon tai titraukseen. Näin ollen proteiinia III käytetään rutiininomaisesti vasta-ainefageissa, joissa ilmentyy joko Fab- tai yksiketjuisia vasta-aineita [7, 8]. Vaikka tämä järjestelmä on varsin tehokas ja laajalti käytetty, vasta-aine- tai inserttikopioiden määrä rajoittuu viiteen proteiini III:n kopioon faagia kohti. Tilanteissa, joissa halutaan suurempi inserttitiheys, olisi harkittava proteiini VIII:n käyttöä. Tämä johtuu siitä, että filamenttirakenne koostuu noin 2700 kopiosta proteiinia VIII, joka on lyhyt 50 aminohapon proteiini, joka assosioituu faagin yksijuosteiseen DNA:han sen karboksiterminaalissa ja näyttää vapaan N-terminaalinsa faagin pinnalla [6]. Proteiini VIII:n N-terminaaliseen osaan voidaan tuoda peptidi-inserttejä häiritsemättä kokoonpanoa, kunhan ne pidetään lyhyempinä kuin 6-8 jäännöstä [9,10]. Pidempien peptidien ilmentäminen proteiini VIII:n kaikkiin kopioihin häiritsee faagin asianmukaista kokoonpanoa. Niinpä esimerkiksi Cesareni ja työtoverit raportoivat, että vain 20 % faagiklooneista, joihin on lisätty satunnaisia oktapeptidejä, ja 1 % klooneista, joihin on lisätty satunnaisia dekapeptidejä, tuottavat elinkelpoisia faagipartikkeleita [9] . Pidemmät insertit voidaan näyttää käyttämällä ''kahden geenin järjestelmää'', jossa kaksi versiota proteiinista VIII ilmentyy infektoidussa bakteerissa, joista toinen vastaa muuttumatonta villityyppistä proteiinia VIII ja toinen on rekombinantti, joka voi näyttää jopa yli 100 aminohappoa pidempiä peptidejä N-terminaalisesti [11] . Tässä tilanteessa faagin kokoaminen tuottaa kimeerisiä faageja, jotka sisältävät enimmäkseen villityyppistä proteiinia VIII, johon on liitetty rekombinanttiversioita, jotka näyttävät peptidi-inserttinsä faagin pinnalla [12] . Lisäksi tällaiset kimeeriset faagit voivat sisältää rekombinanttiproteiinia VIII, jossa on suuret insertit erittäin pieninä pitoisuuksina [11, 13] . Asiaa monimutkaistaa se, että on osoitettu, että insertin pituuden lisäksi myös sen sekvenssi voi vaikuttaa faagipartikkeleihin integroitumisen tasoihin vaikuttamalla proteiini VIII:n kalvon insertoinnin ja prosessoinnin kriittisiin vaiheisiin [13] . Vaikka peptidien ilmentäminen tämän kahden geenin järjestelmän avulla on yleensä tehokasta ja sillä on vain marginaalinen vaikutus kimeeristen faagien titraukseen, joissakin tapauksissa peptidin erityinen luonne saattaa olla yhteensopimaton toimivan faagin kokoamisen kanssa, jolloin on kaksi mahdollista lopputulosta: (i) rekombinanttiproteiini VIII aiheuttaa kokoonpanon estymisen, mikä johtaa faagin titterin dramaattiseen laskuun [9], tai (ii) edellyttäen, että villityyppinen geeni ilmentyy, ongelmallinen rekombinanttiproteiini VIII ei yksinkertaisesti sisällytetä kokoonpanevaan faagiin, jolloin syntyy fenotyyppisesti tasaisesti villityyppisiä faageja. Tällaiset faagit ovat harhaanjohtavia sitoutumiskokeissa, koska sitoutumista ei havaita, mikä ei johdu peptiditunnistuksen puutteesta vaan pikemminkin virheellisestä näyttämisestä. Näiden kahden vaihtoehdon erottamiseksi toisistaan olisi hyödyllistä, että meillä olisi erityinen 0003-2697/$ -see front matter Ó

**Tulos**

Yleinen insert-merkintä peptidien näyttämistä varten kimeerisissä filamenttisissa bakteriofageissa

**Esimerkki 1.4331**

Varhainen kasvuvasteen geeni-1 (EGR1) on monitoiminen transkriptiotekijä, joka on osallisena virusinfektiossa. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) infektio käynnisti EGR1:n ilmentymisen merkittävästi. EGR1:n yliekspressio tukahdutti suu- ja sorkkatautiviruksen replikaatiota sian soluissa, ja EGR1:n knockdown edisti huomattavasti suu- ja sorkkatautiviruksen replikaatiota. Tässä tutkimuksessa käytettiin aiemmin raportoitua FMDV-mutanttivirusta (jossa on kaksi aminohappomutaatiota SAP-domeenissa), jolla on voimakas tyypin I interferonia (IFN) indusoiva aktiivisuus. Havaitsimme, että SAP-mutantin FMDV-infektio indusoi suuremman EGR1:n ilmentymisen kuin villityyppinen FMDV-infektio ja aiheutti myös suuremman IFNβ:n ja IFN-stimuloitujen geenien (ISG) ilmentymisen kuin villityyppinen FMDV-infektio. Tämä viittaa EGR1:n ja tyypin I IFN-signaloinnin väliseen yhteyteen. Lisätutkimus osoitti, että EGR1:n yliekspressio johti Sendai-viruksen (SeV) aiheuttamaan IFN-stimuloidun vaste-elementin (ISRE) ja NF-κB-promoottorin aktivoitumiseen. Lisäksi SeV:n indusoima ISG:n ilmentyminen heikkeni EGR1:n knockdown-soluissa. EGR1:n ylössäätely edisti tyypin I IFN-signaalin aktivoitumista ja tukahdutti FMDV- ja Seneca Valley -viruksen replikaatiota. EGR1:n transkriptioaktiivisuuden tukahduttaminen ei vaikuttanut sen viruksenvastaiseen vaikutukseen FMDV:tä vastaan. Tämä tutkimus paljastaa uuden mekanismin, jonka EGR1 on kehittänyt tehostamaan tyypin I IFN-signalointia ja tukahduttamaan FMDV:n replikaatiota.

**Tulos**

Viittaus: Early Growth Response Gene-1 tukahduttaa suu- ja sorkkatautiviruksen replikaatiota tehostamalla tyypin I interferonireitin signaalinsiirtoa.

**Esimerkki 1.4332**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDv) vaikutus Yhdysvaltojen sianlihateollisuuteen on johtunut pääasiassa sen aiheuttamasta kuolleisuudesta imettäville porsaille, ja sen vuoksi on tehty paljon työtä sen vaikutuksen kvantifioimiseksi emakkotiloilla. PEDv:lle porsaina altistuneiden eloonjääneiden sikojen suorituskyvystä ei kuitenkaan ole saatavilla tietoja. Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, jossa arvioitiin sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDv) tartunnan vaikutusta kasvavien sikojen suorituskykyyn kuolleisuuden, keskimääräisen päiväkasvun (ADG), keskimääräisen päivittäisen rehunsaannin (ADFI) ja rehun muuntosuhteen (FCR) perusteella, käytettiin tuotantotietoja emakkotilojen vieroitetuista porsaista kasvattamoissa ja vieroituksesta loppukasvatukseen -paikoissa, joissa PEDv-tartunta esiintyi toukokuun 2013 ja kesäkuun 2014 välillä. PEDv-taudin puhkeamisen jälkeen tartunnan saaneissa virroissa vieroitettujen kasvavien sikojen ensimmäisestä erästä ("tartuntaerät") saatuja tuotantotietoja verrattiin edellisen 14-120 päivän aikana vieroitettujen sikojen tuotantotietoihin ("kontrollierät"). Tartunnan saaneiden erien ja kontrollierien suoritustietoja, jotka oli paritettu virtauksen mukaan, verrattiin ei-parametrisilla parittaisilla testeillä. Kuolleisuus, ADG ja FCR erät erosivat merkittävästi toisistaan PEDv-positiivisissa (tartunnan saaneissa) erissä verrattuna PEDv-negatiivisiin (kontrollieriin) eriin: kuolleisuus lisääntyi keskimäärin 11 % ja FCR 0,5 % ja ADG laski keskimäärin 0,16 lb/päivä. Tuloksemme osoittavat, että PEDv-epidemian puhkeamisen jälkeen vieroitettujen kasvavien sikojen suorituskyky on heikompi kuin 14-120 päivän kuluessa vieroitettujen sikojen, mikä viittaa siihen, että PEDv:n imeväisille aiheuttaman kuolleisuuden lisäksi tauti heikentää myös elossa olevien sikojen suorituskykyä. Nämä havainnot auttavat kvantifioimaan PEDv-tartunnan vaikutuksia Yhdysvalloissa ja viime kädessä edistävät pyrkimyksiä kvantifioida taudin ehkäisy- ja valvontatoimenpiteiden kustannustehokkuus.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripulin vaikutus kasvavien sikojen suorituskykyyn

**Esimerkki 1.4333**

Hiljattain tehty havainto, jonka mukaan pahanlaatuiset kasvainvauriot ovat peräisin lähes 2 miljoonan vuoden takaa, osoittaa syövän muinaisuutta ihmisen sukulinjassa ja antaa myös merkittävän käsityksen esi-ihmisten tautipatologiasta. Käyttäen näitä varhaispleistoseenin aikaisia esimerkkejä lähtökohtana korostamme virus- ja bakteeripatogeenien merkittävää roolia onkogeneesissä ja arvioimme patogeenien vaikutusta ihmisen evoluutioprosesseihin Afrikassa. Shakespearen sananlaskun "mikä on mennyttä, on prologia" mukaisesti korostamme muinaisesta patogeenisestä DNA:sta saadun uuden tiedon merkitystä. Erityisesti korostetaan, että Saharan eteläpuolisen Afrikan ihmisasutuksen ajallinen syvyys huomioon ottaen alue on ihanteellisessa asemassa, jotta sillä olisi strateginen rooli muinaisten patogeenien löytämisessä, jotka ovat vaikuttaneet paitsi ihmisen kuolleisuuteen myös ihmisen evoluutioon. Muinaiset afrikkalaiset patogeenien genomitiedot voivat tarjota uusia paljastuksia ihmisen ja patogeenien yhteisevoluutioprosesseista, ja tällainen tieto on olennaisen tärkeää ennustettaessa tapoja, joilla uudet zoonoosit ja yhä useammin tarttuvat taudit saattavat vaikuttaa ihmisten väestökehitykseen ja pitkäikäisyyteen tulevaisuudessa. K E Y W O R D S muinainen DNA, Australopithecus, Homo, onkogeneesi, patogeenit, pleistoseeni, Saharan eteläpuolinen Afrikka Miten tätä artikkelia siteerataan? Rifkin RF, Potgieter M, Ramond J-B, Cowan DA. Ancient oncogenesis, infection and human evolution. Evol Appl.

**Tulos**

Muinainen onkogeneesi, infektio ja ihmisen evoluutio

**Esimerkki 1.4334**

Munankeltuainen on merkittävä vaihtoehtoinen vasta-aineiden lähde. Sillä on nisäkkäiden seerumin immunoglobuliineihin verrattuna joitakin etuja tuottavuuden, eläinten hyvinvoinnin ja spesifisyyden suhteen. Lintujen veressä esiintyvä tärkein immunoglobuliini (IgY) siirtyy jälkeläisille ja kertyy munankeltuaisiin, mikä mahdollistaa suurten vasta-ainemäärien keräämisen ilman invasiivisia toimenpiteitä. Lisäksi IgY soveltuu rakenteellisten erojen ja fylogeneettisen etäisyyden vuoksi diagnostisiin tarkoituksiin paremmin kuin nisäkkäiden vasta-aineet, koska se ei reagoi ihmisen immuunijärjestelmän tiettyjen komponenttien kanssa ja on nisäkkäiden säilyneitä proteiineja kohtaan avidimpi. IgY-vasta-aineita on käytetty laajalti terveystutkimuksissa sekä terapeuttisena että diagnostisena välineenä. Tässä artikkelissa pyritään tarkastelemaan sen sovelluksia sekä ihmisten että eläinten terveydenhoidossa.

**Tulos**

Munankeltuaisvasta-aineet (IgY) ja niiden käyttö ihmisten ja eläinten terveydenhoidossa: Katsaus

**Esimerkki 1.4335**

Plexauddae kukoistaa niin kuin ei missään muualla maailmassa. Gorgonikorallit (järjestys Gorgonacea, suku Cnidaria) ovat 4571 4572 A.D. RODRIGUEZ useimpien trooppisten ja subtrooppisten meren elinympäristöjen silmiinpistäviä jäseniä, ja ne ovat Länsi-Intian runsaimmat kahdeksankorallit. Näistä kahdesta suuresta suvusta on dokumentoitu yli 195 lajia, ja niiden osuus tunnetusta eläimistöstä on arviolta 38 prosenttia, l Tämän mielenkiintoisen meriselkärangattomien ryhmän luonnontuotteiden kemian tutkiminen alkoi 1950-luvun lopulla. Näiden ensimmäisten tutkimusten jälkeen on julkaistu ja tiivistetty lukuisia gorgonikorallien kemiaa koskevia tutkimuksia. 2-9 Tässä raportissa dokumentoidaan jännittävää kemiaa, joka on syntynyt Länsi-Intian alueelta peräisin olevien gorgonioiden oktokorallien tutkimisen tuloksena. Se sisältää ainoastaan referoiduissa lehdissä joulukuuhun 1994 mennessä julkaistuja tutkimuksia. Tämän katsauksen lähtökohtana käytettiin Burkholderin ja Burkholderin vuonna 1958 Science-lehdessä julkaistua lyhyttä tiedonantoa, jossa korostettiin antibioottisten aineiden esiintymistä Puerto Ricosta peräisin olevissa gorgonikoralleissa, jotta Tämä raportti ei ole tarkoitettu kattavaksi, vaan siinä keskitytään uusiin merten luonnontuotteisiin, joilla on mielenkiintoisia biologisia ja farmaseuttisia ominaisuuksia. Lukuun ottamatta useita epätavallisia steroleja, joilla on mielenkiintoisia funktionaalisia ominaisuuksia, ei ole otettu mukaan merellisiä steroleja, karotenoideja, rasvahappoja ja eristettyjä biopolymeerejä, koska asiantuntijat ovat tarkastelleet niitä, l 1-15 Keskustellaan kemiallisen ekologian tutkimuksista, joilla pyritään selvittämään Länsi-Intian gorgonioiden sekundaaristen aineenvaihduntatuotteiden puolustuksellisia tehtäviä ja sekundaaristen aineenvaihduntatuotteiden koostumuksen arvoa kemotaksonomisena välineenä. Viitatut artikkelit haettiin tietokonekirjallisuushauilla Chemical Abstracts (CA Selects), MarinLit, STN International ja myös NAPRALERT. Käytettiin termejä, kuten Länsi-Intian, Karibianmeren, gorgonian, meripiiskan, octocoral ja phylla-nimiä. Pääpaino on rajallisella maantieteellisellä alueella esiintyvien suhteellisen pienen gorgonioiden ryhmän tuottamien aineenvaihduntatuotteiden rakennekemiassa ja biologisessa toiminnassa. Uusien metaboliittien biologiset ja farmakologiset ominaisuudet pyrittiin mahdollisuuksien mukaan kirjaamaan. Koska merten luonnontuotteet yleensä ovat usein synteettisten kemistien kohteita, mukaan on sisällytetty synteettisiä töitä, jos niitä on saatavilla, näistä eläimistä eristetyistä uusista yhdisteistä. Toivomme havainnollistavamme länsi-intialaisten gorgonioiden tuottamien yhdisteiden monimuotoisuutta ja korostamme samalla niiden erikoistunutta kykyä biosyntetisoida sekundaarisia aineenvaihduntatuotteita, joilla on lupaava farmakologinen aktiivisuus. 16-19 Gorgonioiden aineenvaihduntatuotteilla on uusia rakenteita, joita ei tunneta juurikaan maanpäällisistä lähteistä. Näiden eläinten tiedetään nyt tuottavan asetogeniinejä, seskviterpenoideja, diterpenoideja, prostanoideja ja joissakin tapauksissa pitkälle funktionalisoituja steroideja. 7 Länsi-Intian gorgonioiden kahdeksankorallien kemia esitellään taksonomisesti suvun ja lajin mukaan (aakkosjärjestyksessä) eikä kemiallisten luokkien mukaan, vaikka joissakin tapauksissa tietty yhdiste voidaan yhtä hyvin luokitella eri luokkiin. Tämä luokittelu valittiin paitsi helppokäyttöisyyden vuoksi myös siksi, että se paljastaa mielenkiintoisen tosiasian: toistaiseksi vain pientä osaa (alle 20 %) tämän alueen monista gorgonilajeista on tutkittu järjestelmällisesti sekundaaristen aineenvaihduntatuotteiden osalta, ja monet lajit odottavat vielä kemiallista tutkimusta. Briareum-suvun, joka näyttää olevan identtinen Tyynenmeren alueen Solenopodium-lajin kanssa, fylogeneettisestä asemasta on kiistelty pitkään, l Tiedetään kaksi dokumentoitua lajia. Toinen niistä, Briareum asbestinum, on erittäin vaihteleva laji, joka on yleisesti levinnyt eteläisestä Floridasta läpi suurimman osan Länsi-Intiaa. Toinen, Briareum polyamhes, on äskettäin löydetty laji, joka muodostaa kuorikerrostumia kiville, kuolleille koralleille ja muille eläville gorgonioille. Näissä eläimissä on erityisen runsaasti asbestinani- ja briaraaniditerpenoideja. (Common Briareum, corky sea fingers) Tämän mielenkiintoisen lajin kemian tutkiminen alkoi 1960-luvun alussa, kun löydettiin karbonyyliä sisältävä kiteinen kiinteä aine (joka myöhemmin tunnettiin nimellä Briarein A) ja taurobetaiinia esiintyi Etelä-Biminin (Bahama) läheltä kerätyissä näytteissä. 20-22 Tästä lajista ei näytä löytyneen mainittavia määriä seskiterpeenejä. Briareum asbestinum tuottaa diterpeenejä, joilla on asbestiniini- ja briareiinirengasjärjestelmät. Asbestiniinit ovat ryhmä epäsäännöllisiä diterpenoideja, jotka ovat sukua eunicelliini-cladielliiniryhmälle kuusirenkaiden metyyliryhmän 1,2-siirtymisen kautta. Asbestiniinit 1-5 (1-5) eristettiin Belizestä kerätystä B. asbestinum -näytteestä, 23 kun taas asbestiniinit -2, -3, -4 ja -5 sekä johdannaiset asbestiniini-5-asetaatti (7) ja asbestiniiniepoksidi (8) saatiin Hondurasista kerätyistä näytteistä. 24 Asbestiniini-1:n (1) rakenne määritettiin röntgendiffraktiolla vastaavasta diolista 6, ja asbestiniinien 2-5 (2-5) rakenteet määritettiin spektrianalyysin ja kemiallisten muunnosten perusteella. 23 Myös 7:n ja 8:n rakenteet johdettiin spektroskopian perusteella ja vahvistettiin kemiallisilla muunnoksilla. 24 Useilla asbestiniinijohdannaisilla on farmakologista aktiivisuutta. Yhdisteet 1, 5 ja 6 pystyvät antagonisoimaan asetyylikoliinin vaikutuksia marsun ileumivalmisteissa. Yhdisteet 5 ja 6 osoittavat myös histamiiniantagonismia samassa määrityksessä. 24 10 R=Ac 1 2 R=Ac

**Tulos**

TETRAHEDRON REPORT NUMBER 370 THE NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY OF WEST INDIAN GORGONIAN OCTOCORALS (LÄNSI-INTIAN GORGONIOIDEN OKTOKORALLIT)

**Esimerkki 1.4336**

Nukleosidianalogit on usein tunnistettu viruslääkkeiksi. Viime vuosina gemsitabiinilla, sytidiinianalogilla, joka on kliinisessä käytössä monien kiinteiden kasvainten hoidossa, osoitettiin olevan myös viruslääkkeiden antiviraalista aktiivisuutta monia erilaisia viruksia vastaan. Nukleosidianalogit häiritsevät yleensä solujen nukleos(t)ide-synteesireittejä, mikä johtaa (d)NTP-varastojen ehtymiseen tai epätasapainoon. Mielenkiintoista on, että muutamissa viimeaikaisissa raporteissa on osoitettu, että jotkin nukleosidianalogit, gemsitabiini mukaan lukien, aktivoivat synnynnäistä immuniteettia indusoimalla interferonin stimuloimien geenien ilmentymistä nukleos(t)ide-synteesin estämisen kautta. Näiden kahden riippumattoman prosessin välinen tarkka vuorovaikutus on vielä selvittämättä. Esitämme kuitenkin yhteenvedon nykyisestä tietämyksestä, joka koskee nukleos(t)ide-synteesin estoon liittyvää synnynnäistä immuniteettia, ja ehdotamme sitä nukleosidianalogien uudeksi nousevaksi viruslääkkeiden vastaiseksi mekanismiksi.

**Tulos**

virukset Gemsitabiini ja nukleos(t)ide-synteesin estäjät ovat laajakirjoisia viruslääkkeitä, jotka aktivoivat synnynnäistä immuniteettia.

**Esimerkki 1.4337**

a b s t r a c t NK-solut ovat synnynnäisiä lymfosyyttejä, jotka kykenevät tappamaan pahanlaatuisia tai infektoituneita soluja ja tuottamaan aktivoinnin jälkeen laajan valikoiman sytokiineja ja kemokiineja. Kemokiineilla on kriittinen rooli NK-solujen kudosjakauman säätelyssä normaalioloissa sekä niiden nopeassa rekrytoinnissa loukkaantuneiden elinten parenkyymiin tulehduksen aikana, mikä on kriittinen tekijä NK-solujen kyvylle edistää suojavasteiden syntymistä. Tältä osin on raportoitu eroja kemokiinireseptorien ilmentymisessä erikoistuneissa NK-solujen osajoukoissa, joilla on erilaiset efektoritoiminnot ja kudosjakauma. Sen lisäksi, että kemotaktiset molekyylit säätelevät NK-solujen kulkeutumista, ne voivat vaikuttaa myös NK-solujen efektoritoimintoihin säätelemällä niiden käynnistymistä ja kykyä tappaa ja erittää sytokiineja.

**Tulos**

Kemokiinit ja NK-solut: Kehityksen, liikkumisen ja toimintojen säätelijät

**Esimerkki 1.4338**

Taustaa: Katastrofit ovat vakava kansanterveysongelma. Terveydenhuollon ammattilaiset ja yhteisön asukkaat ovat keskeisiä toimijoita katastrofivalmiuksissa, mutta heidän tietämyksensä katastrofilääketieteestä ei ole helposti saatavilla. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan katastrofilääketieteen tietämystasoa ja koulutustarpeita potentiaalisten katastrofihoitajien keskuudessa ja esitettiin tarve popularisoida katastrofilääketieteen koulutusta. Menetelmät: Shanghaissa, Kiinassa, toteutettiin vuonna 2012 itseraportoiva kyselytutkimus katastrofilääketieteen tietämystasosta ja koulutustarpeista. Yhteensä satunnaisesti valitut 547 terveydenhuollon ammattilaista, 456 lääketieteen opiskelijaa ja 1526 paikallista asukasta antoivat ehjiä tietoja. Kokonaisvastausprosentti oli 93,7 %. Tulokset: Kaiken kaikkiaan 1,3 prosenttia näistä osallistujista on saanut järjestelmällistä katastrofilääketieteen koulutusta. Uutismedia (87,1 %) oli yleisin kanava katastrofilääketieteen tietojen hankkimiseen. Vaikka terveydenhuollon ammattilaiset olivat tietoisempia kuin yhteisön asukkaat, heidän katastrofilääketieteen tietorakenteensa ei ollut ehjä. Lääketieteen opettajat olivat asiantuntevampia kuin lääkärit ja terveydenhuollon hallintovirkamiehet (p = 0,002). Kliiniset lääkärit suoriutuivat paremmin kuin kansanterveyslääkärit (p,0,001), kun taas kansanterveysalan opiskelijat suoriutuivat paremmin kuin kliiniset lääketieteen opiskelijat (p,0,001). Yhteisöjen asukkailla koulutustausta vaikutti merkittävästi katastrofilääketieteen tietämyksen tasoon (p,0,001). Katastrofilääketieteen koulutustarpeet olivat yleisesti ottaen suuret tutkittujen keskuudessa. Luento ja käytännön harjoittelu olivat suosituimpia opetusmenetelmiä. Katastrofilääketieteen koulutukseen valitut keskeiset ja kiinnostavat sisällöt olivat samankaltaisia terveydenhuollon ammattilaisten ja lääketieteen opiskelijoiden välillä, kun taas paikallisten asukkaiden valitsemat painopisteet poikkesivat huomattavasti terveydenhuollon ammattilaisten ja lääketieteen opiskelijoiden valitsemista (p,0,001). Päätelmät: Perinteinen kliinisesti painottunut lääketieteellinen koulutus saattaa johtaa valtavaan kuiluun katastrofilääketieteen tietämystason ja katastrofivalmiuden nykyisten tarpeiden välillä. Lääketieteellisen jatkokoulutuksen ja tiedotusvälineiden kautta tapahtuvan katastrofilääketiedettä koskevan julkisen koulutuksen suunnitelmien olisi oltava käytännönläheisiä, niitä olisi sovellettava valikoivasti eri väestöryhmiin ja niissä olisi otettava huomioon tietämyksen taso ja koulutustarpeet.

**Tulos**

Terveydenhuollon ammattilaisten, lääketieteen opiskelijoiden ja paikallisten asukkaiden tietämystaso ja koulutustarpeet katastrofilääketieteen alalla Shanghaissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.4339**

Vaikka Duchennen lihasdystrofian geneettinen perusta on ollut tiedossa lähes kolmenkymmenen vuoden ajan, tautia luonnehtivia solu- ja molekyylimekanismeja ei ole täysin ymmärretty, eikä tehokasta hoitoa ole vielä kehitetty. Tässä tutkimuksessa analysoimme SomaLogic-teknologialla saatuja proteomitietoja potilaiden ja vastaavien terveiden koehenkilöiden kohortin veriseerumista. Kehitimme biomarkkerien tunnistamiseen ja verkostopohjaiseen polkuanalyysiin perustuvan työnkulun, jonka avulla pystyimme kuvaamaan erilaisia dereguloituneita polkuja. Lihaksiin liittyvien toimintojen lisäksi tunnistimme muita biologisia prosesseja, kuten apoptoosia, immuunijärjestelmän signalointia ja neurotrofiinien signalointia, jotka olivat merkittävästi moduloituneet potilailla verrattuna kontrolleihin. Lisäksi verkostopohjaisessa analyysissämme tunnistettiin FoxO-transkriptiotekijöiden osallistuminen eri reittien oletettuina säätelijöinä. Kaiken kaikkiaan tämä tutkimus antoi kokonaisnäkemyksen Duchennen lihasdystrofiaan liittyvistä molekyyliprosesseista, jotka ovat purettavissa seerumin proteomista.

**Tulos**

Proteiinibiomarkkereiden ja verkostoanalyysin yhdistetty käyttö paljastaa Duchennen lihasdystrofian säätelypiirien säätelyn häiriintymisen

**Esimerkki 1.4340**

Tavoitteet Määrittää flavonoidien inhiboiva vaikutus ZIKA-viruksen NS2B-NS3-proteaasia (ZIKV NS2B-NS3 pro ) vastaan, joka on ilmaistu Escherichia coli BL21 (DE3) -bakteerissa, ja niiden rakenne-aktiivisuus-suhde. Tulokset ZIKV NS2B-NS3 pro ekspressoitiin E. coli BL21(DE3) -bakteerissa 35 kDa:n proteiinina. Sen K m oli 26 lM fluorogeenisellä peptidillä Dabcyl-KTSAVLQS GFRKME-Edan. Puhdistettua ZIKV NS2B-NS3 pro -proteiinia käytettiin 22 polyfenoliyhdisteen aktiivisuuden määrittämiseksi inhibitio- ja kineettisissä määrityksissä. Nämä polyfenoliyhdisteet estivät 100 lM:n pitoisuudessa ZIKV NS2B-NS3 pro:n aktiivisuutta 6,2-88 %. Seitsemän polyfenoliyhdisteen IC 50 -arvo vaihteli 22 ± 0,2 ja 112 ± 5,5 lM välillä. Myriketiini osoitti sekatyyppistä inhiboivaa mallia ZIKV NS2B-NS3 pro -proteaasia vastaan. Sen IC 50 -arvo oli 22 ± 0,2 lM ja K i -arvo 8,9 ± 1,9 lM. Päätelmät Polyfenoliyhdisteen kemiallista rakennetta ja sen inhiboivaa aktiivisuutta ZIKV NS2B-NS3 pro -proteiinia vastaan voidaan tutkia erittäin selektiivisten inhibiittorien kehittämiseksi ZIKV NS2B-NS3 pro -proteiinia vastaan.

**Tulos**

Flavonoidien inhiboiva vaikutus ZIKA-viruksen NS2B-NS3-proteaasia vastaan ja niiden rakenne-aktiivisuus-suhde

**Esimerkki 1.4341**

Taustaa: Hengitystievirusten nopeaan ja tarkempaan havaitsemiseen on kehitetty erilaisia kaupallisia molekyylijärjestelmiä. Anyplex TM II RV16 [RV16] on suunniteltu 16 hengitystieviruksen samanaikaiseen havaitsemiseen käyttäen multipleksi-PCR:ää yhdistettynä TOCE TM -tekniikkaan. Tavoitteet: Vertailla RV16:n suorituskykyä viljelyyn ja Seeplex ® RV15 ACE:hen [RV15] määrittämällä niiden herkkyys ja spesifisyys. Tutkimusasetelma: Seitsemänsataakolmekymmentä hengitystietutkimusnäytettä testattiin modifioidulla kuoripulloviljelymenetelmällä, RV16:lla ja RV15:llä. Molekyylitesteissä käytettiin automatisoitua nukleiinihappojen uutto- ja nestekäsittelyjärjestelmää MICROLAB Nimbus IVD (Hamilton, Yhdysvallat) työnkulun ja tarkkuuden maksimoimiseksi. Kunkin määrityksen suorituskyky määritettiin yhdistettyä vertailustandardia vastaan. Tulokset: 730 näytteestä kaksisataa yksi näyte (28 %) oli positiivinen viljelyssä, ja 281 näytettä (39 %) oli positiivinen RV16- tai RV15-testissä. RV16:n, RV15:n ja kulttuurin herkkyydet testatulle virukselle olivat seuraavat: 100/93/63 % influenssa A:n osalta, 90/80/69 % influenssa B:n osalta, 98/94/63 % RSV:n osalta, 98/52/23 % adenoviruksen osalta ja 100/75/46 % PIV:n osalta. Niiden virusten osalta, jotka eivät kuulu viljelyyn, RV16:n ja RV15:n herkkyydet olivat seuraavat: 99/81 % rinovirukselle, 92/100 % koronavirus OC43:lle, 100/56 % koronavirus 229E/NL63:lle, 92/88 % metapneumovirukselle, 100/62 % bocavirukselle ja 91/91 % enterovirukselle. Viljelyn, RV16:n ja RV15:n (Seegene) spesifisyys oli kaiken kaikkiaan 100/99,9/99,9 %. Päätelmät: RV16-määritys oli parempi kuin viljelymenetelmä ja RV15, ja se on lupaava väline potilaiden hoidossa ja kansanterveyden epidemiologiassa.

**Tulos**

TOCE-tekniikkaa käyttävän uuden reaaliaikaisen RT-PCR:n arviointi verrattuna viljelyyn ja Seeplex RV15:een hengitystievirusten samanaikaista havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.4342**

Uudet virukset saattavat olla vastuussa lukuisista tautitapauksista, joiden etiologia on tuntematon. Tässä tutkimuksessa seuloimme 1800 nenänielunäytettä aikuisilta avohoitopotilailta, joilla oli hengitystiesairauden oireita, ja terveiltä henkilöiltä. Käytimme käänteistä transkriptiota (RT)-PCR-määritystä ja CODEHOP-pohjaisia alukkeita (CT12-mCODEHOP), jotka oli aiemmin kehitetty tunnistamaan tunnettuja ja tuntemattomia korona- ja toroviruksia. CT12-mCODEHOP-määrityksellä havaittiin 42,0 prosenttia (29/69) näytteistä, jotka olivat positiivisia ihmisen koronaviruksille (HCoV), mukaan lukien HCoV-229 (1/16), HCoV-NL63

**Tulos**

Uusia koronaviruksia ei tunnistettu ihmisen nenänielunäytteiden laajasta kokoelmasta käyttäen koko perheen laajuisia CODEHOP-pohjaisia alukkeita.

**Esimerkki 1.4343**

Tässä kuvaamme uuden teknisen ratkaisun Pichia pastoriksen ravistelupulloviljelmien optimoimiseksi esimerkkinä stabiilin ihmisen tyypin II kollageenin tuotanto. Rekombinanttiproteiinien tuotanto P. pastoriksessa tapahtuu yleensä ohjaamalla geeniekspressiota vahvalla AOX1-promoottorilla, joka indusoidaan lisäämällä metanolia. AOX1-promoottoria P. pastoriksessa käyttävien prosessien optimointi tehdään yleensä bioreaktoreissa syöttöeräfermentaatiolla, jossa metanolia lisätään jatkuvasti ja hallitusti metanolin myrkytyksen ja hiilen/energian puutteen välttämiseksi. Syöttöprotokollien kehittäminen ja AOX1-ohjatun rekombinanttiproteiinin tuotannon tutkiminen on tehty suurelta osin ravistelupulloissa, vaikka ravistelupulloissa on hyvin rajalliset mittaus- ja valvontamahdollisuudet. Tulokset: Soveltamalla on-line pO 2 -seurantaa osoitamme, että laajalti käytetty metanolin pulssisyöttö johtaa metanolin pitkiin loppumisvaiheisiin ja näin ollen AOX1:n kontrolloimien geenien vähäiseen ilmentymiseen. Lisäksi tarjoamme ratkaisun, jolla voidaan soveltaa syöttöerästrategiaa ravistelupulloissa. Esitetyssä ratkaisussa käytetään langatonta syöttöyksikköä, joka voidaan sijoittaa joustavasti ja joka mahdollistaa tietokoneohjattujen syöttöprofiilien käytön. Käyttämällä esimerkkinä ihmisen kollageeni II:ta osoitamme, että lähes jatkuva syöttöprofiili, joka on yksinkertaisin tapa syöttöeräfermentaatiossa, johtaa ihmisen kollageeni II:n korkeampaan tuotantotasoon. Lisäksi tuotteella on suurempi proteolyyttinen stabiilisuus kuin vertailuviljelmillä, mikä johtuu ihmisen kollageenin prolyyli-4-hydroksylaasin lisääntyneestä ilmentymisestä, jota seurataan mRNA- ja proteiinitasoilla. Suositeltava standardiprotokolla metanolin lisäämiseksi ravistelupulloihin pulssisyöttöä käyttäen ei ole optimaalinen ja johtaa toistuviin pitkiin metanolin nälkävaiheisiin. Ongelma voidaan ratkaista soveltamalla fed-batch-tekniikkaa. Esitetty langaton syöttöyksikkö yhdessä on-line-seurantajärjestelmän kanssa tarjoaa joustavan, yksinkertaisen ja edullisen ratkaisun ravistelupulloissa tapahtuvan tuotannon alustavaan optimointiin, joka voidaan suorittaa rinnakkain. Tällä tavoin fed-batch-strategiaa voidaan soveltaa jo varhaisista seulontavaiheista lähtien myös laboratorioissa, joilla ei ole käytössään kalliita ja monimutkaisia bioreaktorijärjestelmiä.

**Tulos**

Ihmisen tyypin II prokollageenin tuotannon parantaminen Pichia pastoris -hiivassa ravistelupulloissa langattomasti ohjatulla syöttöeräjärjestelmällä.

**Esimerkki 1.4344**

Klassisiin epidemiologisiin menetelmiin verrattuna genomiikan avulla voidaan seurata tarkasti virusten kehittymistä ja leviämistä reaaliajassa suurissa, erilaisissa populaatioissa. Patogeenien genomiikan yhdistäminen isännän genetiikkaa ja globaalia transkriptiovastetta infektioon koskeviin tietoihin mahdollistaa kattavat tutkimukset populaatiotason infektiovasteista ja tarjoaa uusia menetelmiä kliinisten tulosten ennustamiseen. Kun genomitekniikat tulevat entistä helpommin saataville, nämä menetelmät määrittelevät uudelleen sen, miten uusia viruksia tutkitaan ja tautipesäkkeitä hallitaan. Seuraavassa tarkastellaan nykyisiä ja uusia genomitekniikoita, jotka mahdollistavat systeemiepidemiologian ja systeemivirologian ja mahdollistavat nopean reagoinnin Zikan kaltaisiin uusiin viruksiin.

**Tulos**

Uusien virusten genomiset merkit: Järjestelmäepidemiologian uusi aikakausi.

**Esimerkki 1.4345**

Taustaa. Ihmisen bocavirus (HBoV) on äskettäin kuvattu parvovirus. HBoV1 on yhdistetty hengitystieinfektioihin, mukaan lukien akuutti välikorvatulehdus (AOM), mutta tietämys HBoV1:n merkityksestä ylähengitystieinfektioissa (URI) ja AOM:ssä suhteessa muihin hengitystieviruksiin on rajallista. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata HBoV1:n ja muiden hengitystievirusten havaitsemisastetta näytteissä, jotka saatiin lapsilta, joilla oli URI-oireyhtymä ja joilla oli AOM-komplikaatio ja joilla ei ollut AOM-komplikaatiota. Menetelmät. Nenänielun eritteitä (NPS) kerättiin URI:n aikana terveiltä lapsilta (6-35 kuukautta), joita seurattiin prospektiivisesti yhden vuoden ajan; näytteet on aiemmin analysoitu laajan spektrin hengitystievirusten varalta. Arkistoidut NPS-eritteet analysoitiin HBoV1:n varalta käyttäen kvantitatiivista polymeraasiketjureaktiomenetelmää. Tulokset. Seitsemänsataa seitsemän NPS-näytettä, jotka kerättiin URI-episodien aikana 201 lapselta, tutkittiin HBoV1:n varalta. Yhteensä 94 (47 %) lapsesta testattiin HBoV1-dna positiiviseksi 172 (24 %) URI-episodin aikana; HBoV1 oli ainoa virus 44 (6 %) URI-episodissa. Kaiken kaikkiaan 37 %:ssa URI-episodeista oli AOM:n aiheuttama komplikaatio. Yksittäiseen virukseen liittyvästä URI:stä (n = 303) AOM:n osuus, joka vaikeutti vain HBoV1:n aiheuttamaa URI:tä, oli 52 % (23:lla 44:stä); tämä oli korkeampi AOM:n osuus verrattuna muiden hengitystievirusten aiheuttamaan AOM:n osuuteen. Päätelmät. Yksittäiseen hengitystievirukseen liittyvästä URI:stä HBoV1-URI:hen liittyi yleisesti AOM-komplikaatio. HBoV1:n tärkeää roolia AOM:n patogeneesissä on tutkittava edelleen.

**Tulos**

Ihmisen bocaviruksen rooli ylempien hengitysteiden infektioissa ja akuutissa välikorvatulehduksessa.

**Esimerkki 1.4346**

Ihmisen koronaviruksen HCV 229E:n geeni 1 on noin 20,7 kb:n kokoinen ja sisältää kaksi päällekkäistä avointa lukukehystä, ORF 1a ja ORF 1b. Myötävirtaan oleva ORF 1b ilmentyy mekanismilla, johon liittyy (01) ribosomaalinen kehysten siirtyminen. Translaatio mRNA 1:stä, jonka uskotaan vastaavan viruksen genomista RNA:ta, johtaa kahden suuren polyproteiinin, pp1a:n ja pp1ab:n, synteesiin. Nämä polyproteiinit sisältävät papaiinin kaltaisille ja 3C:n kaltaisille proteinaaseille, RNA-riippuvaisille RNA-polymeraaseille, helikaaseille ja metalleja sitoville proteiineille ominaisia motiiveja. Tässä tutkimuksessa olemme tuottaneet pp1ab-spesifisiä monoklonaalisia vasta-aineita ja käyttäneet niitä havaitsemaan solunsisäisen, 105 kDa:n viruspolypeptidin, joka sisältää oletetun RNA-polymeraasidomeenin. Lisäksi olemme osoittaneet bakteerien ilmentämällä HCV 229E 3C:n kaltaisella proteinaasilla tehdyillä trans-halkaisumäärityksillä, että 105 kDa:n polypeptidi vapautuu pp1ab:stä halkaisemalla dipeptidisidoksia Gln-4068/Ser-4069 ja Gln-4995/Ala-4996. Nämä tiedot edistävät koronaviruksen 3C:n kaltaisen proteinaasin välittämän pp1ab:n prosessoinnin karakterisointia ja tarjoavat ensimmäisen HCV 229E ORF 1ab:n koodaaman polypeptidin tunnistamisen viruksen infektoimissa soluissa. ᭧

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen HCV 229E:n geenissä 1 koodatun 105 kDa:n polypeptidin karakterisointi.

**Esimerkki 1.4347**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) 3C:n kaltainen proteaasi (3CL pro ) on elintärkeä SARS-CoV:n replikaatiolle, ja se on lupaava lääkekohde. Rekombinantti 3CL pro ekspressoitiin Pichia pastoris GS115:ssä 42 kDa:n proteiinina, jonka K m oli 15 ± 2 lM, kun substraattina oli Dabcyl-KTSAVLQSGFRKME-Edans. Puhdistettua 3CL pro:ta käytettiin inhibitio- ja kineettisiin määrityksiin seitsemän flavonoidiyhdisteen kanssa. Kuuden flavonoidiyhdisteen IC 50 oli 47-381 lM. Kversetiini, epigallokatekiinigallaatti ja gallokatekiinigallaatti (GCG) osoittivat hyvää inhibitiota 3CL pro:ta kohtaan, kun IC 50 -arvot olivat vastaavasti 73, 73 ja 47 lM. GCG osoitti kilpailevaa inhibitiomallia, jonka K i -arvo oli 25 ± 1,7 lM. Molekyylien telakointikokeissa GCG:n sitoutumisenergia oli -14 kcal mol -1 3CL pro:n aktiiviseen kohtaan, ja 3-OH-asemassa oleva galloyyliosa oli välttämätön 3CL pro:n estoaktiivisuudelle.

**Tulos**

Pichia pastoriksessa ilmentyneen SARS-koronaviruksen 3C:n kaltaisen proteaasin flavonoidivälitteinen esto.

**Esimerkki 1.4348**

Monien epidemiamallien tavoitteena on laskea epidemioiden lopputulos havaitun tartunnan saaneiden varhaisdynamiikan perusteella. Usein tartunnan saaneiden yksilöiden kokonaismäärä epidemian lopussa on kuitenkin paljon pienempi kuin varhaisdynamiikan perusteella ennustettu. Tämän ristiriidan väitetään johtuvan ihmisen toiminnasta tai epälineaarisesta dynamiikasta, jota ei ole sisällytetty vakiomalleihin. Osoitamme, että kun tartuntamäärien vaihtelu sisällytetään tavanomaisiin alttiita tartunnan saaneille alttiille (SIS) ja alttiita tartunnan saaneille palautuneille (SIR) malleihin, tartunnan saaneiden yksilöiden kokonaismäärä voi myöhäisdynamiikassa olla kertaluokkaa alhaisempi kuin varhaisdynamiikan perusteella ennustettu. Tämä ristiriita pätee SIS- ja SIR-malleihin, joissa oletus, että kaikilla yksilöillä on sama herkkyys, on poistettu. Toisin kuin verkostomalleissa, kiinteitä kumppanuuksia ei oleteta. Johdamme momentin sulkemisjärjestelmän, joka kuvaa herkkyyksien jakaumaa. Havaitsemme, että herkkyysjakauman muoto ei vaikuta R 0:aan tai tartunnan saaneiden yksilöiden määrään epidemioiden alkuvaiheessa. Laaja herkkyysjakauma kuitenkin vähentää poistettujen yksilöiden kokonaismäärää SIR-mallissa ja tartunnan saaneiden tasaista osuutta SIS-mallissa. Ero varhaisen ja myöhäisen dynamiikan välillä merkitsee sitä, että epidemioiden odotetun vaikutuksen ekstrapoloimiseksi epidemioiden alkuvaiheesta olisi laskettava keskimääräisen tartuttavuuden muutosnopeus. Näitä tuloksia tukee teoreettisen mallin vertailu Ebola-epidemioihin ja numeerinen simulointi.

**Tulos**

Tartunta-asteen jakautumisen vaikutukset epidemiamalleihin

**Esimerkki 1.4349**

Taustaa. Yhteisöperäistä keuhkokuumetta (CAP) sairastavilla potilailla havaittujen virusten kliininen merkitys on usein epäselvä. Menetelmät. Teimme prospektiivisen tutkimuksen 13 viruksen esiintyvyyden määrittämiseksi CAP-potilaiden ylähengitysteissä ja samanaikaisesti oireettomien kontrolliryhmien keskuudessa reaaliaikaisen käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktion avulla. Vertailimme kunkin viruksen ikäryhmittäistä esiintyvyyttä CAP-potilaiden ja kontrolliryhmien välillä ja käytimme monimuuttujaista logistista regressiota laskeaksemme attribuutio-osuudet (AF). Tulokset. Tutkimukseen osallistui 1024 CAP-potilasta ja 759 kontrollihenkilöä. Influenssa-, hengitystiesynktiovirus- ja ihmisen metapneumoviruslöydökset olivat huomattavasti yleisempiä kaikenikäisillä CAP-potilailla kuin kontrolleilla (AF-arvot lähellä 1,0). Myös parainfluenssa- ja koronavirukset olivat yleisempiä CAP-potilailla (AF, 0,5-0,75). Rhinovirus oli yhteydessä CAP:hen aikuisilla (AF, 0,93) mutta ei lapsilla (AF, 0,02). Adenovirus oli yhteydessä CAP:hen vain alle 2-vuotiailla lapsilla (AF, 0,77). Päätelmät. Todennäköisyys sille, että CAP-potilailla reaaliaikaisella käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiolla havaittu virus vaikutti oireiseen tautiin, vaihteli ikäryhmän ja spesifisen viruksen mukaan. Influenssa-, hengitystieinfektio- ja ihmisen metapneumoviruksen havaitseminen kaikenikäisten CAP-potilaiden keskuudessa viittaa todennäköisesti etiologiseen rooliin, kun taas parainfluenssan, koronavirusten, rinoviruksen ja adenoviruksen havaitseminen erityisesti lapsilla vaatii lisätutkimuksia.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Vertailu oireettomien kontrolliryhmien ja potilaiden, joilla on yhteisössä saatu keuhkokuume, välillä.

**Esimerkki 1.4350**

Vaikka dromedaarikamelit ovat MERS-koronaviruksen (MERS-CoV) välitön eläinlähde, MERS-CoV:n evolutiivinen alkuperä on edelleen epäselvä. Analysoimme 219 kamelin ja ihmisen MERS-CoV-genomisekvenssiä, jotka ovat saatavilla GenBankissa. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että 5 ja 214 kantaa kuuluvat A-klaadiin ja 214 B-klaaniin, jossa A-klaadi jakautuu edelleen A1-linjaan (3 ihmiskantaa) ja A2-linjaan (2 kamelikantaa) ja B-klaadi jakautuu B1-B6-linjoihin (kukin sisältää sekä ihmis- että kamelikantoja). Rekombinaatioanalyysi osoitti mahdollisia rekombinaatiotapahtumia viidessä Saudi-Arabiassa elävistä dromedaareista peräisin olevassa kannassa, ja neljässä kannassa esiintyi rekombinaatiota linjan B5 ja B3 välillä ja yhdessä kannassa linjan B3 ja B4 välillä. Piikkiproteiinissa oli eniten aminohapposubstituutioita, erityisesti A2- ja muiden linjojen välillä, ja se sisälsi positiivisesti valikoituneita koodoneja. Erityisesti koodoni 1020 oli positiivisesti valikoitunut B- ja B5-kantojen välillä, ja se voi erottaa A- (Q1020) ja B-kannat (R1020/H1020) toisistaan, mikä viittaa siihen, että tällä jäännöksellä voi olla merkitystä S-proteiinin evoluutiossa eri sukulinjojen eron aikana. Kaikkien MERS-CoV:ien viimeisimmän yhteisen esi-isän ajankohta ajoitettiin noin vuoteen 2010. Keskustellaan vaikutuksista kamelien rooliin MERS-CoV:n evoluutiossa.

**Tulos**

MERS-koronaviruksen molekyylikehitys: Dromedarit viimeaikaisena väli-isäntänä vai pitkäaikainen eläinreservoari?

**Esimerkki 1.4351**

Tässä kirjeessä analysoimme COVID-19-epidemian reaaliaikaisia tartuntatietoja yhdeksän kansakunnan osalta. Havaitsemme, että 27. maaliskuuta 2020 mennessä tartunnan saaneiden henkilöiden määrä (I(t)) Yhdysvalloissa, Espanjassa, Saksassa, Iranissa, Ranskassa ja Intiassa kasvaa eksponentiaalisesti. Sitä vastoin Kiinan ja Etelä-Korean I(t)-käyrät käyttäytyvät potenssilain mukaisesti ennen käyrän tasaantumista. Derivaattaİ(t), joka on myös päivittäinen tartuntaluku, on verrannollinen I(t)-arvoon eksponentiaalisessa järjestelmässä, mutta ei potenssilakijärjestelmässä. Näitä arvokkaita indikaattoreita voitaisiin käyttää epidemiaennusteissa. Väitämme myös, että pitkäaikainen yhteisöllinen tartunta ja/tai pitkien matkojen päässä olevien oireettomien kantajien aiheuttama tartunta voi aiheuttaa epidemian voimakkuuslakimaisen kasvun.

**Tulos**

COVID-19-epidemia: Potenssilain mukainen leviäminen ja käyrän tasoittuminen.

**Esimerkki 1.4352**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on olemassa oleva uhka maailmanlaajuiselle kansanterveydelle. Virusta on toistuvasti havaittu dromedaarikameleilla (Camelus dromedarius). Aikuisilla eläimillä monissa Lähi-idän maissa sekä Pohjois- ja Itä-Afrikassa todettiin korkea (> 90 %) viruksen seroprevalenssi. Dromedaareista eristetty Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus on geneettisesti ja fenotyyppisesti samanlainen kuin ihmisistä peräisin olevat virukset. Esitämme yhteenvedon nykyisestä käsityksestä MERS-CoV:n ekologiasta eläimissä ja tartunnasta eläimen ja ihmisen välisellä rajapinnalla. Käymme läpi karjankasvatukseen, eläinten siirtoihin ja kauppaan sekä kamelien maito- ja lihatuotteiden käyttöön ja kulutukseen liittyviä näkökohtia Lähi-idässä, joilla voi olla merkitystä MERS:n epidemiologian kannalta. Lisäksi tuomme esiin puutteita tämän viruksen leviämisen ymmärtämisessä eläimissä ja eläimistä ihmisiin.

**Tulos**

Dromedaarikamelit ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) leviäminen

**Esimerkki 1.4353**

On epäselvää, voiko vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirustartunta (SARS-CoV) olla oireeton. Tutkimme SARS-CoV:n seroprevalenssia 674 terveydenhuollon työntekijän keskuudessa sairaalassa, jossa SARS-epidemia oli puhjennut. Yhteensä 353:lla (52 %) oli lieviä itsestään rajoittuvia sairauksia, ja 321 (48 %) oli oireettomia koko näiden havaintojen ajan. Yhdelläkään näistä terveydenhuollon työntekijöistä ei ollut SARS-CoV:n vasta-aineita, mikä osoittaa, että SARS-CoV:n aiheuttama subkliininen tai lievä infektio aikuisilla on harvinainen.

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirusinfektio

**Esimerkki 1.4354**

Tulirokko on yksi monista A-ryhmän streptokokin (GAS) aiheuttamista sairauksista. Vuonna 2011 Pekingissä, Kiinassa, puhkesi tulirokkoepidemia, jolle oli ominaista 2,9-6,7 kertaa korkeampi kuukausittainen ilmaantuvuus kuin vuosina 2006-2010. Epidemian aikana suoritettiin sairaalapohjaista tehostettua valvontaa tulirokon ja nielutulehduksen osalta, jotta voitiin määrittää kiertävien GAS-kantojen ominaisuudet. Seurannassa tunnistettiin 3 359 kliinistä tulirokko- tai nielutautitapausta. Potilaista 647:stä eristettiin GAS-kanta; 76,4 prosenttia kannoista oli tyypiltään emm12 ja 17,1 prosenttia emm1. Lähes kaikissa isolaateissa oli superantigeenejä speC ja ssa. Kaikki isolaatit olivat herkkiä penisilliinille, ja resistenssiluvut olivat 96,1 % erytromysiinille, 93,7 % tetrasykliinille ja 79,4 % klindamysiinille. Koska emm12-tyypin GAS ei ole vallitseva tyyppi muissa maissa, on perusteltua seurata laajemmin emm12-tyypin GAS:n mahdollista leviämistä Kiinasta muihin maihin.

**Tulos**

Ryhmä A -streptokokkikannat, jotka kiertävät tulirokkoepidemian aikana, Peking, Kiina, 2011.

**Esimerkki 1.4355**

Taustaa: Joulukuun 8. päivänä 2015 Maailman terveysjärjestö julkaisi prioriteettiluettelon kahdeksasta taudinaiheuttajasta, joiden odotetaan aiheuttavan vakavia taudinpurkauksia lähitulevaisuudessa. Ymmärtääksemme paremmin näitä uusia taudinaiheuttajia koskevien julkaisujen maailmanlaajuisia tutkimussuuntauksia ja ominaisuuksia, teimme tämän bibliometrisen tutkimuksen toivoen voivamme edistää maailmanlaajuista tietoisuutta ja valmistautumista tähän aiheeseen. Menetelmä: Scopus-tietokannasta tehtiin hakuja seuraavien patogeenien/infektiotautien osalta: Ebola, Marburg, Lassa, Rift-valley, Kriminkongo, Nipah, Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) ja vakava hengitystieoireyhtymä (SARS). Haetut artikkelit analysoitiin tavanomaisten bibliometristen indikaattorien saamiseksi. Tulokset: Yhteensä haettiin 8619 lehtiartikkelia. Artikkelien julkaisemiseen osallistui 154 eri maasta kotoisin olevaa kirjoittajaa. Julkaisujen määrässä havaittiin kaksi huippua, SARSin osalta varhainen ja Ebolan osalta myöhäinen. Artikkelit saivat yhteensä 221 606 viittausta, joiden keskiarvo ± keskihajonta oli 25,7 ± 65,4 viittausta artikkelia kohti ja h-indeksi 173. Kansainvälinen yhteistyö oli jopa 86,9 prosenttia. Suurin osuus oli Centers for Disease Control and Prevention -laitoksella (344; 5,0 %) ja seuraavaksi eniten Hong Kongin yliopistolla (305; 4,5 %). Johtava lehti oli Journal of Virology 572 (6,6 %) artikkelilla, kun taas Feldmann, Heinz R. oli tuottavin tutkija 197 (2,3 %) artikkelilla. Kiina oli ensimmäisenä SARS-taudin osalta, Turkki oli ensimmäisenä Krimin-Kongon kuumeen osalta ja Yhdysvallat oli ensimmäisenä muiden kuuden taudin osalta. Haetuista artikkeleista 472 (5,5 %) koski rokotetutkimusta, ja eniten tutkittiin Ebola-rokotetta. Päätelmät: Tutkittuja taudinaiheuttajia koskevien julkaisujen määrä on noussut äkillisesti ja dramaattisesti kahden viime vuosikymmenen aikana, mikä vastaa vakavia maailmanlaajuisia taudinpurkauksia. Useiden eri maiden osallistuminen ja suhteellisen korkea h-indeksi osoittavat, miten kansainvälisellä yhteistyöllä voidaan luoda yhteinen terveysohjelma kaukana sijaitsevien eri maiden välille.

**Tulos**

Maailman terveysjärjestön kahdeksan tärkeintä uutta taudinaiheuttajaa koskevat maailmanlaajuiset tutkimussuuntaukset.

**Esimerkki 1.4356**

Populaatioiden pirstoutuminen on merkittävä ongelma nisäkäslajien suojelun kannalta. Koska tartuntataudin leviäminen liittyy yksilöiden välisten kontaktien intensiteettiin, pirstoutuminen horjuttaa loisten kiertotapaa isäntäpopulaatiossaan. Zinkernagel on hiljattain esittänyt, että loisen aiheuttamien tartuntojen väheneminen voi johtaa taudin vakavien muotojen ilmaantumiseen, jotka aiemmin vältettiin, koska tauti sairastettiin varhaisessa vaiheessa ja äidin vasta-aineet heikensivät sitä. On kuitenkin vielä epäselvää, lisääkö tämä muutos taudin ilmentymisessä sen aiheuttamaa kokonaiskuolleisuutta, koska tauti muuttuu vakavammaksi ja myös harvinaisemmaksi. Tässä yhteydessä käytämme matemaattista mallia, jolla yhdistämme populaation pirstoutumisen ja Zinkernagelin hypoteesin. Ensinnäkin osoitamme, että taudin vakavuus muuttuu pirstoutumisprosessin aikana erityisesti paikallisella tasolla, mikä viittaa siihen, että isäntäpopulaation pirstoutuminen voisi olla laajalle levinnyt taudin syntymekanismi. Toiseksi osoitamme, että taudin vakavan muodon ilmaantuminen voi johtaa taudin aiheuttaman kuolleisuuden merkittävään lisääntymiseen. Lopuksi määrittelemme, minkä tyyppisille vuorovaikutuksille isäntäpopulaation pirstoutuminen voi olla vaarallisinta.

**Tulos**

Äidin vasta-aineiden merkitys vakavan taudin puhkeamisessa pirstoutumisen seurauksena.

**Esimerkki 1.4357**

Ubikitinaatio on yksi tärkeimmistä translaation jälkeisistä modifikaatioista, ja sillä on monipuolinen rooli syöpään liittyvissä reiteissä, ja se osallistuu proteiinien aineenvaihduntaan, solusyklin etenemiseen, apoptoosiin ja transkriptioon. E3-ligaasien toiminnan vastapainoksi deubikvityloivia entsyymejä on ehdotettu toiseksi tärkeäksi mekanismiksi, jolla ubikitinaatioprosessia muokataan, ja ne ovat mukana myös syövässä. Tässä artikkelissa tarkastelemme USP28:n kehittyviä rooleja syöpäketjuissa viimeaikaisten tutkimusten perusteella. Keskustelemme tärkeimmistä mekanismeista, joilla USP28 osallistuu syöpään liittyviin polkuihin, jolloin USP28 säätelee ubikitinaatioprosessin fysiologista homeostaasia, DNA-vauriovastetta ja solusykliä genotoksisen stressin aikana. Lisäksi tarkastelemme tutkimuksia, joissa USP28:a kohdennettiin useiden syöpien, kuten ei-pienisoluisen keuhkosyövän, rintasyövän, suolistosyövän, glioomien ja virtsarakon syövän, hoitoon. Näin ollen USP28:n kohdentamisen kliininen merkitys syöpähoidossa ansaitsee lisätutkimuksia ja -näyttöä. - USP28:n farmakologisten estäjien kehittämisen lisäksi mitä muita tehokkaita USP28:n kohdentamisstrategioita on olemassa, jotka ovat kliinisesti mukautettavissa ja toteutettavissa syöpien hoidossa?

**Tulos**

Deubikvitinaasi USP28:n kohdentaminen syöpähoitoon

**Esimerkki 1.4358**

Taustaa: Hepatiitti B -virus (HBV) on merkittävä etiologinen tekijä maksatulehduksen ja maksavaurion synnyssä, joka johtaa hepatosellulaariseen karsinoomaan. Transkriptiotekijöillä on tärkeä rooli HBV:n aiheuttamassa häiriintyneessä geeniekspressiossa ja maksavauriossa. Tämän havainnon taustalla olevia molekyylimekanismeja ei kuitenkaan ole määritelty. Tulokset: Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että verenkierrossa oleva prostaglandiini (PGE) 2 -synteesi oli lisääntynyt potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio, ja havaitsimme kohonneen syklo-oksygenaasi (COX) -2 -ekspression HBV- ja HBx-ekspressoivissa maksasoluissa. Samoin HBx:n assosiaatio C/EBPβ:n kanssa vaikutti osaltaan COX-2:n induktioon. COX-2:n promoottori oli hypometyloitunut HBV-positiivisissa soluissa, ja COX-2:n promoottorin kummassakin kahdessa NF-AT-kohdassa olevien CpG-dinukleotidien spesifinen demetyloituminen johti NF-AT:n lisääntyneeseen sitoutumisaffiniteettiin promoottorin vastaaviin kohtiin, minkä jälkeen COX-2:n ilmentyminen ja PGE2:n kertyminen lisääntyivät. DNA-metylatransferaasi DNMT3B:llä oli keskeinen rooli COX-2-promoottorin metylaatiossa, ja sen vähentynyt sitoutuminen promoottoriin oli vastuussa CpG-kohtien alueellisesta demetyloitumisesta ja transkriptiotekijöiden lisääntyneestä sitoutumisesta HBV-positiivisissa soluissa. Tuloksemme osoittavat, että HBV:n ja HBx:n aiheuttama COX-2:n ylössäätely välittyy sekä demetyloitumistapahtumien että promoottoriin sitoutuvien useiden transkriptiotekijöiden rekrytoinnin kautta.

**Tulos**

Hepatiitti B -viruksen aiheuttama syklo-oksigenaasi-2 -ekspression induktio riippuu transkriptiotekijöiden rekrytoinnista promoottoriin demetyloitumisen yhteydessä.

**Esimerkki 1.4359**

Rakenne- ja liitännäisproteiinien roolin ymmärtämisessä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektioiden (SARS-CoV) patogeneesissä on edistytty huomattavasti. SARS-epidemia toi myös uutta huomiota proteiineihin, jotka käännetään tuloperäisen genomin RNA:n ORF1a:sta ja ORF1b:stä, joka tunnetaan myös nimellä replikaasi/transkriptaasigeeni. Todisteet ORF1ab:n koodaussekvenssin muuttumisesta SARS-epidemian aikana sekä muilla koronaviruksilla tehdyistä tutkimuksista saadut todisteet osoittavat, että on todennäköistä, että ORF1ab-proteiineilla on viruksen patogeneesiin liittyviä tehtäviä, jotka eroavat suoraan viruksen replikaatioon liittyvistä tehtävistä tai ovat niiden lisäksi. Viimeaikaiset käänteisgeneettiset tutkimukset ovat vahvistaneet, että ORF1ab-proteiinit voivat osallistua solusignaalien välittämiseen ja solujen geeniekspression muuttamiseen sekä virulenssiin vielä määrittelemättömillä mekanismeilla. Näin ollen ORF1ab-proteiinien evoluutio saattaa määräytyä yhtä paljon isäntäalueen ja virulenssin kuin solunsisäisen replikaation erityisvaatimusten perusteella.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen replikaasiproteiinit patogeneesissä

**Esimerkki 1.4360**

Ainoastaan peptidien primaarirakenteiden perusteella ehdotettiin ja sovellettiin oligopeptidien ja polypeptidien molekyylirakenteiden kuvaamiseen ja luonnehtimiseen uutta kuvailevien tekijöiden joukkoa, jota kutsutaan molekyylielektronegatiivisuusreunavektoriksi (VMED, molecular electronegativity edge-distance vector) ja joka perustuu kunkin atomin elektronegatiivisuuteen tai atomiklustereiden elektroniseen varausindeksiin (ECI, electronic charge index) ja atomiparien väliseen sidosetäisyyteen. Tässä yhteydessä antigeenisten polypeptidien molekyylirakenteet ilmaistiin hyvin, jotta voitiin ehdottaa automatisoitua tekniikkaa auttaja-T-lymfosyyttien (Th) epitooppien tietokoneistettua tunnistamista varten. Lisäksi polypeptidien primaarirakenteista ehdotettiin modifioitua MED-vektoria, joka perustui ECI:hen ja perusluurankoryhmien suhteelliseen sidosetäisyyteen. Kunkin aminohapon sivuketjuja käsiteltiin tässä pseudoatomina. Kehitetty VMED oli helppo laskea ja toimiva. Joitakin kvantitatiivisia malleja luotiin 28 immunogeeniselle tai antigeeniselle polypeptidille (AGPP), joissa 14 (1-14) A d:n ja 14 muun rajoitetun aktiivisuuden arvot olivat vastaavasti "1"(+) ja "0"(-). Jälkimmäiset sisälsivät 6 A b (15-20), 3 A k (21-23), 2 E k (24-26) ja 2 H-2 k (27 ja 28) rajoitettua sekvenssiä. Hyviä tuloksia saatiin: 90 % oikea luokittelu (vain 2 väärää 20 harjoitusnäytteessä) ja 100 % oikea ennuste (ei yhtään väärää 8 testinäytteessä); ja sitä vastoin 100 % oikea luokittelu (ei yhtään väärää 20 harjoitusnäytteessä) ja 88 % oikea luokittelu (1 väärä 8 testinäytteessä). Hyvän suorituskyvyn osoittamiseksi suoritettiin sekä stokastisia näytteenottoja että ristiinvalidointeja. Kuvattu menetelmä voi soveltua myös ihmisen tärkeimpien histokompatibiliteettiantigeenien (MHC) epitooppien luokkien I ja II arviointiin ja ennustamiseen. Menetelmästä on hyötyä proteiinien ja geenien immuunijärjestelmän tunnistamisessa ja tunnistamisessa sekä proteiinien ja geenien suunnittelussa ja kehittämisessä. 5 | 706-716 707 alayksikkörokotteiden kehittämisessä. Useita kvantitatiivisia rakenne-aktiivisuussuhdemalleja (QSAR) kehitettiin erilaisille oligopeptideille ja polypeptideille, mukaan lukien 58 dipeptidille ja 31 pentapeptidille, jotka estävät angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) toimintaa moninkertaisella lineaarisella regressiomenetelmällä (MLR). Polypeptidien molekyylirakenteen luonnehdintakyvyn selittämiseksi suoritettiin QSAR:ia koskeva molekyylimallinnustutkimus antigeenistä aktiivisuutta omaavien polypeptidisekvenssien ja takykiniiniaktiivisuutta omaavien heptapeptidisekvenssien toiminnalliseksi ennustamiseksi kvantitatiivisten sekvenssi-aktiivisuusmallien (QSAM-mallien) avulla molekyylien elektronegatiivisuuden reuna-etäisyysvektorilla (VMED). Tulokset osoittivat, että VMED:llä oli sekä erinomainen rakenteellinen selektiivisyys että hyvä aktiivisuuden ennuste. Lisäksi tulokset osoittivat, että VMED käyttäytyi melko hyvin sekä poly- että oligopeptidien QSAR- ja QSAM-malleissa, joilla oli sekä hyvä arviointikyky että ennustusvoima, jotka olivat yhtä hyviä tai parempia kuin aiemmissa viitteissä ilmoitetut. Lopuksi tehtiin alustava johtopäätös: sekä klassiset että muunnetut MED-vektorit olivat erittäin käyttökelpoisia rakenteellisia kuvaajia. Joitakin ehdotuksia ehdotettiin proteiinien QSAR/QSAM-tutkimusten jatkotutkimuksia varten eri aloilla. molekyylielektronegatiivisuusetäisyys-edge-vektori (VMED), antigeeniset polypeptidisekvenssit (AGPP), bioaktiiviset oligopeptidiketjut (BAOP), kvantitatiiviset sekvenssi-aktiivisuusmallit (QSAM), teoreettisesti laskennalliset kuvaajat (TCD).

**Tulos**

Biologisesti aktiivisten antigeenisten polypeptosekvenssien rakenteellinen parametrisointi ja toiminnallinen ennustaminen kvantitatiivisten sekvenssi-aktiivisuusmallien (QSAM) avulla molekyylisen elektronegatiivisuuden reunaetäisyysvektorin (VMED) avulla.

**Esimerkki 1.4361**

Koronavirusten genomi sisältää rakenteellisia ja muita kuin rakenteellisia geenejä, mukaan lukien useita niin sanottuja liitännäisgeenejä. Kaikki ryhmän 1b koronavirukset koodaavat piikki- ja kuorigeenien välissä yhtä ainoaa liitännäisproteiinia, lukuun ottamatta ihmisen koronavirusta (HCoV) 229E. Prototyyppiviruksella on jaettu geeni, joka koodaa oletettuja ORF4a- ja ORF4b-proteiineja. Määrittääksemme, onko HCoV-229E:n primäärisillä isolaateilla tämä epätavallinen genomiorganisaatio, analysoimme ORF4a/b-alueen viidestä nykyisestä kliinisestä isolaatista Alankomaista ja kolmesta varhaisesta isolaatista, jotka kerättiin Common Cold Unit (CCU) -yksiköstä Salisburyssa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Tulokset: Kaikkien hollantilaisten isolaattien ORF4a/b-alue oli aminohappotasolla identtinen. Kaikki CCU:n isolaatit olivat nukleotiditasolla vain 98-prosenttisesti identtisiä hollantilaisten isolaattien kanssa, mutta läheisempää sukua prototyyppi HCoV-229E:lle (> 98 %). Huomionarvoista on, että analyysimme osoittivat, että laboratorioon sopeutuneella HCoV-229E:n prototyypillä on 2 nukleotidin deletio ORF4a/b-alueella, kun taas kaikilla kliinisillä isolaateilla on yksi 660 nt:n kokoinen ORF, joka koodaa yhtä 219 aminohapon pituista proteiinia, joka on HCoV-NL63:n ja PEDV:n koodaamien ORF3-proteiinien homologi. Päätelmät: Ryhmän 1b koronavirusten HCoV-NL63, PEDV ja HCoV-229E genomiorganisaatio on siis identtinen. On mahdollista, että HCoV-229E-laboratoriokannan laaja viljely johti ORF4:n typistymiseen. Tämä voi viitata siihen, että proteiini ei ole välttämätön soluviljelyssä, mutta ORF4-proteiinin erittäin konservoitunut aminohapposekvenssi kliinisten isolaattien välillä viittaa siihen, että proteiinilla on tärkeä rooli in vivo.

**Tulos**

Virology Journal Human coronavirus 229E koodaa yhtä ORF4-proteiinia piikki- ja kuorigeenien välissä.

**Esimerkki 1.4362**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) lepakko-alkuperää koskeva ehdotus on elvyttänyt muiden lepakoista peräisin olevien koronavirusten tutkimukset lajien välisen siirtymispotentiaalin osalta. Lepakkokoronavirus (BatCoV) HKU9 on tärkeä betakoronavirus (betaCoV), joka kuuluu fylogeneettisesti samaan sukuun kuin MERS-CoV. Lepakkoseurantatiedot osoittivat, että BatCoV HKU9 on levinnyt ja kiertänyt lepakoissa laajalti. Tämä korostaa, että virusta on tarpeen luonnehtia, koska se voi ylittää lajirajat. Koronaviruksen piikkiproteiinin (S-proteiini) reseptoria sitova domeeni (RBD) tunnistaa isännän reseptoreita viruksen pääsyn välittämiseksi, ja se on siksi keskeinen tekijä, joka määrittää viruksen trooppisuuden ja siirtokyvyn. Tässä tutkimuksessa BatCoV HKU9:n oletettu S RBD (HKU9-RBD), joka on homologinen muiden rakenteellisesti ja toiminnallisesti määriteltyjen betaCoV:n RBD:iden kanssa, karakterisoitiin biofysikaalisten ja kristallografisten menetelmien avulla. Pintaplasmoniresonanssin avulla osoitimme, että HKU9-RBD ei sitoudu SARS-CoV-reseptoriin ACE2 eikä MERS-CoV-reseptoriin CD26. Lisäksi määritimme HKU9-RBD:n atomirakenteen, joka odotetusti koostuu ytimestä ja ulkoisesta osa-alueesta. Ydinosa-alueen taitos muistuttaa muiden betaCoV RBD:iden taitososia, kun taas ulkoinen osa-alue on rakenteellisesti ainutlaatuinen, sillä se on yksi kierre, mikä selittää HKU9-RBD:n kyvyttömyyden reagoida ACE2:n tai CD26:n kanssa. Vertailemalla saatavilla olevia RBD-rakenteita ehdotimme lisäksi, että betaCoV:n RBD:t sitovat homologista osa-alueiden välistä sidostapaa, joka ankkuroi ulkoisen osa-alueen ydinosa-alueeseen. Paljastetut RBD-ominaisuudet valaisevat betaCoV:n evoluutioreittiä. C-oronavirukset ovat suuria, vaipallisia ja positiivisjuosteisia.

**Tulos**

Lepakosta peräisin olevan koronaviruksen HKU9-piikkiproteiinin oletettu reseptoria sitova domeeni: Betacoronaviruksen reseptoria sitovien motiivien evoluutio.

**Esimerkki 1.4363**

Yli 10 prosentilla toipuneista ja kotiutuneista potilaista SARS-CoV-2:n uusintatesti oli positiivinen, mikä herättää kansanterveydellistä huolta siitä, voivatko he olla mahdollisia tartunnan lähteitä. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että havaittavissa oleva virusgenomi kotiutetuilla potilailla saattaa merkitä vain viruksen fragmenttien läsnäoloa, ja se tuskin voisi muodostaa infektion alkuperän, koska sen pitoisuus on erittäin alhainen. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Otsikko: SARS-CoV-2:n täyspitkän genomin epäonnistunut havaitseminen ultrasyvällä sekvensoinnilla toipuneilta ja kotiutetuilta potilailta, jotka testattiin uudelleen viruksen PCR-positiivisiksi Kirjoittajat: SARS-CoV-2:n koko pituuden havaitseminen ultrasyvällä sekvensoinnilla.

**Esimerkki 1.4364**

Streptococcus pneumoniaen (S. pneumoniae) aiheuttama sekundaarinen bakteeriperäinen keuhkoinfektio on vakava terveysongelma erityisesti kehitysmaissa. Oletamme, että monille antibiooteille vastustuskykyisten kantojen ilmaantuminen vaarantaa nykyiset hoidot näillä alueilla. Sekundääri-infektioiden aiheuttamat kuolemantapaukset liittyvät useammin akuuttiin keuhkovaurioon, joka on yleinen seuraus hypertsytokinemiasta, kuin itse infektioon. Koska sekundaarisen bakteeriperäisen keuhkokuumeen ennuste on usein huono, tarvitaan pikaisesti uusia lähestymistapoja hoitotulosten parantamiseksi, jotta voidaan vähentää suurta sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Käyttämällä sekundaarisen bakteeriperäisen keuhkoinfektion peräkkäisen kaksoisinfektion hiirimallia osoitamme, että isännän ohjaama hoito angiopoietiinin kaltaisen 4 c-isomuodon (cANGPTL4) immunoneutralisaation avulla vähensi keuhkoödeemaa ja -vaurioita infektoituneilla hiirillä. RNA-sekvensointianalyysi osoitti, että anti-cANGPTL4-hoito paransi immuuni- ja hyytymistoimintoja ja vähensi sisäistä verenvuotoa ja turvotusta. Tärkeää on, että anti-cANGPTL4-vasta-aine, kun sitä käytettiin samanaikaisesti joko tavanomaisten antibioottien tai antipneumolysiinivasta-aineen kanssa, pidensi hiirten eloonjäämisen mediaania monoterapiaan verrattuna. Anti-cANGPTL4-hoito paransi immuunisolujen fagosytoosia bakteereista ja rajoitti samalla liiallista tulehdusta. Tämä immuunivasteiden muutos paransi sekundaarisen pneumokokkipneumonian tautitilannetta. Kaiken kaikkiaan tutkimuksemme korostaa, että isännän ohjaamat hoitostrategiat ovat käyttökelpoinen lisä tavanomaisiin mikrobilääkehoitoihin.

**Tulos**

Angiopoietiini-Like 4:n vasta-ainehoito vähentää keuhkoödeemaa ja -vammoja sekundaarisessa pneumokokin aiheuttamassa keuhkokuumeessa.

**Esimerkki 1.4365**

Tässä katsauksessa käsitellään lintujen paramyxovirusta Newcastlen tautivirusta (NDV) ja kuvataan ominaisuuksia, jotka selittävät sen onkolyyttisen aktiivisuuden, sen kasvainselektiivisen replikaatiokäyttäytymisen ja sen immuunijärjestelmää stimuloivan vaikutuksen ihmissoluihin. Normaalien solujen voimakas interferonivaste NDV:n kanssa kosketuksiin joutuessaan näyttää olevan perustana viruksen hyvälle siedettävyydelle syöpäpotilailla ja sen immuunijärjestelmää stimuloiville ominaisuuksille, kun taas kasvainsolujen heikko interferonivaste selittää kasvainselektiivisen replikaation ja onkolyysiominaisuuden. Erilaisia konsepteja tämän viruksen käytöstä syövän hoidossa tuodaan esiin, ja kliinisistä tutkimuksista saaduista tuloksista tehdään yhteenveto. Käänteisen genetiikan tekniikan avulla on viime aikoina voitu kloonata genomi ja lisätä uusia vieraita geenejä, jolloin on voitu tuottaa uusia rekombinantti-viruksia. Niitä voidaan tulevaisuudessa käyttää uusien terapeuttisten geenien siirtämiseen kasvaimiin ja myös immunisointiin uusia patogeenejä vastaan. Geenien transkription modulaarinen luonne, havaitsemattoman rekombinaationopeuden ja DNA-vaiheen puuttumisen replikaatiosyklissä tekevät NDV:stä sopivan ehdokkaan turvallisen ja vakaan rokotteen ja geeniterapiavektorin rationaaliseen suunnitteluun.

**Tulos**

30 luku Newcastlen tautivirus: Ncastle Newcastle: Lupaava vektori syövän virus-, immuno- ja geeniterapiaan.

**Esimerkki 1.4366**

Ihmisen papilloomavirusinfektio (HPV) on yleisin sukupuoliteitse tarttuva tauti maailmanlaajuisesti. HPV:t ovat onkogeenisiä pieniä kaksijuosteisia DNA-viruksia, jotka ovat kohdunkaulan syövän ja muiden syöpätyyppien ensisijainen aiheuttaja, muun muassa peräaukon, suunielun, emättimen, vulvan ja peniksen syövässä. Ehkäisevä rokottaminen HPV:tä vastaan on houkutteleva strategia kohdunkaulan syövän ja joidenkin muiden syöpätyyppien ehkäisemiseksi. Turvallisia ja tehokkaita rokotteita HPV-infektioita vastaan on kuitenkin vain vähän. Nykyiset ensimmäisen sukupolven kaupalliset HPV-rokotteet ovat kalliita tuottaa ja toimittaa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää vaihtoehtoinen voimakas HPV-rekombinantti L1-pohjainen rokote tuottamalla HPV-viruksen kaltaisia hiukkasia rokotteeseen, jota käytetään tällä hetkellä maailmanlaajuisesti. Elävän heikennetyn tuhkarokkoviruksen (MV) rokotteiden turvallisuus ja teho on vakiintunut, ja käänteisellä genetiikalla tuotettu rekombinantti MV (rMV) voi olla hyödyllinen HPV-rokotekandidaattien tuottamisessa kehitysmaiden tarpeisiin. Tutkimme kädellisillä ihmisillä rMV:llä vektoroitua HPV-rokotetta rinnakkain klassisen alumiiniadjuvanttia sisältävän, Pichia pastoriksessa tuotetun HPV16L1- ja 18L1-proteiinirokotteen kanssa. Arvioitiin yhdistettyä prime-boost-menetelmää, jossa käytettiin molempia rokotteita, sekä immuunihäiriöitä, jotka johtuivat jo olemassa olevasta immuniteetista MV:tä vastaan. MV:n, Pichia-rokotteen ja niiden yhdistelmän aiheuttaman humoraalisen immuunivasteen havaittiin synnyttävän HPV16L1- ja 18L1-spesifisen IgG:n kokonaismäärän ja neutraloivien vasta-aineiden titterit. Jo olemassa olevat tuhkarokkovasta-aineet eivät estäneet immuunivastetta HPV16L1:tä ja 18L1:tä vastaan.

**Tulos**

Uuden sukupolven HPV-rokotteiden immunogeenisuus kädellisillä: HPV-rokote ja Pichia pastoris -rekombinanttiproteiinirokote.

**Esimerkki 1.4367**

Analysoitiin 306 tartunnan saaneesta potilaasta peräisin olevien A(H1N1)pdm09-influenssaviruksen isolaattien neuraminidaasigeenit (NA). Oseltamiviirille resistenttien virusten esiintymisestä Brasiliassa ei ole aiemmin raportoitu. Kliinisiä näytteitä kerättiin Rio Grande do Sulin osavaltiossa (RS) vuosina 2009-2011, ja niissä tunnistettiin kaksi NA-inhibiittorille vastustuskykyistä mutanttia, toinen vuonna 2009 (H275Y) ja toinen vuonna 2011 (S247N). Tutkimuksessa havaittiin, että resistenttien virusten esiintyvyys oli alhainen (0,8 %), eivätkä resistentit mutantit levinneet koko RS-alueelle.

**Tulos**

Oseltamiviirille vastustuskykyinen A(H1N1)pdm09-influenssavirus Etelä-Brasiliassa.

**Esimerkki 1.4368**

Muodollisia, kvantitatiivisia lähestymistapoja käytetään nykyään laajalti ennusteiden laatimiseen tartuntatautien puhkeamisen todennäköisyydestä, taudin leviämisestä ja sen torjunnasta. Käytettävissä on useita vakiintuneita menetelmiä, kuten riskitekijäanalyysi, riskimallinnus ja dynaaminen mallinnus. Ennustava mallintaminen on kuitenkin hyvin pitkälti "mahdollisuuksien taidetta", mikä johtaa siihen, että tutkimuspanostukset suuntautuvat tietyille aloille ja jäävät pois muilta, jotka saattavat olla vähintään yhtä tärkeitä. Ihmisten ja eläinten tautien, kuten aidsin, influenssan, suu- ja sorkkataudin ja BSE:n, epidemiologian ja valvonnan kvantitatiivisen mallintamisen kiistattoman menestyksen perusteella on kiinnitettävä huomiota kokonaisvaltaisemman kehyksen kehittämiseen, jossa otetaan huomioon tautiriskien taustalla olevien tekijöiden rooli väestörakenteesta ja käyttäytymisestä maankäyttöön ja ilmastonmuutokseen. Samaan aikaan on vielä huomattavasti parantamisen varaa siinä, miten kvantitatiivisista analyyseistä ja niiden tuloksista tiedotetaan poliittisille päättäjille ja muille sidosryhmille. Lähtökohtana olisivat yleisesti hyväksytyt ohjeet "hyvistä käytännöistä" ennustemallien kehittämiseksi ja käyttämiseksi.

**Tulos**

Miten tehdä ennusteita tulevista tartuntatautiriskeistä?

**Esimerkki 1.4369**

Monoklonaalisten vasta-aineiden eristäminen on tärkeä tekniikka, kun halutaan ymmärtää vasta-aineiden erityispiirteitä ja ominaisuuksia, jotka ovat humoraalisen immuunivasteen taustalla tietylle antigeenille. Tässä kuvataan tekniikka monoklonaalisten vasta-aineiden eristämiseksi ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisista soluista. Protokolla sisältää strategiat kytkentämuistissa olevien B-solujen eristämiseksi perifeerisestä verestä, B-solujen viljelemiseksi, supernatantin poistamiseksi seulontaa varten ja B-solujen lyysaamiseksi immunoglobuliinin raskaan ketjun ja kevyen ketjun monistamista ja kloonausta varten. Olemme havainneet, että lisäämällä sytokiineja IL-2, IL-21 ja säteilytettyjä 3T3-msCD40L-syöttösoluja voidaan onnistuneesti stimuloida kytkentämuistissa olevia B-soluja tuottamaan suuria IgG-pitoisuuksia supernatantissa. Tämän jälkeen supernatantti voidaan seuloa sopivilla määrityksillä sitoutumisen tai muiden toimintojen varalta. Tämä protokolla voidaan toteuttaa 2 viikossa. Se on mukautettavissa käytettäväksi muilla lajeilla, ja sen avulla voidaan eristää tehokkaasti vasta-aineita, joilla on haluttu toiminnallinen ominaisuus, ilman että spesifisyys tunnetaan etukäteen. Jäljennökset ja käyttöoikeustiedot ovat saatavilla verkossa osoitteessa http://www.nature.com/reprints/index.html. Kirjeenvaihto osoitetaan M.C:lle (mconnors@nih.gov). 3 Nämä kirjoittajat osallistuivat tähän työhön yhtä paljon. Huomautus: Kaikki lisätiedot ja lähdetietotiedostot ovat saatavilla artikkelin verkkoversiossa. AUTTAJIEN OSALLISTUMINEN M.C., L.L., J.R.M., N.A.D.-R. ja N.S.L. kehittivät ja optimoivat B-soluviljelyprotokollan. J.H., L.L. ja B.H.K. suorittivat B-solujen lajittelun ja eristivät voimakkaita ja laajasti neutraloivia vasta-aineita. S.A.M. johti potilaiden kliinistä hoitoa. C.-L.L., E.T. ja R.T.B. seuloivat B-soluviljelmien supernatantit neutralointiaktiivisuuden osalta.

**Tulos**

Ihmisen monoklonaalisten vasta-aineiden eristäminen perifeerisen veren B-soluista

**Esimerkki 1.4370**

Yksi nykyaikaisen lääketieteen haasteista on kasvainten heterogeenisuuden ymmärtäminen ja hoito. Useimmissa kasvaimissa esiintyy kasvaimen sisäistä heterogeenisuutta sekä genomi- että proteomitasolla, mikä vaikuttaa merkittävästi terapeuttisten kohteiden vasteisiin. Hypoksia ja solustressi vaikuttavat hoitokohteeseen liittyviin geeniekspressiopolkuihin. Havainto, että eukaryoottisen initiaatiotekijän (eIF) 4E:n (ja sen fosforyloidun muodon, p-eIF4E:n) kaltaiset kohteet ilmentyvät yleensä homogeenisesti kaikissa kasvaimissa hypoksiasta tai muista solustressitilanteista riippumatta, avaa kuitenkin jännittävän mahdollisuuden, että pahanlaatuisia kasvaimia voitaisiin hoitaa hoitomuodoilla, joissa eIF4E:n fosforylaatioon kohdistaminen yhdistetään immuunijärjestelmän tarkistuspisteiden estäjiin tai kemoterapiaan.

**Tulos**

Molekulaarisen kasvainheterogeenisuuden tuolla puolen: proteiinisynteesi ottaa ohjat käsiinsä.

**Esimerkki 1.4371**

Reaaliaikainen RT-PCR-määritys standardoitiin ja arvioitiin viimeaikaisen pandemian 2009 H1N1-kannan havaitsemiseksi, joka levisi ympäri maailmaa ja aiheutti valtavia ihmishenkien menetyksiä. Monistimme hemagglutiniinigeenin (HA) konservoituja alueita 438 kliinisestä näytteestä reaaliaikaisella RT-PCR-määrityksellä pandemiallisen influenssaviruksen nopeaa tunnistamista varten. Reaaliaikainen RT-PCR optimoitiin, ja alukkeet ja koettimet testattiin tunnettujen negatiivisten ja positiivisten kontrollien paneelia vastaan. HeLa-solulinjasta eristetty RNA toimi laatukontrollina. Perinteistä RT-PCR:ää, joka on vakiintunut influenssaviruksen diagnosointimenetelmä, verrattiin reaaliaikaiseen RT-PCR:ään. Testatuista 438 kliinisestä näytteestä 212 näytettä todettiin positiivisiksi influenssa A -virukselle (SD 46,669), joista 139 näytteessä todettiin pandemian 2009 H1N1-virus ja 73 näytteessä kausiluonteisen influenssaviruksen virus. Raportoimme, että reaaliaikainen RT-PCR-määritys tarjoaa sekä korkean herkkyyden että spesifisyyden verrattuna perinteiseen tunnistusmenetelmään. Reaaliaikainen RT-PCR-määritys mahdollistaa sikojen pandemian 2009-H1N1-viruksen nopean tunnistamisen hyvin alhaisilla viruspitoisuuksilla, jotka perinteisellä RT-PCR:llä ovat negatiivisia. Tämä optimoitu määritys voi olla erittäin hyödyllinen väline sekä epidemiologien että lääkäreiden apuna.

**Tulos**

Uuden influenssapandemian 2009 H1N1-viruksen diagnosointi sairaalahoitopotilaiden keskuudessa

**Esimerkki 1.4372**

Shiga-toksiinia tuottavat Escherichia coli -bakteerit ovat patogeenisiä bakteereja, joita esiintyy ihmisten ruoansulatuskanavassa. Vakavat infektiot voivat johtaa hengenvaarallisiin komplikaatioihin erityisesti pienillä lapsilla ja vanhuksilla. Tällä hetkellä epäjohdonmukaisen ja epäselvän itämisaikajakauman ymmärtäminen voi auttaa tautitaakan hallinnassa. Teimme systemaattisen katsauksen taudinpurkauksia koskevista tutkimusraporteista, poimimme yksittäisiä itämisaikatietoja ja yhteenvetoestimaatteja, testasimme heterogeenisuutta, luokittelimme tutkimukset alaryhmiin, joissa heterogeenisuus on vähäistä, ja teimme meta-analyysin yksilöidäksemme tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa taudinaiheuttajan itämisaikajakaumaan. Katsaukseen sisällytettiin 28 tutkimusta (joista yksi sisälsi tietoja kahdesta taudinpurkauksesta), ja tuloksena saatu I 2 -arvo oli 77 prosenttia, mikä osoittaa suurta heterogeenisuutta. Tutkimukset luokiteltiin viiteen alaryhmään, joiden keskimääräinen itämisaika vaihteli 3,5 ja 8,1 päivän välillä. Itämisaika piteni potilaan iän myötä, ja se lyheni 7,2 tunnilla jokaista 10 prosentin lisäystä kohti.

**Tulos**

Shiga-toksiinia tuottavan Escherichia coli -bakteerin inkubaatioajan tarkastelu

**Esimerkki 1.4373**

Taustaa: Sairaanhoitajien työtyytyväisyydestä on tehty runsaasti tutkimusta, mutta sairaanhoitajien työtyytyväisyyteen vaikuttavia alueellisia eroja koskevia julkaisuja on niukasti. Tarkoitus: Vertailla Manner-Kiinan pohjoisten ja eteläisten sairaaloiden välisiä eroja sairaanhoitajien työtyytyväisyyden suhteen. Menetelmät: Tutkimusmenetelmäksi valittiin poikkileikkaustutkimus. Tiedot analysoitiin kuvailevien tilastojen, riippumattoman t-testin, khiin neliö -testin, korrelaation ja lineaarisen regression avulla. Tulokset: Pohjoisten sairaaloiden sairaanhoitajat olivat vanhempia ja heillä oli korkeampi koulutustaso, mutta heidän palkkansa oli alhaisempi kuin eteläisten sairaaloiden sairaanhoitajilla. Näistä palkkaeroista huolimatta pohjoisen sairaanhoitajat arvioivat työtyytyväisyytensä johdonmukaisesti paremmaksi kaikilla muilla osa-alueilla paitsi ammatillisissa mahdollisuuksissa. Päätelmät: Alueelliset erot liittyivät sairaanhoitajien työtyytyväisyyteen. Mahdollisia vaikuttavia tekijöitä olivat kahden alueen väliset filosofiset, kulttuuriset ja taloudelliset erot. Sairaanhoitajien työtyytyväisyyteen mahdollisesti liittyviä merkittäviä alueellisia eroja olisi tutkittava tulevissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Manner-Kiinan sairaanhoitajien työtyytyväisyyden alueelliset erot

**Esimerkki 1.4374**

Taustaa: Sairaalassamme todettiin sairaalahoitoon liittyvä MERS-infektio. Teimme kattavan analyysin selvittääksemme MERS:n leviämisreitin ja rutiininomaisen infektioiden ehkäisypolitiikkamme kyvyn hallita tätä taudinpurkausta. Menetelmät: Tämä on tapauskohorttitutkimus, jossa käytettiin taannehtivasti analysoituja tietoja sairauskertomuksista, suljetusta televisiosta, henkilökohtaisista haastatteluista ja kansallisesta tietokannasta. Analysoimme tietoja MERS-taudin tarttumisriskissä olevista henkilöistä, joista 228 oli päivystysosastolla ja 218 yleisosastolla. Henkilöstön sijaintia ja liikkumista, henkilökohtaisia suojavarusteita ja käsihygieniaa koskevat tiedot kirjattiin. Tartuntariski määritettiin indeksipotilaalle altistumisen laajuuden perusteella: 1) suuri riski: oleskelu 2 metrin säteellä; 2) keskisuuri riski: oleskelu samassa huoneessa samaan aikaan; ja 3) pieni riski: oleskelu vain samalla osastolla ilman kontaktia. Tulokset: Indeksipotilas oli vanha potilas, joka otettiin sairaalahoitoon. Indeksipotilaalta tunnistettiin 11 tartuntaa, joista 4 sai tartunnan sairaalassamme. Päivystysosaston henkilökunta noudatti paremmin rutiininomaisia infektioiden ehkäisymenetelmiä objektiivisesti havaittuna: 93 % käytti kirurgista naamiota ja 95,6 % pesi kätensä. Vain 1,8 %:n henkilökunnasta havaittiin käyttävän kirurgista maskia GW:ssä. Päivystyspoliklinikalla oli enemmän riskihenkilöitä kuin päivystyspoliklinikalla (14,5 % vs. 2,8 %), mutta tartuntojen määrä oli suurempi päivystyspoliklinikalla (16,7 %; 1/6) kuin päivystyspoliklinikalla (3 %; 1/33). Keski- ja matalan riskin ryhmissä ei ollut yhtään tartuntaa ED:ssä. Muutoin 2 potilasta sai tartunnan GW:ssä matalan riskin ryhmässä. MERS tarttui heihin epäsuorasti indeksipotilasta hoitaneen henkilökunnan välityksellä. Päätelmät: Tutkimuksemme tarjoaa vakuuttavaa näyttöä siitä, että rutiininomaisilla infektioiden ehkäisymenetelmillä voidaan vähentää huomattavasti MERS:n sairaalainfektioiden leviämistä. Perinteinen eristäminen perustuu pääasiassa potilaiden kontaktien jäljittämiseen MERS-epidemian puhjetessa. Se olisi kuitenkin ulotettava koskemaan kaikkia henkilöitä, joita hoitaa kuka tahansa lääketieteellinen työntekijä, joka on kosketuksissa MERS-potilaiden kanssa. (Jatkuu seuraavalla sivulla)

**Tulos**

Lääketieteellisen henkilökunnan välityksellä tapahtuvan tartunnan leviämisen riski ja rutiininomaisen infektioiden ehkäisyperiaatteen merkitys Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) nosokomiaalisessa taudinpurkauksessa: kuvaileva analyysi Etelä-Korean tertiäärisairaalasta.

**Esimerkki 1.4375**

Infektion aikana tai rokotuksen jälkeen syntyneet B-muistisolut toimivat vartijoina, jotka suojaavat tulevia infektioita vastaan. Kun B-muistisolut altistuvat toistuvasti antigeenille, ne erilaistuvat uusiksi vasta-aineita erittäviksi plasmasoluiksi, jotka tarjoavat nopean ja kestävän suojan. Jotkin taudinaiheuttajat kiertävät humoraalisen immuunijärjestelmän tai tukahduttavat sen tai saavat aikaan B-muistisoluja, joiden kyky erilaistua uusiksi plasmasoluiksi on heikentynyt. Näin isäntä on altis kroonisille tai toistuville infektioille. Yksittäisten solujen ja seuraavan sukupolven vasta-ainegeenien sekvensoinnin avulla voidaan analysoida yksityiskohtaisesti patogeenispesifistä muistin B-solurepertuaaria. Vasta-ainegeenisekvensseistä tuotetut monoklonaaliset vasta-aineet mahdollistavat repertuaarin toiminnallisen analyysin. Tässä katsauksessa käsitellään sitä, mitä tähän mennessä on saatu selville erilaisten patogeenispesifisten B-muistisoluosastojen analyysistä, ja kuvataan niiden repertuaarien suuria eroja. Tällaiset tiedot voivat valaista keinoja, joilla voidaan edistää rokotteiden ja terapeuttisten vasta-aineiden suunnittelun parantamista.

**Tulos**

Oivalluksia ihmisen antigeenispesifisen muistin B-solurepertuaarien analyysistä

**Esimerkki 1.4376**

Immuunijärjestelmän ja keskushermoston (CNS) väliset vuorovaikutukset muodostavat nisäkkäiden monimutkaisimman ja vuorovaikutteisimman säätelyverkoston. Keskushermoston muodostavien solutyyppien korkea erikoistumisaste ja niiden monimutkainen kommunikaatio säätelevät sekä kognitiivisia että elintärkeitä toimintoja. Viestintäverkoston häiriöt ja keskushermoston huonot uusiutumisominaisuudet tekevät tästä elimestä haavoittuvan sekä mikrobiologisille että fyysisille vammoille. Vaikka tiedetään, että isännän vasteita on säädeltävä tiukasti, jotta CNS:n toiminta säilyy ja autoimmuniteetin esiintyvyys minimoidaan, CNS:n immuuni- ja korjausvasteita sääteleviä tekijöitä ei tunneta hyvin. Sen lisäksi, että keskushermoston soluilla ei ole omaa imunestejärjestelmänsä, ne ilmentävät vain vähän tai ei lainkaan suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) 1-3 koodaamia molekyylejä. Siksi rauhallisessa keskushermostossa on vain vähän endogeenistä antigeenin esittelyä tai potentiaalia T-solujen aktivoimiseksi. Vaikka tämän vähäisen immunologisen aktiivisuuden taustalla olevaa perustetta ei täysin tunneta, sekä neuronien että mikroglian, astrosyyttien ja oligodendrosyyttien edustaman gliapopulaation (BOX 1) väliset vuorovaikutukset sekä neurotrofiinien ja transformoivan kasvutekijä-β:n konstitutiivinen eritys saattavat osaltaan vaikuttaa tähän hiljaiseen lepotilaan 1,4-7 . Veri-aivoesteen (BBB) endoteelisolujen rajallinen adheesiomolekyylien ilmentyminen ja näiden solujen väliset tiiviit liitokset rajoittavat tai estävät myös suurten molekyylien, kuten vasta-aineiden, ja T-solujen pääsyn keskushermostoon 2,8 . Tästä huolimatta muutamat aktivoidut/muistissa olevat CD4+- ja CD8+-T-solut kiertävät satunnaisesti keskushermostossa ilman vaarasignaaleja ja joko poistuvat tai kuolevat paikan päällä, kun antigeeniä ei tunnisteta 2,8 . Tiivistelmä | Useat virukset infektoivat nisäkkäiden keskushermostoa (CNS), ja joillakin niistä on tuhoisia seurauksia, kun taas toiset aiheuttavat kroonisia tai pysyviä infektioita, joihin liittyy vain vähän tai ei lainkaan ilmeistä patologiaa. Hiiren keskushermoston koronavirusinfektio havainnollistaa sekä synnynnäisen immuunivasteen että isännän spesifisten efektorimekanismien osuutta, jotka kontrolloivat viruksen replikaatiota keskushermoston eri solutyypeissä. Huolimatta akuutin virusinfektion T-soluvälitteisestä hallinnasta isännän säätelymekanismit, jotka on todennäköisesti suunniteltu suojelemaan keskushermoston eheyttä, vaikuttavat osaltaan siihen, että virusta ei saada eliminoitua. Akuutin infektion aikana ilmenevistä sytolyyttisistä efektorimekanismeista eroaa ei-lyyttinen humoraalinen immuniteetti, joka tukahduttaa infektiivisen viruksen pysyvyyden aikana.

**Tulos**

Neurotrofiinit Keskushermoston koronavirusinfektio: isännän ja viruksen välinen vastakkainasettelu.

**Esimerkki 1.4377**

Taustaa: On epäselvää, onko tämän ja atooppisen diateesin välillä syy-yhteyttä, vaikka hengitystiesynkyyti-viruksen (RSV) aiheuttamat alempien hengitysteiden infektiot varhaislapsuudessa johtavat myöhemmin hengitysteiden hyperreaktiivisuuteen. Tavoitteet: Jotta RSV LRTI:n ja atooppisen diateesin vaikutukset myöhempään toistuvaan hengityksen vinkumiseen voitaisiin erottaa toisistaan, tarkastelimme aikaisemman palivitsumabin antamisen suojaavaa vaikutusta myöhemmältä toistuvalta hengityksen vinkumiselta imeväisillä, joilla oli ja joilla ei ollut suvussa atopiaa. Menetelmät: Prospektiivinen monikeskuksinen, sovitettu kaksoiskohorttitutkimus tehtiin 27 keskuksessa Euroopassa ja Kanadassa. Lääkärin diagnosoimien toistuvien hengityksen vinkunoiden määrää alle 36 raskausviikon ikäisillä ennenaikaisilla lapsilla, jotka olivat saaneet palivitsumabia ensimmäisen elinvuotensa aikana, verrattiin raskausikäänsä vastaavien kontrolliryhmien määrään. Tulokset: Palivitsumabin suhteellinen suojavaikutus lääkärin diagnosoimaan toistuvaan hengityksen vinkumiseen 2-5 vuoden iässä oli 68 % niillä, joilla ei ollut astmaa suvussa (odds ratio, 0,32; (95 % CI, 0.14-0,75; N 5 146 palivitsumabihoitoa saanutta, 171 hoitamatonta) ja 80 % niillä, joilla ei ollut suvussa atopiaa tai ruoka-aineallergioita (odds ratio, 0,20; 95 % CI, 0,07-0,59; N 5 101 palivitsumabihoitoa saanutta, 100 hoitamatonta). Sitä vastoin palivitsumabilla ei ollut vaikutusta myöhempään toistuvaan hengityksen vinkumiseen 90 lapsella, joilla oli suvussa atopiaa tai ruoka-aineallergiaa, verrattuna 130:een hoitamattomaan lapseen, joiden suvussa oli atooppisia lapsia. Päätelmät: Hengitystiesynktioviruksen ennaltaehkäisy ei-atopiaa sairastavilla lapsilla vähentää 80 %:lla toistuvan hengityksen vinkumisen suhteellista riskiä, mutta sillä ei ole mitään vaikutusta lapsilla, joilla on atooppinen sukuhistoria. Tämä viittaa siihen, että RSV altistaa toistuvalle hengityksen vinkumiselle atopiasta riippumattomalla mekanismilla. (J Allergy Clin Immunol 2010;126:256-62.)

**Tulos**

Hengitystieinfektioviruksen vaikutus myöhempään toistuvaan hengityksen vinkumiseen atooppisilla ja ei-atooppisilla lapsilla.

**Esimerkki 1.4378**

Ihmisen adenovirusvektorit (HAd-vektorit) ovat osoittaneet suurta potentiaalia rokotevektoreina. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet vektorin suunnittelun toteutettavuuden, vahvan antigeenin ilmentymisen ja suojaavan immuniteetin tämän järjestelmän avulla. Adenovirusvektoreiden kliinistä käyttöä rokotustarkoituksiin rajoittaa kuitenkin oletettavasti vektorin immuniteetti, joka on joko jo olemassa tai kehittyy nopeasti ensimmäisen adenovirusvektorilla tehdyn inokulaation jälkeen. Vektori-immuniteetti inaktivoi vektoripartikkelit ja poistaa nopeasti transduktoituneet solut, mikä rajoittaa transgeenin ilmentymisen kestoa. Voimakkaan vektori-immuniteetin vuoksi saman vektorin myöhempi käyttö on yleensä vähemmän tehokasta. Tämän rajoituksen kiertämiseksi on ehdotettu vaihtoehtoisiksi vektoreiksi muita kuin ihmisestä peräisin olevia adenovirusvektoreita. Sen lisäksi, että nämä vektorit välttävät HAd-immuniteetin, niillä on useimmat HAd-vektoreiden houkuttelevat ominaisuudet. Useita replikaatiokompetentteja tai replikaatiovirheellisiä adenovirusvektoreita on kehitetty ja tutkittu niiden potentiaalia rokotevektoreina. Tässä tarkastelemme viimeaikaisia edistysaskeleita erilaisten muiden kuin ihmisen adenovirusvektoreiden suunnittelussa ja karakterisoinnissa ja keskustelemme niiden mahdollisista sovelluksista ihmisten ja eläinten rokottamiseen.

**Tulos**

Muiden kuin ihmisestä peräisin olevien adenovirusten kehittäminen rokotevektoreiksi.

**Esimerkki 1.4379**

Keinotekoinen mikroRNA (amiRNA) -välitteinen viruksen replikaation estäminen on viime aikoina saanut merkityksensä viruksenvastaisen hoidon strategiana. Tässä tutkimuksessa arvioimme amiRNA-vektorin käytöstä saatavaa hyötyä japanin enkefaliittivirusta ( JEV) vastaan. Suunnittelimme kolme yksittäistä amiRNA-sekvenssiä JEV:n 3¢ untranslated region (3¢UTR) -konsensussekvenssiä vastaan ja testasimme niiden tehoa soluviljelmissä kasvatettua JEV Vellore-kantaa (P20778) vastaan hermosoluissa. Kolmen amiRNA:n sitoutumiskykyä 3¢UTR-alueeseen testattiin in vitro HEK293T-soluissa käyttäen JEV:n 3¢UTR:ää, joka oli merkitty luciferaasireporttivektorilla. AmiRNA:iden transientti transfektio ei ollut myrkyllistä soluille, kuten MTT-testistä kävi ilmi, ja se aiheutti minimaalisen induktion interferonin stimuloimassa geeniekspressiossa. Lisäksi tuloksemme osoittivat, että kahden amiRNA:n (amiRNA #1 ja amiRNA #2) ohimenevä ilmentyminen vähensi merkittävästi solunsisäistä viruksen RNA:ta ja ei-rakenteellista 1 (NS1) -proteiinia sekä vähensi infektiivisten viruspartikkelien vapautumista jopa 95-prosenttisesti viljelmän supernatantissa, mikä kävi ilmi virusplakkien pienentämismäärityksestä. Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittivat, että RNA-interferenssi, joka perustuu amiRNA:han, joka kohdistuu viruksen konservoituihin alueisiin 3¢UTR:ssä, oli hyödyllinen lähestymistapa JEV:n vastaisten nukleiinihappoinhibiittoreiden parantamiseen.

**Tulos**

Keinotekoinen mikroRNA-välitteinen japanilaisen aivotulehdusviruksen replikaation esto hermosoluissa

**Esimerkki 1.4380**

Päivitetyssä kirjallisuustutkimuksessa tunnistettiin 1 407 tunnistettua ihmisen patogeenilajia, joista 58 prosenttia on zoonoottisia. Näistä 177:ää pidetään nousevana tai uudelleen nousevana. Zoonoottiset taudinaiheuttajat kuuluvat tähän luokkaan kaksi kertaa todennäköisemmin kuin ei-zoonoottiset taudinaiheuttajat. Kehittymässä olevat ja uudelleen ilmenevät taudinaiheuttajat eivät ole vahvasti sidoksissa tiettyihin isäntätyyppeihin, mutta niiden isäntäalue on todennäköisesti laajin. Esiin nouseviin ja uudelleen ilmeneviin zoonooseihin liittyy monenlaisia tekijöitä, mutta maankäytön ja maatalouden muutokset sekä väestörakenteen ja yhteiskunnan muutokset mainitaan yleisimmin. Vaikka zoonoosipatogeenit ovatkin todennäköisin uusien ja uudelleen ilmenevien tartuntatautien lähde, vain pieni vähemmistö niistä on osoittautunut kykeneväksi aiheuttamaan suuria epidemioita ihmisväestössä.

**Tulos**

Isäntäalue sekä uudet ja uudelleen ilmenevät taudinaiheuttajat Isäntäalue sekä uudet ja uudelleen ilmenevät taudinaiheuttajat Kehittyvät tartuntataudit - www

**Esimerkki 1.4381**

Tarkoitus Hengitystieinfektiot ovat maailmanlaajuisesti merkittävä sairauksien aiheuttaja ja yleisin syy sairaalahoitoon keuhkokuumeen ja keuhkoputkentulehduksen vuoksi. Nämä kaksi tautia ovat alle 5-vuotiaiden lasten johtavia sairastuvuuden ja kuolleisuuden syitä. D-vitamiinilla uskotaan olevan immunomoduloivia vaikutuksia synnynnäiseen ja adaptiiviseen immuunijärjestelmään moduloimalla antimikrobisten peptidien, kuten katelisidiinin, ilmentymistä vasteena sekä virus- että bakteeriärsykkeille. Tämän katsauksen tavoitteena on tehdä yhteenveto viime aikoina julkaistuista tiedoista, jotka koskevat 25-hydroksivitamiini D:n [25(OH)D] mahdollisia yhteyksiä lapsuusiän hengitystieinfektiosairauksiin ja D-vitamiinilisän mahdollisia terveyshyötyjä. Menetelmät Kirjallisuushaku tehtiin PubMed-, Scopus- ja Google Scholar -tietokantojen avulla seuraavilla hakusanoilla: D-vitamiini, hengitystieinfektio, tuberkuloosi, influenssa, imeväis- ja lapsuusiän infektiot. Tulokset Useissa tutkimuksissa on havaittu yhteyksiä riittämättömien 25(OH)D-pitoisuuksien ja imeväisten ja pikkulasten ylempien tai alempien hengitystieinfektioiden kehittymisen välillä. Joissakin tutkimuksissa on myös esitetty, että D-vitamiinilisien antaminen voisi vähentää sekä lasten sairastuvuutta että kuolleisuutta näihin syihin. Johtopäätökset Useimmissa tutkimuksissa ollaan yhtä mieltä siitä, että D-vitamiinipitoisuuksien lasku on yleistä useimmilla imeväisillä ja lapsilla, joilla on hengitystietulehdus. Myös normaalilla tai korkealla 25(OH)D:n pitoisuudella näyttäisi olevan suotuisa vaikutus joidenkin mutta ei kaikkien näiden infektioiden esiintyvyyteen ja vakavuuteen. D-vitamiinilisää sisältävissä tutkimuksissa saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia siitä, onko lisäravinteesta hyötyä ja millä annoksilla.

**Tulos**

D-vitamiinitilanteen ja hengityselinten infektiosairauksien välinen yhteys imeväis- ja lapsuusiässä.

**Esimerkki 1.4382**

Taustaa: Osteonekroosi on työkyvyttömyyttä aiheuttava sairaus, johon liittyy korkea sairastuvuus. Vaikka kehonulkoinen shokkiaaltohoito (ESWT) tarjoaa ei-invasiivisen hoitovaihtoehdon, sen tehokkuudesta, käyttöaiheista ja vaikutusmekanismista on edelleen kiistelty. Menetelmät: Sähköinen tietokantahaku tehtiin PubMed-, Embase- ja Cochrane-kirjastojen avulla, jotta saatiin kerättyä kliinisiä tutkimuksia, tapausraportteja ja tapaussarjoja tästä aiheesta, minkä jälkeen kokeneet kliinikot poimivat ja arvioivat hyödylliset tiedot. Arvioimme mukaan otettujen todisteiden laatua käyttämällä Oxfordin näyttöön perustuvan lääketieteen keskuksen (EBM) todisteiden tasoja. Tulokset: Kaikkiaan 17 artikkelia, mukaan lukien 2 tapausraporttia, 9 avointa tutkimusta, 2 kohorttia ja 6 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, katsottiin soveltuviksi tähän järjestelmälliseen katsaukseen. Mukana olleissa tutkimuksissa käytettiin usein visuaalista analogia-asteikkoa (VAS), Harrisin lonkkapisteitä ja kuvantamistuloksia. Päätelmät: Analysoimalla systemaattisesti näitä todisteita voitiin päätellä, että ESWT voisi toimia turvallisena ja tehokkaana menetelmänä, jolla voidaan parantaa motorista toimintaa ja lievittää kipua potilailla, joilla on reisiluun lonkan osteonekroosi, erityisesti varhaisvaiheessa olevilla potilailla. Kuvantaminen osoitti, että luuydinturvotus lievittyi merkittävästi, mutta nekroottista luuta ei voitu kumota ESWT:n jälkeen. Tämä tekniikka voisi hidastaa tai jopa estää ONFH:n etenemisen ja siten vähentää leikkauksen tarvetta. Yhteistyö muiden konservatiivisten menetelmien kanssa ei parantaisi ESWT:n parantavaa vaikutusta. Samaan aikaan ONFH, johon liittyy erilaisia riskitekijöitä, reagoi samalla tavalla tähän ei-invasiiviseen hoitomenetelmään. Näitä johtopäätöksiä on kuitenkin tulkittava varovasti, koska mukana olevien julkaisujen laatu on heikko, ja lisätutkimukset ovat tarpeen ESWT:n vaikutuksen validoimiseksi ONFH:ssa. Lyhenteet: allo-HSCT = allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto, ARCO = association research circulation osseous, BMP = bone morphogenic protein, CD = core decompression, EBM = näyttöön perustuva lääketiede, EBM = evidence-based medicine, ESWT = ekstrakorporaalinen shokki-aaltohoito, ESWT = ekstrakorporaalinen shokki-aaltohoito, HBO = hyperbaarinen happihoito, ONFH = reisiluunpään osteonekroosi, RUNX2 = Runt-related transcription factor 2, SARS = vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä, SF-12 = 12-kohtainen lyhyt lomake, SLE = systeeminen lupus erythematosus, SR = systemaattinen katsaus, THA = lonkan totaalinen tekonivelleikkaus, VAS = visuaalinen analogia-asteikko, VEGF = verisuonten endoteelikasvutekijä, WOMAC = Western Ontarion ja McMasterin yliopistojen nivelrikkoindeksi.

**Tulos**

Ekstrakorporaalinen shokkiaaltohoito reisiluun pään osteonekroosissa Systemaattinen katsaus nyt saatavilla oleviin kliinisiin todisteisiin.

**Esimerkki 1.4383**

Virukset kaappaavat isäntäsolun toimintoja ja optimoivat ne viruksen lisääntymistä varten, mikä aiheuttaa vakavan uhan ihmisten terveydelle. Virukset ovat kuitenkin myös välineitä solubiologian ymmärtämiseksi, ja ne voivat olla tehokkaita reagensseja nanolääketieteessä. Molekyylitasolta solutasolle ulottuvien tutkimusten tavoitteena on ymmärtää virusten elinkaaren yksityiskohtia ja viruksen ja isännän vuorovaikutusta. Elektronimikroskooppitomografian viimeaikainen kehitys mahdollistaa virus- ja solutapahtumien tarkkailun hienojakoisin rakenteellisin yksityiskohdin kolmiulotteisesti. Yhdistämällä kiteytyksen ja elektronikryomikroskopian avulla saadut yksittäisten proteiinien ja makrokompleksien korkearesoluutioiset rakenteet ja kuvan rekonstruktio sub-tomografisilla tilavuuksilla tehtyihin rekonstruktioihin elektronitomografia on edistänyt virusinfektioiden rakenteellista ja mekaanista ymmärtämistä sekä in vitro että isäntäsoluissa.

**Tulos**

Viruksen elinkaari kuvattuna kolmiulotteisesti elektronimikroskooppitomografialla

**Esimerkki 1.4384**

Proteiineilla on yhteisiä peptidisekvenssejä, kuten ydinalueen lokalisointisignaali (nuclear localization signal, NLS), jotka ohjaavat ne tiettyihin kalvoon sidottuihin lokeroihin. Samankaltaisuuksia on havaittu myös eri signaaliluokissa, jotka ohjaavat proteiineja kalvottomiin, ydintä pienempiin lokeroihin. Yhteiset lokalisointisignaalit vaikuttavat alueelliseen ja ajalliseen alisoluorganisaatioon, ja niiden ajatellaan mahdollistavan eri molekyyliverkostojen koordinoidun reagoinnin tiettyyn signaalivihjeeseen. Tässä tunnistamme korkeamman asteen ja ennakoivan koodin, {[RR(I/L)X 3 r] (n, n>1) ؉[L(/N)(V/L)] (n,n>1) }, joka määrittää korkean affiniteetin vuorovaikutukset proteiiniryhmän ja nukleolin välille vasteena tietylle signaalille. Tätä asemasta riippumatonta koodia kutsutaan H ؉:n säätelemäksi nukleolipidätyssignaaliksi (NoDS H؉ ), ja proteiinien luokkaan kuuluvat cIAP2-apoptoosisäätäjä, VHL-ubikvitylaatiotekijä, HSC70-lämpösokkiproteiini ja RNF8-transkriptiosäätäjä. Tunnistamalla yhteisen subnukleaarisen kohdentumisen konsensussekvenssin työmme paljastaa subnukleaarisen järjestäytymisen dynamiikkaa ohjaavia sääntöjä ja osoittaa uusia säätelytapoja useille proteiineille, joilla on erilaiset vakiotilajakaumat ja dynaamiset ominaisuudet. Tämä artikkeli julkaistiin verkossa ennen painamista MBC in Press -lehdessä.

**Tulos**

Yhteisen subnukleaarisen lokalisointisignaalin □ D tunnistaminen

**Esimerkki 1.4385**

Fuusiopeptidit sisältävät konservoituneita hydrofobisia domeeneja, joita tarvitaan ehdottomasti erilaisten virusperheiden glykoproteiinien fusogeeniseen aktiivisuuteen. Vaikka 30 vuotta on tehty intensiivistä tutkimusta, niiden suuren sekvenssikonservaation taustalla olevia rakenteita ja toimintoja ei ole vielä täysin selvitetty. Pitkät hydrofobiset virusfuusiopeptidisekvenssit (VFP) ovat rakenteellisesti sidoksissa kolmeen peräkkäiseen tilaan biogeneesin jälkeen. Ensinnäkin VFP-sekvenssin on täytettävä ne natiivit vuorovaikutussuhteet, joita tarvitaan (meta)stabiiliin taittumiseen glykoproteiinikompleksien globulaarisissa ektodomeeneissa. Toiseksi fuusioprosessin alkaessa ne siirtyvät kohdesolukalvoon ja omaksuvat siellä tietyn konformaation. Yleisesti hyväksyttyjen mekanististen mallien mukaan VFP:n membraaniin sidotut tilat saattavat edistää viruksen ja solukalvon sulautumisen edellyttämää lipidikaksoiskerroksen uudelleenmuodostusta. Lopuksi ainakin joissakin tapauksissa useat VFP:t yhdistyvät transmembraaniankkureiden kanssa kalvon integraalisiin kierteisiin, jotka seuraavat lukitusliikettä, joka on oletettavasti kytköksissä fuusiohuokosten laajentumiseen. Tässä tarkastelemme VFP:iden kolmen tärkeimmän tilan eri näkökohtia, mukaan lukien muiden kalvoa siirtävien glykoproteiinialueiden antama toiminnallinen apu, ja keskustelemme lyhyesti niiden mahdollisuuksista kliinisten toimenpiteiden kohteina.

**Tulos**

Virusfuusiopeptidien kolme elämää

**Esimerkki 1.4386**

Tutkimme, voitaisiinko kiertävää osteopontinia (OPN) käyttää kohdunkaulan syövän biomarkkerina. Käytimme monoklonaalista vasta-ainetta (mAb 659), joka on spesifinen OPN:ssä olevalle ainutlaatuiselle ja ehjälle trombiinille herkälle kohdalle, ja käytimme estävää ELISA-testiä. Löysimme 33 kohdunkaulan syöpää sairastavalla potilaalla merkitsevästi korkeampia OPN-pitoisuuksia sekä plasmassa (keskiarvo +/-SD, 612 +/-106 ng/ml) että seerumissa (424 +/-121 ng/ml) verrattuna terveisiin tutkittaviin [409 +/-56 ng/ml 31 plasmanäytteestä (P < 0,0001) ja 314 +/-98 ng/ml 32 seeruminäytteestä (P = 0,0002), vastaavasti]. Samanlaisia tuloksia saatiin, kun suuremman ryhmän (147 henkilöä) kohdunkaulan syöpäpotilaiden plasmanäytteitä (560 +/-211 ng/ml) verrattiin terveiden henkilöiden samoihin plasmanäytteisiin (P = 0,0014). Merkittävämpää oli, että OPN-taso oli korkein taudin vaiheessa III-IV (614 +/-210 ng/ml, 52 henkilöltä; P = 0,0001) ja alhaisin ja erottelematon vaiheessa I (473 +/-110 ng/ml, 40 henkilöltä; P = 0,5318). Tällaista erottelukykyä ei havaittu, kun samankaltaisessa inhibitio-ELISA:ssa käytettiin eri spesifisyydeltään erilaista mAb:tä (mAb 446) kahden ryhmän vertailemiseksi ensimmäisessä tutkimuksessa; myös kaupallinen kaappaus-ELISA ei tuottanut tulosta. Potilaiden plasmasta löydetyn OPN:n geelifraktioinnilla saatiin tukea sille mahdollisuudelle, että kohde-epitooppi, jonka vasta-ainetutkimus näissä määrityksissä tunnisti, puuttui kiertävästä OPN:stä proteiinin typistymisen vuoksi. Potilaiden plasmasta löydetyn OPN:n geelifraktioinnilla löydettiin 60-64 kDa:n fragmentteja terveillä ihmisillä havaitun, oletettavasti täyspitkän OPN:n (68 kDa) sijasta. Miten nämä fragmentit syntyvät ja mikä on niiden mahdollinen rooli syövän biologiassa, on edelleen mielenkiintoinen kysymys. . OPN kuuluu pienten integriinejä sitovien ligandien, N-sidoksissa olevien glykofosfoproteiinien (SIBLINGit) perheeseen, ja se on erittäin konservoitunut nisäkkäiden keskuudessa [3] . Ihmisen OPN:ssä on 314 aminohappoa, mukaan lukien ainutlaatuinen ja konservoitu trombiinille herkkä kohta. Trombiini, jota tavallisesti esiintyy verenkierrossa, pilkkoo tämän kohdan, jolloin proteiini pirstoutuu suurin piirtein kahteen yhtä suureen osaan, joilla kummallakin on erilainen biologinen aktiivisuus. Proteiinin aminoterminaalinen puolikas sitoutuu useisiin solupinnan integriineihin, kuten αvβ1, αvβ3, αvβ5, αvβ6 ja α8β1, proteiinissa olevan arginiiniglysiini-glysiini-aspartaatti ( 159 RGD 161 ) -motiivin kautta sekä myös α4β1- ja α9β1-integriineihin trombiini-herkän paikan ( 162 SVVYGLR 168 ) kautta. Karboksiterminaalinen puoli on vuorovaikutuksessa CD44:n solupinnan spliisivarianttien CD44v6 ja CD44v3 kanssa [4, 5] . Näiden erilaisten solunulkoisten vuorovaikutusten kautta trombiini-aktivoituneella OPN:llä on keskeinen rooli erilaisissa fysiologisissa prosesseissa, kuten luun uudelleenmuodostuksessa, tulehduksessa ja haavan paranemisessa [6], sekä erilaisissa patologioissa, kuten autoimmuniteetissa [7-9] ja kasvainten metastaasissa [10] tai etenemisessä [11, 12] . Trombiinin aktivoiman OPN:n on myös raportoitu estävän syöpäsolujen apoptoosia tai edistävän niiden eloonjäämistä ja lisääntymistä [3] . Viime aikoina on osoitettu, että OPN:llä on solunsisäinen tehtävä, joka voi vaikuttaa erilaisiin soluprosesseihin, kuten kasvaimen etenemiseen [13] ja interferoni-α:n tuotantoon dendriittisissä soluissa [14] . Nämäkin toiminnot edellyttävät, että OPN-proteiini pilkkoutuu asianmukaisesti, ei trombiinin vaan erilaisten kaspaasien avulla [15] tai että se tuotetaan sopivina typistyminä RNA:n splice-varianteista [16] [17] [18] . Solunulkoisesti erilaiset metalloproteinaasit (MMP) pilkkovat myös OPN:ää erityyppisiksi fragmenteiksi, joilla on erilaisia kasvaimia aiheuttavia tai biologisia vaikutuksia [19, 20] . OPN:n yliekspressiota mRNA-transkriptien tai solunsisäisten proteiinien muodossa havaittiin rinta- tai keuhkosyövästä [21, 22] , munasarjasyövästä [23] ja kohdunkaulan syövästä [24] [25] [26] [27] peräisin olevissa kasvainkudoksissa. Merkittävästi kohonneita kiertävän OPN:n pitoisuuksia raportoitiin myös useista syöpätyypeistä, kuten kohdunkaulan syövästä [26] , eturauhassyövästä [28] ja paksusuolen ja peräsuolen syövästä [29] . Ristiriitaisia raportteja oli kuitenkin pään ja kaulan levyepiteelisolusyövästä [30, 31] . Lisäksi eri diagnostiikkasarjojen havaittiin antavan toisistaan melko erilaisia tuloksia samoista potilasnäytteistä [32] . Olimme kiinnostuneita käyttämään tätä ei-invasiivista menetelmää kohdunkaulan syöpäpotilaidemme tutkimiseen. Tämä syöpätyyppi on hyvin yleinen Hongkongissa [24]; se on erittäin invasiivinen ja tappava, koska tauti voi edetä nopeasti ja oireettomasti prekliinisestä leesiosta avoimeksi syöväksi. Olimme pettyneitä tuloksiin, joita saatiin aluksi kaupallisella OPN:n osoitussarjalla, ja päätimme siksi kehittää omat osoitusmäärityksemme. Tässä kuvaamme sellaisen määrityksen kehittämistä, joka perustuu ainutlaatuisen monoklonaalisen vasta-aineen käyttöön ja harvoin käytettyyn määritysmuotoon - inhibitio-ELISA.

**Tulos**

Osteopontinifragmentit, joilla on ehjä trombiinille herkkä kohta, kiertävät kohdunkaulan syöpäpotilailla.

**Esimerkki 1.4387**

Monet virukset käyttävät replikaatiostrategiaa, johon kuuluu suuren polyproteiinin kääntäminen, jonka virus- ja/tai soluproteaasit pilkkovat. Useat näistä viruksista, kuten HIV, HCV, Dengue-virus ja Länsi-Niilin virus, vaikuttavat vakavasti ihmisten terveyteen kaikkialla maailmassa. Tällä genomin organisointimenetelmällä on monia etuja virukselle, kuten geneettisen materiaalin tiivistyminen sekä proteiinien aktiivisuuden ajallinen ja alueellinen säätely riippuen polyproteiinin pilkkoutumistilasta. Polyproteiinien esiasteiden tutkiminen on välttämätöntä virusinfektion täydellisen ymmärtämisen ja mahdollisten uusien lääkekohteiden tunnistamisen kannalta; tällä hetkellä on kuitenkin saatavilla vain vähän atomirakenteita. Tässä esitellään neljän viimeaikaisen polyproteiinin esiasteen rakenteet viruksista, joilla on positiivisessa mielessä oleva RNA-genomi.

**Tulos**

Viruksen esiasteiden polyproteiinit: Replikaatiosta kypsymiseen.

**Esimerkki 1.4388**

Taustaa: Hengitystieinfektiovirus (RSV) on maailmanlaajuisesti yleisin lasten keuhkoputkentulehduksen ja keuhkokuumeen aiheuttaja. RSV-infektion jälkeisen korkean kuolleisuuden ja pitkittyneen sairastuvuuden riskitekijöitä ovat muun muassa ennenaikainen syntymä, keuhkopulmonaalinen dysplasia, synnynnäinen sydänsairaus ja Downin oireyhtymä. Jotkut aiemmin terveet, täysiaikaiset lapset, jotka ovat saaneet RSV-tartunnan, joutuvat kuitenkin myös sairaalahoitoon ja saavat jopa vakavia jälkitauteja tai kuolevat. Tapauksen esittely: Hän oli syntynyt täysiaikaisena ja kehittynyt normaalisti 2-vuotiaaksi asti. Sydän- ja keuhkopysähdys tapahtui 3 päivän kuluessa oireiden alkamisesta, joihin kuuluivat yskä ja korkea kuume. Täydellinen aivoturvotus oli selvästi havaittavissa, ja enkefalopatia oli kehittymässä. Virusantigeenin osoittaminen ja mikrobiomianalyysit suunäytteistä ja nenänielunäytteistä varmistivat RSV-infektion, kun taas verinäytteiden bakteeriviljelyt antoivat negatiivisen tuloksen. Tässä potilaassa havaittu RSV-kanta luokiteltiin alatyypiksi RSVB9, eikä mutaatiota löytynyt kuudesta antigeenikohdasta kohdennettuja lääkkeitä tai rokotteita varten. Päätelmät: Potilaalla oli vakava RSV:hen liittyvä infektio, joka oli hyvin todennäköisesti syynä hänen keskushermostoinfektioonsa ja akuutteihin neurologisiin komplikaatioihin.

**Tulos**

Kuolemaan johtanut tapaus, joka liittyy hengitystieinfektioon pienellä lapsella.

**Esimerkki 1.4389**

Taustaa: Virusperäisillä hengitystieinfektioilla on tärkeä rooli lasten välikorvatulehduksen patogeneesissä. Yleisimpiä ihmisen rinoviruksia (HRV:t) on havaittu välikorvaeritteissä (MEE), mutta läheisesti sukulaisista ihmisen enteroviruksista (HEV:t) on vain vähän tietoa. Vastikään löydettyä ihmisen bocavirusta (HBoV) ei kuitenkaan ole tunnistettu OME-lasten MEE:stä. Tavoitteet: Tutkimuksemme tavoitteena oli määrittää HBoV:n ja HRV/HEV:n esiintyminen ja samanaikaisen infektion osuus OME-lapsilta kerätyistä MEE-näytteistä. Tutkimusasetelma: Seitsemänkymmentäviisi MEE-näytettä 54 lapsesta, joilla ei ollut akuutteja hengitystieoireita, tutkittiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) HRV/HEV:n osoittamiseksi ja kvantitatiivisella PCR:llä HBoV:n osoittamiseksi. Tulokset: Kaksikymmentäkuusi (35 %) 75:stä MEE-näytteestä oli positiivisia virusnukleiinihapon suhteen, 22 (29 %) HEV:n suhteen, 10 (13 %) HRV:n suhteen ja 2 (3 %) HBoV:n suhteen. Virusten havaitsemisasteessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa limaisten ja seroosisten effuusioiden välillä. Kahdenkeskisistä tapauksista 43 prosentissa todettiin vastakkaisen puolen ero viruslöydöksissä. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että nämä yleiset hengitystievirukset voivat liittyä lasten OME:hen. Ei tiedetä, ovatko nämä virukset MEE:n pysyvyyden aiheuttavia etiologisia tekijöitä vai ainoastaan jäänteitä aiemmista infektioista.

**Tulos**

Ihmisen bocavirus ja rhino-enterovirukset lapsuusiän välikorvatulehduksessa, johon liittyy effuusio.

**Esimerkki 1.4390**

Taustaa: Munivien kanojen munanjohtimessa tapahtuu munanmuodostus 24 tunnin aikana. Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) aiheuttaa patologisia vaurioita kanan munatorvessa. Tässä tutkimuksessa mitokondrioiden määrä määritettiin munatorven kolmessa eri segmentissä munanmuodostuksen aikana munivilla kanoilla, jotka olivat saaneet IBV T -kannan. Ydin-DNA:n koodaamia geenejä, jotka osallistuvat mitokondrioiden biogeneesiin, jakautumiseen ja toimintaan, tutkittiin viruksen lisääntymisen kohteena olevan munatorven kuorirauhasessa. Tulokset: Kuorirauhasessa mitokondrioiden määrä oli merkitsevästi pienempi (P < 0,05) altistuneessa ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Se ei kuitenkaan vaihdellut vastauksena IBV-haasteeseen munatorven isthmus- ja magnum-alueilla. Succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein variant (SDHA) -geeni oli alasreguloitunut kuorirauhasessa IBV-haasteen vaikutuksesta (P < 0,05), kun taas muut tutkitut geenit eivät osoittaneet vastetta haasteeseen (P > 0,05). Geenien erilainen ilmentyminen havaittiin munankuoren muodostumisen eri ajankohtina. Sitraattisyntaasin (CS), sytokromi C:n, somaattisen (CYC, S) ja natrium-kaliumadenosiinitrifosfataasin (Na + -K + ATPaasi) geenien ilmentymistasot olivat merkittävästi korkeammat, kun taas SDHA- ja dynamiiniin liittyvän proteiini 1:n (Drp1) geenien ilmentymistasot olivat merkittävästi matalammat 15 tunnin kohdalla verrattuna 5 tuntiin edellisen munan muninnan jälkeen. Peroksisoma-proliferaattori-aktivoidun reseptorin gamma-koaktivaattori 1-alfa (PGC-1α) ilmentymistasossa ei ollut merkittäviä muutoksia eri aikapisteissä. Päätelmät: Todettiin, että munivien kanojen IBV T -kannan infektio vähensi mitokondrioiden määrää ainoastaan munanjohtimen kuorirauhasen alueella. Mitokondrioiden biogeneesiin tai toimintaan osallistuvilla geeneillä ei välttämättä ole synkronoituja vasteita kanojen kuorirauhasen mitokondrioiden vasteisiin IBV:n T-kannan aiheuttaman haasteen yhteydessä.

**Tulos**

Mitokondrioiden biogeneesiin ja toimintaan osallistuvat geenit eivät välttämättä osoita synkronoituja reaktioita mitokondrioihin munivien kanojen kuorirauhasessa tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen aiheuttaman haasteen yhteydessä.

**Esimerkki 1.4391**

Maksaspesifinen mikroRNA miR-122, jolla on olennainen rooli maksan kehityksessä ja aineenvaihdunnassa, on C-hepatiittiviruksen (HCV) keskeinen proviiritekijä. Huolimatta sen ratkaisevasta roolista maksassa ja HCV:n elinkaaressa tiedetään vain vähän miR-122:n ilmentymisen säätelyn molekyylimekanismista HCV-infektiossa. Tässä osoitamme, että HCV:n ydinproteiini alentaa miR-122:n runsautta edistämällä sen destabiloitumista GLD-2:n, ei-kanonisen sytoplasmisen poly(A)-polymeraasin, estämisen kautta. MiR-122:n ilmentymisen väheneminen johti miR-122:n tunnettujen toimintojen, mukaan lukien sen proviirinen aktiivisuus HCV:lle, säätelyhäiriöön. Ihmisen maksabiopsioista saatujen pienten RNA:iden korkean läpimenon sekvensoinnilla havaitsimme, että 22 nukleotidin (nt) prototyypin miR-122:ta muokataan sen 3 0 -päässä 3 0 -terminaalisilla ei-templatoiduilla ja templatoiduilla nukleotidilisäyksillä. Huomionarvoista on, että niiden miR-122-isomeerien osuus, joissa on yhden nukleotidin hännän jokin ribonukleotidi, väheni HCV-potilaiden maksanäytteissä. Havaitsimme, että näillä yhden nukleotidin hännällä varustetuilla miR-122-isomeereillä on lisääntynyt miRNA-aktiivisuus ja -stabiliteetti verrattuna 22-nt:n prototyyppiseen miR-122:een ja että 3 0 -terminaalin pidennystä katalysoi GLD-2:n ainutlaatuinen terminaalinen nukleotidyylitransferaasiaktiivisuus, joka pystyy lisäämään mitä tahansa yksittäistä ribonukleotidia suosimatta adenylaattia miR-122:n 3 0 -päähän. HCV:n ydinproteiini inhiboi spesifisesti GLD-2:ta, ja sen vuorovaikutuksen GLD-2:n kanssa sytoplasmassa todettiin olevan vastuussa miR-122:n alasääntelystä. Yhteenlaskettuna tuloksemme tarjoavat uutta tietoa HCV-ydinproteiinin säätelyroolista viruksen RNA:n runsauden ja miR-122:n toimintojen kontrolloinnissa miR-122:n stabiilisuuden moduloinnin kautta. Virukset voivat hyötyä isäntäsolun normaalin miRNA-miljöön muuttamisesta joko alentamalla tai lisäämällä antiviraalisia tai proviraalisia miRNA-tasoja. Tuloksemme paljastavat mekanismin, jolla virusinfektio voi säädellä miRNA:n runsautta moduloimalla miRNA:n 3 0 -terminaalisista modifikaatioista vastaavien solun entsyymien aktiivisuutta. Hepatiitti C -virus (HCV) käyttää mikroRNA-122:ta (miR-122) proviraalisena isäntätekijänä viruksen genomin runsauden lisäämiseksi, mutta HCV-infektio johtaa tuntemattomilla mekanismeilla miR-122-tasojen vähenemiseen. Me PLOS Pathogens | osoitimme, että HCV:n ydinproteiinilla on rooli miR-122-isomeerien soluprofiilin uudelleenohjelmoinnissa estämällä GLD-2:ta, ei-kanonista sytoplasman poly(A)polymeraasia, edistämään miR-122:n destabiloitumista. Tuloksemme herättävät useita tärkeitä kysymyksiä. Ensinnäkin, miten HCV:n ydinproteiinin GLD-2:n esto vaikuttaa vain tiettyyn miRNA:iden osajoukkoon maksassa? Toiseksi, miten HCV säätelee pre-miR-122-prosessointia silmukka-alueellaan? Kolmanneksi, vaikuttaako HCV:n ydinproteiinin aiheuttama GLD-2:n inhibitio isännän mRNA:iden tietyn ryhmän translaatioon? Koska monet kysymykset ovat vielä avoimia, tuloksemme ehdottavat uutta takaisinkytkentäistä sääntelymekanismia HCV:n RNA:n määrän hallitsemiseksi viruksen kapsidiproteiinilla, joka kykenee muokkaamaan miR-122:n aktiivisuutta ja stabiilisuutta GLD-2:n estämisen kautta. GLD-2:n estäminen HCV:n ydinproteiinilla PLOS Pathogens |

**Tulos**

Hepatiitti C -viruksen ydinproteiini edistää miR- 122-destabiloitumista estämällä GLD-2:ta

**Esimerkki 1.4392**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on uuden koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttama uusi tartuntatauti, joka on vallannut yli 30 maata ja aiheuttanut lähes 8400 tapausta ja yli 800 kuolemantapausta. Ennennäkemättömän kansainvälisen yhteistyön ansiosta SARS-CoV:ien koko genomi onnistuttiin tulkitsemaan pian sen jälkeen, kun SARSin aiheuttaja oli tunnistettu Etelä-Kiinassa vuonna 2003 puhjenneessa SARS-epidemiassa. SARS-CoV:ia, joka on kehittyvien tartuntatautien virusparadigma, on tähän mennessä tutkittu laajalti epidemiologiasta, molekyylivirologiasta/immunologiasta ja rakenteellisesta genomitutkimuksesta lähtien. Lisäksi on saavutettu useita ennätyksellisiä läpimurtoja, muun muassa löydetty ACE2, joka on SARS-CoV:n toiminnallinen reseptori, ratkaistu 3CL pro -rakenne, löydetty SARSiin liittyvien makromolekyylien ensimmäinen kiderakenne, paljastettu lepakot SARSin kaltaisten virusten luonnollisiksi reservaareiksi ja todettu, että sivilettikissat ovat mahdollisesti osallisina SARSin leviämisessä. Tässä katsauksessa on tarkoitus esitellä suurimmat edistysaskeleet ARTICLE IN PRESS www.elsevier.com/locate/cimid 0147-9571/$ -see front matter r Re´sumeĹ e syndrome respiratoire aigu se´ve`re (SRAS tai SARS), une maladie infectieuse e´mergeante cause´e par un nouveau coronavirus (SARS-CoV), toucha plus de 8400 personnes causant 800 morts dans 30 pays diffe´rents. SARS-CoV:n täydellisen tunnisteen salaaminen onnistui vasta vähän aikaa sen jälkeen, kun taudinaiheuttaja oli tunnistettu Kiinan eteläosissa vuonna 2003. SARS-CoV ja sen tuleva infektiotautien paradigma on ollut täydellisen tutkimuksen kohteena, jossa on otettu huomioon epidemiologia, virologia/immunologia, molekyyli- ja molekyylitutkimus sekä geonominen rakenne. Näin ollen on saavutettu merkittäviä tuloksia, kuten ACE2:n, joka on SARS-CoV:n reseptorin, löytyminen, 3CL:n rakenne ja SARS:n makromolekyylin kristallografinen esirakenne (premie`re structure cristallographique d'une macromole´cule du SARS), mikä osoittaa, että kaurapuuro oli SARS-tyypin viruksen luonnollinen varasto ja että sipuli oli varmasti SRAS-viruksen syntyperä. Cette revue vise a`souligner les progre`s majeurs re´alise´s dans l'exploration du SRAS, en soulignant l'importance des travaux primordiaux et pre´coces re´alise´s par les chercheurs chinois. r r.

**Tulos**

Kohti SARS-CoV:n, uuden ja tuhoisan mutta nopeasti voitetun viruksen, ymmärtämistä

**Esimerkki 1.4393**

Aiemmin havaittiin, että kromosomissa 11p15 on kromosomissa 11p15 tuberkuloosille altistava lokus. 11p15:ssä sijaitsee IFITM3-geeni, joka koodaa interferoni-indusoituvaa transmembraaniproteiinia 3. Geeni toimii interferoni-gamma-vaikutteisena molekyylinä, joka on välttämätön tuberkuloosin vastaisessa immuunivasteessa. Tuberkuloosialttiuden ja IFITM3:n ydinpromoottorin geneettisten polymorfismien välisen yhteyden tutkimiseksi tehtiin tapaus- ja kontrollitutkimus, johon osallistui 368 tuberkuloosipotilasta ja 794 tervettä kontrollihenkilöä ja johon osallistui han-kiinalaisia lapsia Pohjois-Kiinassa. rs3888188-polymorfismi osoitti merkittävää yhteyttä tuberkuloosialttiuteen. Resessiivisesti vaikuttava rs3888188 G-alleeli oli yleisempi tuberkuloosipotilailla (95 prosentin luottamusväli: 1,08-1,56, Bonferronin P-arvo: 0,039). Arvioimme lisäksi rs3888188-polymorfismin vaikutusta IFITM3:n transkriptioon in vitro. Luciferaasipromoottorimääritysten perusteella rs3888188 G-alleelia sisältävien haplotyyppien promoottoriaktiivisuus oli pienempi kuin rs3888188 T-alleelia sisältävien haplotyyppien. Lisäksi rs3888188 GG-genotyyppiä kantavilla perifeerisen veren mononukleaarisilla soluilla oli pienempi IFITM3-mRNA-taso kuin TT- tai GT-genotyyppiä kantavilla soluilla. Yhteenvetona voidaan todeta, että rs3888188, IFITM3:n funktionaalinen promoottoripolymorfismi, vaikuttaa lasten tuberkuloosin riskiin Han-kiinalaisessa väestössä. Sitaatti: (2013) A Functional Promoter Polymorphism of IFITM3 Is Associated with Susceptibility to Pediatric Tuberculosis in Han Chinese Population. PLoS ONE 8(7): e67816.

**Tulos**

IFITM3:n toiminnallinen promoottoripolymorfismi liittyy alttiuteen sairastua lasten tuberkuloosiin Han-kiinalaisessa väestössä.

**Esimerkki 1.4394**

SARS-CoV-2 (COVID-19) -uutuuskoronavirus muodostaa merkittävän terveysriskin erityisesti iäkkäille potilaille. Syöpä on yksi johtavista kuolinsyistä useimmissa rikkaissa maissa, ja kemoterapian antamiseen voi liittyä lisääntynyt riski pandemiatartunnan yhteydessä. Tämän riskin arvioiminen on ratkaisevan tärkeää, kun tehdään päätöksiä kemoterapian antamiseen liittyvien riskien ja hyötyjen tasapainottamisesta. Sytostaattihoidon riskeistä sinänsä ei kuitenkaan ole erityisiä tietoja. Tässä kehitämme yksinkertaisen mallin, jonka avulla voidaan arvioida mahdollisia haittoja potilaille, jotka saavat kemoterapiaa COVID-epidemiassa. Käytämme riskin arvioinnin perustana ikään liittyviä kuolemantapausten määriä, ja käytämme aiempia tietoja kuolemanriskistä influenssaepidemioiden aikana arvioidaksemme solunsalpaajahoitoon liittyvää lisäriskiä. Käytämme satunnaistetuista tutkimuksista saatuja tietoja hyötyjen arvioimiseksi useissa kuratiivisissa ja palliatiivisissa tilanteissa ja käsittelemme hyötyjen ja haittariskin välistä tasapainoa. Tämän jälkeen käytämme näitä tietoja arvioidaksemme vaikutuksia kansallisiin kemoterapian antotapoihin.

**Tulos**

COVID-19-infektioiden aiheuttamien riskien arviointi aikuisten kemoterapiapotilaiden kohdalla

**Esimerkki 1.4395**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia H. cordata -höyryuutteen vaikutusta ja mekanismia akuuttiin keuhkovaurioon (ALI) ja nopeaan keuhkofibroosiin (RPF). Sovelsimme HC:n haihtuvaa uutetta RPF-rotan malliin ja analysoimme vaikutusta ALI:hen ja RPF:ään käyttämällä hematoksiliinivärjäystä (H&E), rutiiniverikokeita, bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen (BALF) solulukua, laktaattidehydrogenaasipitoisuutta (LDH), van Giesonin (VG) värjäystä, hydroksiproliinipitoisuutta (Hyp) ja kuivapainon ja märkäpainon suhdetta. IFN-γ/STAT 1:n, IL-4/STAT 6:n ja TGF-β 1:n /Smadsin ilmentymistä analysoitiin ELISA-, immunohistokemian ja western blotting -menetelmillä. HC-höyryuutteen aktiiviset ainesosat analysoitiin kaasukromatografi-massaspektrometrillä (GC-MS), ja HC:n aktiivisten ainesosien vaikutukset NIH/3T3- ja RAW264.7-solujen elinkelpoisuuteen havaittiin MTT-määrityksellä. HC-höyryuutteen vaikuttaviin aineosiin kuuluivat 4-terpineoli, α-terpineoli, L-bornyyliasetaatti ja metyylinonyyliketoni. Keuhkojen H&E-värjäyksen, Hyp-pitoisuuden, kuiva/märkäpainosuhteen ja VG-värjäyksen tulokset osoittivat, että HC-höyryuute korjasi keuhkovaurion ja vähensi RPF:ää annosriippuvaisesti sekä sääteli IFN-γ:tä ja esti TGF-β1/Smad-reittiä in vivo. In vitro se pystyi estämään RAW264.7- ja NIH/3T3-solujen elinkelpoisuutta. Se myös esti annosriippuvaisesti TGF-β1:n ilmentymistä ja lisäsi IFN-γ:n ilmentymistä NIH/3T3:ssa. HC-höyryuute esti LPS:n aiheuttamaa RPF:ää säätelemällä IFN-γ:tä ja estämällä TGF-β1/Smad-reittiä.

**Tulos**

Houttuynia cordata estää lipopolysakkaridin aiheuttamaa nopeaa keuhkofibroosia säätämällä IFN-γ:tä ja estämällä TGF-β1/Smad-reittiä.

**Esimerkki 1.4396**

Taustaa: Vuonna 2015 Etelä-Koreassa puhkesi Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) suurin taudinpurkaus Lähi-idän ulkopuolella. Esitimme yhteenvedon ensimmäisen korealaisen MERS-CoV-tapauksen epidemiologisista, kliinisistä ja laboratoriolöydöksistä ja analysoimme potilaasta saadun MERS-CoV:n koko genomin sekvenssit. Tapauksen esittely: 68-vuotias mies sairastui kuumeeseen ja myalgiaan 7 päivää sen jälkeen, kun hän oli palannut Koreaan 10 päivän Lähi-idän matkan jälkeen. Ennen diagnoosia hän oli käynyt neljässä sairaalassa, mikä saattoi aiheuttaa sekundäärisen tartunnan 28 potilaalle. Kun hänet otettiin kansalliseen terveyskeskukseen (9. päivä kliinisen sairauden alkamisen jälkeen), hänellä oli uneliaisuutta, hypoksiaa ja rintakehän röntgenkuvassa useita laikkumaisia infiltraatioita. Hänet intuboitiin (12. päivä) etenevän akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) vuoksi, ja hänelle aloitettiin INF-α2a- ja ribaviriinihoito. Hoitojakso pitkittyi, koska siihen liittyi hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume. MERS-CoV PCR-tulokset muuttuivat negatiivisiksi 47. päivästä alkaen, ja potilas kotiutettiin (137. päivä) kuntoutushoidon jälkeen. Ysköksenäytteestä (otettu 11. päivänä) saadussa täydellisessä genomisekvenssissä oli suurin sekvenssiyhdenmukaisuus (99,59 %) Saudi-Arabian Riadissa helmikuussa 2015 puhjenneen viruksen kanssa. Päätelmät: Ensimmäisessä MERS-CoV-infektiotapauksessa tartunnan tarttuvuus oli suuri, ja siihen liittyi vakava kliininen kulku. Potilas toipui onnistuneesti varhaisen viruslääkehoidon ja riittävän tukihoidon jälkeen. Tästä ensimmäisestä Etelä-Korean tapauksesta tuli superlevittäjä pikemminkin epäasianmukaisten infektiontorjuntatoimenpiteiden kuin viruksen variaatioiden vuoksi.

**Tulos**

Etelä-Korean ensimmäisen MERS-CoV-epidemian aiheuttaneen tuontitapauksen kliiniset ja virologiset piirteet vuonna 2015.

**Esimerkki 1.4397**

Parainfluenssavirus 5 (PIV5) on laajalle levinnyt nisäkkäissä ja ihmisissä. Tähän mennessä on vain vähän tietoa PIV5-infektiosta pikkupandoilla. Tässä tutkimuksessa PIV5-variantti (nimeltään ZJQ-221) eristettiin Etelä-Kiinassa Guangdongin maakunnassa sijaitsevassa Guangzhoun eläintarhassa hengitystiesairautta sairastavasta pikkupandasta. ZJQ-221:n täyspitkän genomin todettiin olevan 15 246 nukleotidia, ja se koostui seitsemästä päällekkäisestä geenistä, jotka koodaavat kahdeksaa proteiinia (NP, V, P, M, F, SH, HN ja L). Sekvenssikohdistus ja geneettinen analyysi osoittivat, että ZJQ-221:llä oli läheinen sukulaisuus Etelä-Koreasta peräisin olevan koiraperäisen PIV5-kannan (1168-1) kanssa. Tämän tutkimuksen tulokset vahvistavat PIV5:n esiintymisen pikkupandassa ja osoittavat tämän nisäkkään mahdolliseksi luonnolliseksi reservaarioksi. Lisäksi ne korostavat kiireellistä tarvetta tehostaa PIV5-viruksen seurantaa ja valvontaa eläintarhaeläimissä.

**Tulos**

Pienestä pandasta eristetyn parainfluenssavirus 5:n ensimmäinen täydellinen genomisekvenssi.

**Esimerkki 1.4398**

Hiiren hepatiittiviruksen (MHV) virheellinen häiritsevä (DI) RNA kehitettiin vektoriksi MHV:n hemagglutiniini/esteraasi (HE)-proteiinin ilmentämiseen. Ekspressoitua HE-proteiinia sisältävä virus (A59-DE-HE) tuotettiin infektoimalla solut MHV-A59:llä, joka ei ekspressoi HE:tä, ja transfektoimalla in vitro transkriptoitu DI-RNA, joka sisältää HE-geenin. Kontrollina käytettiin samanlaista virusta (A59-DE-CAT), joka ilmentää kloramfenikoliasetyylitransferaasia (CAT). Nämä virukset inokuloitiin intrakerebraalisesti hiiriin, ja HE-proteiinin merkitystä viruksen patogeneesissä arvioitiin. Tulokset osoittivat, että kaikki hiiret, jotka oli infektoitu A59- tai A59-DE-CAT-alkuperäisproteiinilla, menehtyivät infektioon 9 päivää infektion jälkeen (p.i.), mikä osoittaa, että DI:n sisällyttäminen ei sinänsä muuttanut patogeneesiä. Sitä vastoin 60 prosenttia A59-DE-HE:llä infektoiduista hiiristä selvisi infektiosta. HE- tai CAT-spesifisiä subgenomisia mRNA:ita havaittiin aivoissa päivinä 1 ja 2 p.i., mutta ei myöhemmin, mikä osoittaa, että DI-vektorin geenit ilmentyivät vain virusinfektion alkuvaiheessa. A59-DE-HE- ja A59-DE-CAT-infektoitujen hiirten välillä ei havaittu merkittävää eroa virustitterissä tai virusantigeenin ilmentymisessä aivoissa, mikä viittaa siihen, että HE:n ilmentyminen ei vaikuttanut viruksen lisääntymiseen aivoissa. Päivänä 3 p.i. A59-DE-HE-infektoitujen hiirten aivoissa oli kuitenkin havaittavissa lievää kasvua tulehdussolujen infiltraation laajuudessa. Yllättäen A59-DE-HE-infektoitujen hiirten maksan virustitterit olivat 3 log 10 alhaisemmat kuin A59-DE-CAT-infektoitujen hiirten maksan virustitterit päivänä 6 p.i. A59-DE-HE-infektoitujen hiirten maksassa havaittiin myös huomattavasti vähemmän nekroosia ja virusantigeenia. Tämä saattaa selittää näiden hiirten pienemmän kuolleisuuden. Isännän immuunijärjestelmän mahdollista osuutta tässä patogeneesin erossa analysoitiin vertailemalla neljän sytokiinin ilmentymistä. Tulokset osoittivat, että sekä tuumorinekroositekijä-␣ että interleukiini-6:n mRNA:t lisääntyivät A59-DE-HE-infektoitujen hiirten aivoissa päivänä 2 p.i., kun taas interferoni-␥ ja interleukiini-1␣ mRNA:t olivat samanlaisia A59-DE-HE- ja A59-DE-CAT-infektoitujen hiirten välillä. Nämä tiedot viittaavat siihen, että HE-proteiinin ohimenevä ilmentyminen tehostaa varhaista synnynnäistä immuunivastetta, mikä mahdollisesti edesauttaa viruksen poistumista maksasta. Tämä tutkimus osoittaa, että DI-ekspressiojärjestelmä on käyttökelpoinen virusproteiinien roolien tutkimiseen MHV-infektion aikana.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen koronaviruksen defektin ± häiritsevän RNA:n hemagglutiniini/esteraasi-ekspressio muuttaa viruksen patogeneesiä.

**Esimerkki 1.4399**

Verenpainetauti on monimuotoinen sairaus, johon liittyy aivo-, sydän- ja verisuonitautien (CVS) ja munuaisten toimintahäiriöitä. Tällä hetkellä sairautta hoidetaan keskittymällä reniini-angiotensiinijärjestelmään (RAS), jännite-portoituneisiin kalsiumkanaviin, perifeerisiin verisuonia laajentaviin aineisiin sekä munuaisten ja sympaattiseen hermostoon. Sydän- ja verisuoni- ja munuaishäiriöt liittyvät RAS:n yliaktivoitumiseen, jota voidaan rajoittaa angiotensiinikonvertaasin estäjillä (ACEI), angiotensiini II:n (Ang-II) -AT1-reseptorin salpaajilla (ARB) ja reniinin estäjillä. Jälkimmäinen on uusi toimija vanhassa järjestelmässä. Reniini katalysoi angiotensiinigeenin muuntumista angiotensiini I:ksi (Ang-I). Tämä voidaan voittaa estämällä reniini, alustava vaihe, estää lopulta tapahtumakaskadin esiintymisen RAS:ssä. Erilaisilla peptidomimeetikoilla, kuusi vuosikymmentä sitten kehitetyillä ensimmäisen sukupolven reniinin estäjillä, on ollut rajalliset lääkkeen kaltaiset ominaisuudet, sillä niiden imeytyminen suolistosta on ollut heikkoa, maksan ensikierron metabolian osuus on suuri ja oraalinen biologinen hyötyosuus alhainen. Kemiallisesti erilaisten molekyylien kehittäminen peptideistä ei-peptideihin laajensi mahdollisuuksia saavuttaa suora reniinin esto. Molekyylimallinnuksen avulla kehitettiin molekyylimallinnustutkimusten avulla aliskireeni, joka oli kliininen lääke, jonka Yhdysvaltain FDA hyväksyi vuonna 2007. Aliskireenin teho oli keskimääräistä parempi ja haittavaikutukset vähäiset verrattuna muihin RAS-estäjiin. Sen terapeuttista käyttöä rajoittaa kuitenkin huono oraalinen biologinen hyötyosuus, joka on alle 2 prosenttia ja joka on samanlainen kuin ensimmäisen sukupolven peptidiyhdisteillä. Tässä katsauksessa esitellään suorien reniininestäjien (DRI) kehitys peptidisistä ei-peptidisiin, mikä johti aliskireenin syntyyn, sen asemaan sydän- ja verisuonitautien hoidossa ja sen rajoituksiin.

**Tulos**

Vuosikymmeniä vanhat reniinin estäjät kamppailevat edelleen löytääkseen paikkansa verenpainelääkehoidossa. Nopea katsaus vanhoihin ja lupaaviin uusiin molekyyleihin.

**Esimerkki 1.4400**

Arvioimme rokote-ehdokkaana olevien pintaproteiinien PhtD ja PhtE rokotteiden merkitystä Streptococcus pneumoniae (pneumokokit) antigeeneina, joilla on toiminnallista merkitystä tarttumisessa nenänielun (D562) ja keuhkojen (A549) epiteelisolulinjoihin. Verrattaessa TIGR4:ää PhtD- ja PhtE-poistettuihin isogeenisiin mutantteihin havaittiin molemmissa solulinjoissa 40 % (p=0,001) ja 42 % (p=0,002) lasku niiden epiteelisolujen määrässä, joihin pneumokokit olivat tarttuneet, kuten virtaussytometrialla kvantitettiin. Ekspressoimme PhtD:tä ja PhtE:tä E colin pinnalla ja osoitimme, että kun PhtD ja PhtE ekspressoitiin E colin pinnalla, adheesio lisääntyi D562- ja A549-soluihin verrattuna E coli -alkuperäkantaan (p = 0,005, 0,013 D562:n osalta ja p = 0,034, p = 0,035 A549:n osalta). Virtaussytometrian ja konfokaalimikroskopian avulla havaitsimme, että pneumokokit aggregoituivat ihmisen seerumin IgG:n läsnä ollessa, mikä johti tarttuvuuden epäspesifiseen vähenemiseen. Tämän vuoksi valmistettiin IgG-Fab-fragmentteja, jotta voitiin tutkia PhtD- ja PhtE-spesifisten Fabien toiminnallista roolia tarttumisen estämisessä. Aikuisten seerumista saadun 1 μg IgG Fabin lisääminen johti 34 %:n (p= 0,002) ja lasten seerumista saadun 1 μg:n IgG Fabin lisääminen 20 %:n (p= 0,023) vähenemiseen D562-epiteelisoluissa, joissa oli tarttuvia pneumokokkeja. Aikuisten seerumista puhdistetussa IgG:ssä PhtD- ja PhtE-spesifisen Fab:n vähentäminen IgG Fab:n kokonaismäärästä johti merkittävään lisäykseen D562-epiteelisolujen määrässä, joihin oli tarttunut pneumokokkeja (p=0,005 PhtD:n osalta ja p=0,024 PhtE:n osalta). Päätelmämme on, että PhtD:hen ja PhtE:hen, jotka ovat pneumokokkien adheiineja, kohdistuvat vasta-aineet voivat rokottamalla kasvatettuna ehkäistä pneumokokkien tarttumista ihmisen hengitysteiden epiteelisoluihin.

**Tulos**

Rokote-ehdokkaat Streptococcus pneumoniae -bakteerin PhtD ja PhtE ovat adheiineja, jotka saavat aikaan toiminnallisia vasta-aineita ihmisissä.

**Esimerkki 1.4401**

Ihmisen B-muistisolut ja plasmasolut muodostavat runsaan lähteen vasta-aineille, jotka on valittu vastauksena ihmisen patogeeneihin. Viime vuosikymmenen aikana on kehitetty erilaisia menetelmiä ihmisen muistirepertuaarin tutkimiseksi ja monoklonaalisten vasta-aineiden eristämiseksi. Keskustelen siitä, miten viljeltyjen B-solujen ja plasmasolujen tuottamien vasta-aineiden korkean läpimenon seulontaan perustuva kohdediagnostinen lähestymistapa on tuottanut voimakkaita ja laajalti neutraloivia vasta-aineita useita patogeenejä vastaan ja lisäksi se on edistänyt ymmärrystämme immuunivasteen perusnäkökohdista isännän ja patogeenin välisestä vuorovaikutuksesta somaattisten mutaatioiden merkitykseen affiniteetin kypsymisessä ja vasta-ainevasteen monipuolistumisessa. Yllättäen tämä lähestymistapa on paljastanut myös uuden monipuolistumismekanismin, joka perustuu muiden kuin Ig-DNA:n malliin perustuvaan lisäykseen vasta-ainegeeneihin ja jonka löysimme malariainfektioon liittyvän immuunivasteen yhteydessä.

**Tulos**

Louis-Jeantet-palkinnon voittaja: Ihmisen vasta-ainevasteiden tutkiminen: hyödyllisiä, perustavanlaatuisia ja yllättäviä löydöksiä.

**Esimerkki 1.4402**

Tausta - Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) virus on Coronaviridae-heimon (CoV) jäsen, joka ilmaantui ensimmäisen kerran Guangdongin maakunnassa Kiinassa vuonna 2002 ja joka tunnustettiin maaliskuussa 2003 uudeksi tartuntataudiksi. Epidemian aikana ilmeni yli 8 000 tapausta ja 900 kuolemantapausta. Raportoimme SARS-dna-rokotteen turvallisuudesta ja immunogeenisyydestä faasin I tutkimuksessa ihmisillä. Menetelmät - Spike (S)-glykoproteiinia koodaavaa yhden plasmidin DNA-rokotetta arvioitiin 10 terveellä aikuisella. Yhdeksän koehenkilöä suoritti kolmen annoksen rokotusohjelman, ja rokotteen turvallisuus ja immuunivasteet arvioitiin. Immuunivaste arvioitiin solunsisäisellä sytokiinivärjäyksellä (ICS), ELISpot-, ELISA- ja neutralisaatiomäärityksillä. Rokote oli hyvin siedetty. SARS-CoV-spesifinen vasta-aine havaittiin ELISA-menetelmällä 8:lla tutkittavalla 10:stä, ja neutraloiva vasta-aine havaittiin kaikilla tutkittavalla, jotka saivat 3 rokoteannosta. SARS-CoV-spesifiset CD4+ T-soluvasteet havaittiin kaikilla rokotetuilla ja CD8+ T-soluvasteet ∼20 prosentilla henkilöistä. Johtopäätökset - VRC SARS DNA -rokote oli hyvin siedetty ja tuotti soluvälitteisiä immuunivasteet ja neutraloivan vasta-aineen terveillä aikuisilla.

**Tulos**

SARS-DNA-rokote saa aikaan neutraloivan vasta-aineen ja soluvälitteisen immuunivasteen terveillä aikuisilla vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa.

**Esimerkki 1.4403**

Kissan koronavirusinfektio on yleinen kotieläiminä pidettävien ja eksoottisten kissaeläinlajien keskuudessa, ja siihen liittyy yleensä lievä tai oireeton suolitulehdus. Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on kuitenkin kissojen kuolemaan johtava sairaus, joka aiheutuu systeemisestä infektiosta, jonka aiheuttaa kissan tarttuva vatsakalvotulehdusvirus (Feline infectious peritonitis virus, FIPV), joka on kissan suolistoperäisen koronaviruksen (Feline enteric coronavirus, FECV) muunnos. Tällä hetkellä FIP:hen ei ole olemassa mitään erityistä hyväksyttyä hoitoa, vaikka FIP on nuorten kissojen johtava infektioperäinen kuolinsyy. Koronavirus tuottaa replikaatioprosessin aikana viruspolyproteiineja, jotka viruksen proteaasit, pääproteaasi (3C:n kaltainen [3CL]-proteaasi) ja papaiinin kaltainen proteaasi, prosessoivat kypsiksi proteiineiksi. Koska viruksen polyproteiinien pilkkominen on olennainen vaihe viruksen replikaatiolle, virusproteaasin estäminen on houkutteleva kohde terapeuttisille toimenpiteille. Olemme aiemmin raportoineet laajakirjoisten peptidyyli-inhibiittorien tuottamisesta 3C- tai 3CL-proteaasia omaavia viruksia vastaan. Tässä tutkimuksessa arvioimme edelleen peptidyyli-inhibiittoreiden antiviraalisia vaikutuksia kissojen koronaviruksia vastaan ja tutkimme proteaasinestäjämme ja sisäänpääsyn estäjänä toimivan katepsiini B:n estäjän vuorovaikutusta kissojen koronavirusta vastaan soluviljelmässä. Tässä raportoimme, että yhdisteemme toimivat 3CL-proteaasin reversiibeleinä, kilpailevina inhibiittoreina, estivät voimakkaasti kissojen koronavirusten replikaatiota (EC 50 nanomolaarisella alueella) ja lisäksi katepsiini B:n ja 3CL-proteaasin inhibiittorien yhdistelmä johti voimakkaaseen synergistiseen vuorovaikutukseen kissojen koronaviruksia vastaan soluviljelyjärjestelmässä.

**Tulos**

Kissan koronavirusten voimakas estäminen koronaviruksen 3C:n kaltaiseen proteaasiin kohdistuvilla peptidyyliyhdisteillä.

**Esimerkki 1.4404**

Ihmisen metapneumovirus (hMPV) ja hengitystie-synktiovirus (RSV) ovat tärkeitä hengitystiepatogeeneja, joilla on samanlainen oirekuva. Tämän prospektiivisen syntymäkohorttitutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa riskitekijät hMPV- tai RSV-infektiolle ensimmäisen elinvuoden aikana valikoimattomilla terveillä lapsilla. Seurasimme 217 lasta syntymästä 1 vuoden ikään. Nenänäytteet ja oirepäiväkirjat kerättiin kuukausittain. Anti-hMPV- ja anti-RSV IgG-vasta-aineet 1-vuotiaana määritettiin ELISA-testillä, ja nenänäytteistä analysoitiin hMPV ja RSV RT-PCR:llä. Riskitekijöiden analysointiin käytettiin logistista regressiota. Anti-hMPV-IgG-vasta-aineita todettiin 38 lapsella (17,5 %) ja anti-RSV-IgG-vasta-aineita 172 lapsella (79 %). Anti-hMPV IgG-positiivisuuden riskitekijät olivat: (1) syntyminen keväällä (OR = 2,36; 95 % CI: 1,06-5,27) ja (2) vanhemmat sisarukset (OR = 3,82; 95 % CI: 1,75-8,34). Riskitekijät RSV-vasta-aine IgG-positiivisuudelle olivat: (1) raskausikä < 38 viikkoa (OR=3,39; 95 % CI:1,42-8,05), (2) isän iän lisääntyminen (OR=1,85 5 vuotta kohti; 95 % CI:1,28-2,68) ja (3) seinästä seinään ulottuva matto (OR=3,15; 95 % CI:1,29-7,68). Keväällä syntyminen oli yhteydessä pienempään todennäköisyyteen olla RSV IgG-positiivinen (OR=0,27, 95 % CI:0,09-0,85). RSV-sairaalahoidon riskitekijät (n= 11) olivat: (1) vanhemmat sisarukset (OR=4,49; 95 % CI: 1,08-18,73) ja (2) tupakointi taloudessa (OR=5,06; 95 % CI: 1,36-18,76). Yksinomainen imetys 14 ensimmäisen elinpäivän ajan suojasi sairaalahoitoa vastaan (OR= 0,21; 95 % CI: 0,06-0,79). Yhteenvetona voidaan todeta, että tässä tutkimuksessa tunnistetaan riskitekijöitä lieville ja oireettomille hMPV-infektioille imeväisiässä. Lyhenteet hMPV human metapneumovirus RSV respiratory syncytial virus OR odds ratio PBS fosfaattipuskuroitu keittosuolaliuos NPA nasofaryngeaalinen aspiraatti RT-PCR käänteinen transkriptiopolymeraasiketjureaktio ELISA entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys RT huoneenlämpötila M-PBS PBS, jossa on 2 % rasvatonta maitojauhetta HRP piparjuuriperoksidaasi TMB tetrametyylibentsidiini OD optinen tiheys SD standardipoikkeama PDV Phocine Distemper Virus Eur.

**Tulos**

Yhteisötutkimus ihmisen metapneumovirus- ja hengitystiesynktiovirusinfektion kliinisistä piirteistä ja riskitekijöistä ensimmäisen elinvuoden aikana.

**Esimerkki 1.4405**

Kasvisolut ovat ihanteellisia bioreaktoreita rokotteiden ja biolääkkeiden tuotantoon ja suun kautta annosteluun, sillä ne poistavat kalliin fermentoinnin, puhdistuksen, kylmävarastoinnin, kuljetuksen ja steriilin annostelun tarpeen. Kasviperäisiä rokotteita on kehitetty kahden vuosikymmenen ajan, mutta yksikään niistä ei ole edennyt vaihetta I pidemmälle. Kaksi kasviperäistä biofarmaseuttista lääkettä on kuitenkin nyt edennyt vaiheen II ja III kliinisiin tutkimuksiin ihmisillä. Tässä katsauksessa arvioidaan erilaisten kasvi-ilmentymisjärjestelmien (stabiilit ydin- ja kloroplasti- tai transienttiset virusilmentymisjärjestelmät) etuja ja haittoja sekä niiden nykyisiä rajoituksia tai haasteita. Esitämme ehdotuksia tämän arvokkaan konseptin edistämiseksi kliinisiä sovelluksia varten ja päätämme, että tutkimuksessa on painotettava enemmän suuren mittakaavan tuotantoa, puhdistusta, toiminnallista karakterisointia, oraalista jakelua ja prekliinistä arviointia. Noin 15 miljoonan (>25 %) vuosittaisista 57 miljoonasta kuolemantapauksesta maailmassa arvioidaan liittyvän suoraan tartuntatauteihin [1] . Rokotuksia pidetään tehokkaimpana ja kustannustehokkaimpana keinona torjua tartuntatauteja. Rokotusten korkeat kustannukset tekevät niistä kuitenkin mahdottomia useimmille kehitysmaissa asuville ihmisille, sillä lähes miljardin ihmisen keskimääräiset päivittäiset tulot ovat alle 1 Yhdysvaltain dollarin. Rokotteiden kustannusten 14-kertaistuminen viime vuosikymmenen aikana [2] tekee tarpeelliseksi tutkia vaihtoehtoisia strategioita niiden tuottamiseksi ja jakelemiseksi. Turvallisuuden korostamisen vuoksi on myös siirrytty yhä enemmän kehittämään alayksikkörokotteita (joissa käytetään yhtä tai kahta proteiinia avirulenttien tai tapettujen taudinaiheuttajakantojen sijaan) ja turvauduttu rekombinantti-ilmentymisjärjestelmiin. Nykyisten rokotteiden ja biolääkkeiden korkeat kustannukset johtuvat suurelta osin niiden monimutkaisista tuotanto- ja jakelumenetelmistä, mukaan luettuina fermentointi- ja puhdistusjärjestelmien huomattavat kustannukset ja lisäkustannukset, jotka liittyvät adjuvantteihin, kylmävarastointiin, kuljetukseen ja steriiliin jakeluun. Fermentointiteknologialle ei ole vielä löytynyt toimivaa vaihtoehtoa massatuotantoa varten, ja tämä puute voitaisiin korjata käyttämällä kasveja bioreaktoreina terapeuttisten proteiinien tuotannossa ja oraalisessa annostelussa. Tässä katsauksessa arvioidaan erilaisten kasvi-ilmentymisjärjestelmien (vakaa ydinvoima, ohimenevä virus- ja transitiovoima) etuja ja haittoja.

**Tulos**

Kasviperäiset rokoteantigeenit ja biolääkkeet Tarve uudelle alustalle terapeuttisten proteiinien tuotantoa varten NIH Public Access Kasviperäiset terapeuttiset proteiinit - nykytilanne ja tulevaisuuden haasteet

**Esimerkki 1.4406**

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. Arch Bronconeumol. 2016;52(5):269-273 w w w w . a r c h b r o n c o n e u m o l . o r g a b s t r a c t Hengitystievirusinfektiot, erityisesti hengitysteiden synktiovirus (RSV) ja rinovirus, ovat imeväisten ja pienten lasten hengityksen vinkumisen puhkeamisen tärkeimpiä riskitekijöitä. Keuhkoputkentulehdus on yleisin akuutti hengitystieinfektio alle 1-vuotiailla lapsilla ja yleisin sairaalahoidon syy tässä ikäryhmässä. RSV:n osuus kaikista näistä tapauksista on noin 70 %, ja sen jälkeen tulevat rinovirus, adenovirus, metapneumovirus ja bocavirus. RSV:n aiheuttaman keuhkoputkentulehduksen ja toistuvan hengityksen vinkumisen ja/tai astman kehittymisen välinen yhteys kuvattiin ensimmäisen kerran yli 40 vuotta sitten, mutta edelleen on epäselvää, aiheuttaako keuhkoputkentulehdus kroonisia hengitystieoireita vai onko se merkki lapsista, joilla on geneettinen alttius sairastua astmaan keskipitkällä tai pitkällä aikavälillä. Joka tapauksessa on riittävästi näyttöä tämän yhteyden olemassaolosta, joka on erityisen vahva, kun bronkioliitin aiheuttaja on rinovirus. Hengitystievirusten patogeenista roolia astmapotilaiden pahenemisvaiheiden aiheuttajina ei ole täysin selvitetty. On kuitenkin selvää, että hengitystievirukset ja erityisesti rinovirus ovat yleisimpiä pahenemisvaiheiden aiheuttajia lapsilla, ja yli 90 prosentissa hengitystieviruksia on todettu yli 90 prosentissa lapsista, jotka on otettu sairaalaan hengityksen vinkumisen vuoksi. Muutokset immuunivasteessa virusinfektioita kohtaan geneettisesti alttiilla henkilöillä ovat hyvin todennäköisesti tärkeimmät tekijät virusinfektion ja astman välisessä yhteydessä.

**Tulos**

Lasten astma ja virusinfektio ଝ

**Esimerkki 1.4407**

Taustaa. Hongkongissa vuonna 2003 puhjennut vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) aiheutti vakavia kansanterveydellisiä seurauksia. Sen vaikutuksia väestön terveyskäyttäytymiseen ei ole arvioitu. Menetelmät. Kahdessa poikkileikkauksellisessa, satunnaisessa puhelinkyselyssä haastateltiin 1603 hongkongilaista aikuista SARS-epidemian jälkeisenä aikana kesäkuussa ja syyskuussa 2003, jotta voitaisiin tutkia muutoksia SARS-epidemian jälkeisenä aikana. Tulokset. Huomattavan suuri osa vastaajista ilmoitti itse, että suotuisat terveyskäyttäytymismallit olivat yleistyneet kesäkuussa 2003 verrattuna SARS-epidemiaa edeltävään aikaan. Vain harvat vastaajat ilmoittivat päinvastaista. Tämä oli havaittavissa eri ulottuvuuksilla: terveyspalveluiden hakeminen, terveellisempien elämäntapojen omaksuminen, enemmän resursseja terveyteen käyttäminen, hyvän henkilökohtaisen hygienian omaksuminen, maskin käyttö influenssaan sairastuessa ja riskikäyttäytymisen välttäminen. Useimpien näiden terveyskäyttäytymismallien harrastamisen taajuudet olivat vertailukelpoisia kesä- ja syyskuussa 2003 mitattuina. Terveellisen ruokavalion ja painonhallinnan jne. havaittiin lisääntyneen edelleen kyseisenä ajanjaksona. Ne, jotka pelkäsivät sairastuvansa SARSiin, paransivat todennäköisemmin terveyskäyttäytymistään. Päätelmät. Hongkongin väestö reagoi SARS-epidemiaan harjoittamalla suotuisampaa terveyskäyttäytymistä. Kansanterveysalan työntekijöiden olisi hyödynnettävä näitä mahdollisuuksia myönteisten muutosten edistämiseksi. D

**Tulos**

SARS:n vaikutukset terveyskäyttäytymiseen Hongkongin väestössä.

**Esimerkki 1.4408**

Taustaa: Genotyypin 2 (G2) sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) taudinpurkaukset ovat vuodesta 2010 lähtien aiheuttaneet suurta kuolleisuutta vastasyntyneiden porsaiden keskuudessa, ja niillä on ollut tuhoisia vaikutuksia sikatalouteen monissa maissa. Luotettava serologinen määritys PEDV-spesifisen humoraalisen ja limakalvojen immuunivasteen arvioimiseksi on tärkeä taudin kartoittamiseksi, immunisoinnin tehokkuuden seuraamiseksi ja PEDV:n ehkäisy- ja torjuntastrategioiden suunnittelemiseksi. Kaksi PEDV-piikki- (S) glykoproteiiniin perustuvaa epäsuoraa entsyymiin sidottua immunosorbenttimääritystä (ELISA) kehitettiin käyttäen G2b PEDV-Pintung 52 (PEDV-PT) -trimeerisiä täyspitkiä S- ja typistettyjä S 1-501 -proteiineja, jotka on saatu ihmisen alkion munuaisten (HEK)-293-solujen ilmentämisjärjestelmästä. Lyhennetty S 1-501 -proteiini valittiin erinomaisesti ekspressoituneesta vakaasta solulinjasta. Näiden kahden ELISA:n herkkyyttä ja spesifisyyttä verrattiin G2b PEDV-PT-infektoitujen solujen immunovärjäykseen ja kaupalliseen nukleokapsidiin (N) perustuvaan epäsuoraan ELISA-sarjaan käyttäen PEDV-negatiivisten ja hyperimmuuniseerumien paneelia. Kaupallisen N-pohjaisen ELISA-testin herkkyys oli 37 %, spesifisyys 100 % ja yhdenmukaisuus (kappa = 0,37) immunovärjäystuloksen kanssa oli tyydyttävä. Täyspitkä S-pohjaisen ELISA-testin herkkyys oli 97,8 %, spesifisyys 94 % ja lähes täydellinen yhdenmukaisuus (kappa = 0,90) immunovärjäystuloksen kanssa. Mielenkiintoista on, että S 1-501 -pohjaisen ELISA-testin herkkyys oli vieläkin korkeampi, 98,9 % ja spesifisyys 99,1 %, ja se vastasi lähes täydellisesti (kappa = 0,97) immunovärjäystulosta. Kaupallisen N-pohjaisen ELISA-testin ja jommankumman S-pohjaisen ELISA-testin välillä havaittiin kohtalainen yhdenmukaisuus (kappa < 0,4). Täyspitkän S-pohjaisen ELISA-testin tulokset olivat kuitenkin lähes täydellisen yhdenmukaisia (kappa = 0,92) S 1-501 -pohjaisen ELISA-testin tulosten kanssa. (Jatkuu seuraavalla sivulla)

**Tulos**

Rekombinanttisiin trimeerisiin täyspitkiin ja typistettyihin piikkiproteiineihin perustuvien entsyymisidonnaisten immunosorbenttimääritysten kehittäminen ja vertailu vasta-aineiden osoittamiseksi sikojen epidemiallisen ripuliviruksen vasta-aineita vastaan.

**Esimerkki 1.4409**

Kirjoittajat tutkivat sisäkkäisen tapaus-verrokkirakenteen avulla influenssarokotteen tehokkuutta vakavien ja kuolemaan johtavien komplikaatioiden vähentämisessä 4 241 ja 5 966 18-64-vuotiaalla työikäisellä perusterveydenhuollon potilaalla, joilla oli astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus vuosien 1998-1999 ja 1999-2000 influenssaepidemioiden aikana Alankomaissa. Tapauksiksi katsottiin potilaat, joille kehittyi kuolemaan johtaneita tai kuolemaan johtamattomia keuhkosairauden pahenemisvaiheita, keuhkokuumetta, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa tai sydäninfarktia kumman tahansa epidemian aikana. Jokaisesta tapauksesta otettiin satunnaisotannalla neljä iältään ja sukupuoleltaan vastaavaa kontrollia, ja potilastiedot tarkistettiin. Rokotteen tehoa arvioitiin ehdollisen logistisen regression ja propensity scoren avulla sen jälkeen, kun sekoittavat tekijät oli korjattu. Ensimmäisenä ja toisena kautena 87 prosenttia (47/54) ja 85 prosenttia (171/202) tapauksista ja 74 prosenttia (155/210) ja 75 prosenttia (575/766) kontrolleista oli rokotettu. Mukautusten jälkeen rokottaminen ei liittynyt komplikaatioiden vähenemiseen (kausi yksi: odds ratio = 0,95, 95 %:n luottamusväli (CI): 0,26, 3,48; kausi kaksi: odds ratio = 1,07, 95 %:n CI: 0,59, 1,96; yhdistetty odds ratio = 1,07, 95 %:n CI: 0,63, 1,80). Koska influenssarokotukseen ei näyttänyt liittyvän kliinisesti merkityksellistä vakavan sairastuvuuden vähenemistä, on tutkittava muita toimenpiteitä. tapaus-kontrollitutkimukset; immunisaatio; influenssa; keuhkosairaudet; keski-ikä; rokotteet Lyhenteet: CI, luottamusväli; COPD, krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus.

**Tulos**

Tavanomaisella influenssarokotuksella ei ole yhteyttä komplikaatioihin työikäisillä potilailla, joilla on astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus.

**Esimerkki 1.4410**

Johdanto: Sairaalapotilaiden influenssatartuntojen aktiivisen seurannan tulokset sekä kausivaihtelun arviointi ja korrelaatio lämpötila- ja sadetietojen kanssa. Menetelmät: Kahden vuoden tutkimusjakson aikana 775 potilasta testattiin 15 hengitystieviruksen (RV) varalta. Tulokset: Suurin osa viruspositiivisista näytteistä, 57 % (n=444), oli ihmisen rinoviruksia ja hengitystiesynktioviruksia. Kuitenkin 10,4 % (n=46) oli influenssaviruksia (80 % FluA; 20 % FluB). Ikä ja SARI olivat merkittävästi yhteydessä influenssaan. FluB-viruksen levinneisyys oli suurempi vuonna 2013. Päätelmät: Epidemian jälkeisenä aikana influenssa on edelleen tärkeä sairaalahoidon syy SARI-potilailla.

**Tulos**

Lyhyt tiedonanto Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Influenssa Sentinel Surveillance and Severe Acute Respiratory Infection in a Reference Hospital in Southern Brazil (Etelä-Brasilian keskussairaala)

**Esimerkki 1.4411**

Virusten, joilla on lipidikalvokuoret, infektio etenee siten, että viruskalvo sulautuu kohdesolun kalvoon. Viruksen "fuusioproteiinit" helpottavat tätä prosessia. Niiden rakenne vaihtelee suuresti, mutta niillä kaikilla näyttää olevan yhteinen toimintamekanismi, jossa ligandien laukaisema, laajamittainen konformaatiomuutos fuusioproteiinissa kytkeytyy kahden kaksoiskalvon liittymiseen ja yhdistymiseen. Kuvaamme kolme esimerkkiä - influenssaviruksen hemagglutiniini, flaviviruksen E-proteiini ja vesicular stomatitis -viruksen G-proteiini - hieman yksityiskohtaisemmin havainnollistaaksemme tapoja, joilla erilaiset rakenteet ovat kehittyneet tämän yhteisen mekanismin toteuttamiseksi. Fuusion estäjät voivat olla tehokkaita viruslääkkeitä. Koteloidut virukset - virukset, joiden rakenteeseen kuuluu olennaisena osana lipidikaksoiskalvot - pääsevät infektoimiinsa soluihin fuusioimalla virus- ja isäntäsolukalvot. Yksi tai useampi viruksen kalvoproteiini helpottaa eri fuusiovaiheita. Useita tällaisia fuusioproteiineja on nyt tutkittu hyvin yksityiskohtaisesti, ja kiderakenteet on määritetty sekä proteiinin muodosta, joka on viruksen pinnalla ennen vuorovaikutusta solun kanssa ("ennen fuusiota" oleva konformaatio), että proteiinin muodosta, joka on fuusion päätyttyä ("fuusion jälkeinen" konformaatio). Proteiineilla on erilaisia molekyylirakenteita, mutta se, mitä voimme päätellä eri rakenteista ja kokeista sekä liuoksessa että solujen kanssa, viittaa siihen, että ne kaikki katalysoivat fuusiota pääasiassa samalla tavalla. Voimme jopa vetää karkean analogian seriiniproteaaseihin, joilla voi olla hyvin erilaisia polypeptidiketjun poimuja mutta identtiset aktiivisen alueen mekanismit.

**Tulos**

Viruskalvon fuusio

**Esimerkki 1.4412**

Uusi parvoviruslaji, jonka alustava nimi on ihmisen bocavirus 4 (HBoV4), karakterisoitiin geneettisesti. Lapsilta ja aikuisilta saaduista 641 ulostenäytteestä yleisimmin havaitut bocaviruslajit olivat alenevassa järjestyksessä HBoV2, HBoV3, HBoV4 ja HBoV1, ja HBoV2:n esiintyvyys oli 21 prosenttia nigerialaisilla ja 26 prosenttia tunisialaisilla lapsilla. HBoV3- tai HBoV4-lajia löydettiin 12:lta 192:sta muusta kuin poliopotilaasta, joilla oli akuutti lamaannuttava halvaus Tunisiassa ja Nigeriassa, ja 0:lta 96:sta terveestä tunisialaisesta kontaktista (P p p ). Todisteita laajasta rekombinaatiosta NP1- ja VP1-geenien rajalla bocavirus .01 -lajien välillä ja niiden sisällä havaittiin. Ulostenäytteistä löydettyjen ihmisen bocavirusten suuri geneettinen monimuotoisuus suhteessa erittäin homogeeniseen HBoV1:een viittaa siihen, että tämä maailmanlaajuisesti levinnyt hengitystiepatogeeni on saattanut äskettäin kehittyä enterobocaviruksesta sen jälkeen, kun se on saanut laajennetun trooppisuuden hengitysteihin. Vastikään tunnistettujen enterobokavirusten mahdollisen roolin selvittäminen ihmisen sairauksissa, kuten akuutissa velttohalvauksessa ja ripulissa, edellyttää lisää epidemiologisia tutkimuksia. Parvovirukset ovat pieniä, lipidittömiä, ympäristöä kestäviä virushiukkasia, joilla on yksijuosteinen lineaarinen DNA-genomi ja jotka tarttuvat usein eläimiin ulosteen ja suun kautta [1] . Parvovirukset voivat aiheuttaa eläimille lukuisia oireita, kuten suolitulehdusta, panleukopeniaa, hepatiittia, erytrosyyttiaplasiaa ja pikkuaivojen ataksiaa [1]. Tehokkaita rokotteita eläinten parvovirusinfektioita vastaan käytetään laajalti [2] [3] [4] . Ihmisen parvoviruksen tunnistamisen jälkeen ihmisen parvovirus

**Tulos**

Ihmisen bocavirukset ovat erittäin monimuotoisia, levinneitä, rekombinaatioherkkiä ja yleisiä suolistoinfektioissa.

**Esimerkki 1.4413**

SARS-CoV-2 -viruksen aiheuttaman COVID-19-taudin vuoksi suunnittelimme ja kehitimme tekoälyyn ja koneoppimisalgoritmeihin perustuvan ennustemallin, jonka avulla voimme määrittää terveysriskin ja ennustaa COVID-19-potilaiden kuolleisuusriskin. Tässä tutkimuksessa käytimme dokumentoituja tietoja 117 000 potilaasta maailmanlaajuisesti, joilla oli laboratoriossa vahvistettu COVID-19. Tässä tutkimuksessa ehdotetaan tekoälymallia, joka auttaa sairaaloita ja hoitolaitoksia päättämään, kuka tarvitsee huomiota ensin, kenellä on korkeampi prioriteetti sairaalahoitoon, lajittelemaan potilaat, kun järjestelmä on ylikuormitettu ylikuormituksen vuoksi, ja poistamaan viivästyksiä tarvittavan hoidon antamisessa. Tulokset osoittavat 93 prosentin kokonaistarkkuutta kuolleisuuden ennustamisessa. Käytimme useita koneoppimisalgoritmeja, kuten tukivektorikonetta (SVM), keinotekoisia neuroverkkoja, satunnaismetsää, päätöspuuta, logistista regressiota ja K-Nearest Neighbor (KNN), ennustamaan COVID-19-potilaiden kuolleisuutta. Tässä tutkimuksessa tunnistettiin myös hälyttävimmät oireet ja piirteet. Lopuksi käytimme erillistä COVID-19-potilaiden tietokokonaisuutta arvioidaksemme kehittämämme mallin tarkkuutta ja käytimme sekoitusmatriisia luokittelijoidemme perusteelliseen analyysiin ja mallimme herkkyyden ja spesifisyyden laskemiseen.

**Tulos**

Kuolleisuusriskin ennustaminen COVID-19-potilailla tekoälyn avulla lääketieteellisen päätöksenteon helpottamiseksi.

**Esimerkki 1.4414**

Tässä tutkimuksessa sovellettiin rahoitussalkkuteoriaa optimaalisten markkinayhdistelmien arvioimiseksi, jotta voidaan minimoida saapuvien matkailijoiden markkinakysynnän epävakaus. Empiiristä analyysia sovellettiin Taiwaniin saapuviin matkailijoihin. Tulokset valottavat matkailumarkkinoiden monipuolistamista ja tarjoavat matkailuviranomaisille ja poliittisille päättäjille selkeät suuntaviivat riskienhallintaa varten matkakohteiden suunnitteluprosessissa. Erityisesti käyttämällä optimaalisia yhdistelmiä, joissa on erilaisia tuotto/riski -vaihtoehtoja, voidaan helpottaa ulkomailta saapuvien matkailijoiden vakaampaa jakautumista. Jotta Taiwanin hallituksen vuonna 2002 esittämä matkailijamäärien kaksinkertaistamissuunnitelma voitaisiin toteuttaa, matkailuviranomaisten olisi valittava korkean tuoton/riskin vaihtoehto ja siirrettävä käytettävissä olevat resurssit Japaniin. Tutkimuksessa esitetään lisää toimintapoliittisia vaikutuksia matkailuviranomaisten ja poliittisten päättäjien opastamiseksi. r

**Tulos**

Rahoitussalkkua koskeva lähestymistapa matkailumarkkinoiden optimaaliseen yhdistelmään

**Esimerkki 1.4415**

Lihasten tuhlaaminen on yksi syöpäkacheksian pääpiirteistä, joka on monitekijäinen oireyhtymä, jota esiintyy usein syöpäpotilailla. Kacheksia liittyy heikentyneeseen sietokykyyn ja vasteeseen antineoplastisiin hoitoihin, mikä johtaa lopulta kliiniseen tilaan, joka ei ole sopusoinnussa eloonjäämisen kanssa. Kacheksian taustalla olevista mekanismeista proteiini- ja energia-aineenvaihdunnan häiriöillä on suuri merkitys. Tältä osin on ehdotettu useita mahdollisia hoitomuotoja, jotka perustuvat pääasiassa prekliinisissä malleissa saatuihin lupaaviin tuloksiin. Tällä hetkellä yksikään hoito ei kuitenkaan ole vielä validoitu kliiniseen käyttöön, vaikka useita lääkkeitä testataan parhaillaan kliinisissä tutkimuksissa niiden kyvyn parantamiseksi syöpäpotilaiden lihasten aineenvaihdunnassa. Sekä kokeellisissa että kliinisissä tutkimuksissa saadut tulokset osoittavat selvästi, että kakeksiaa voidaan tehokkaasti lähestyä monisuuntaisella strategialla, joka kohdistuu samanaikaisesti ravitsemukseen, tulehdukseen, kataboliaan ja inaktiivisuuteen. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan lähestymistapoja, joilla pyritään muokkaamaan lihasten aineenvaihduntaa kakeksiaan.

**Tulos**

Aineenvaihdunnan modulointi syövän aiheuttaman lihasten tuhlauksen parantamiseksi

**Esimerkki 1.4416**

Sian epidemiaripuli (PED) on useissa maissa yleistyvä sikojen tauti. Tässä tutkimuksessa verrattiin PED-virukselle altistuneiden berkshire-emakoiden yksilöllistä tuottavuutta tuotannon eri vaiheissa. Kagoshiman prefektuurissa, Japanissa sijaitsevalla kaupallisella porsimisesta loppukasvatukseen -tilalla PED:n kliininen esiintyminen havaittiin porsimisnavetassa 6. tammikuuta 2014, ja kaikki emakot ja emakot immunisoitiin 9. tammikuuta lukuun ottamatta porsimisnavetassa olevia emakoita. Emakot luokiteltiin kuuteen ryhmään sen perusteella, miten kauan ne olivat altistuneet PED-virukselle: 0-30 päivän (G1), 31-60 päivän (G2), 61-90 päivän (G3) tai 91 tiineyspäivän (G4) jälkeen, imetyksen aikana (L) ja vieroituksen jälkeen (W). Kontrolliryhmä ei altistunut PED:lle PED:n puhkeamisen aikana. Tutkimus perustui 574 tuotantotietueeseen. Ryhmien G4 ja L emakoilla oli vähiten vieroitettuja porsaita (4,8 ± 0,4 ja 4,0 ± 0,3 sikaa; P < 0,05) ja suurin vieroitusta edeltävä kuolleisuus (33,1 ± 4,8 % ja 39,7 ± 4,1 %; P < 0,05). Vieroitettujen porsaiden määrä ja vieroitusta edeltävä kuolleisuus eivät kuitenkaan eronneet toisistaan G1-, G2-, G3- ja tartunnattoman ryhmän välillä. G4- ja W-ryhmien porsimisnopeus oli hieman alhaisempi kuin tartunnattoman ryhmän (P < 0,05), mutta niiden porsimissuoritus oli kuitenkin samanlainen kuin tartunnattoman ryhmän. Yhteenvetona voidaan todeta, että PED:n vaikutus yksittäisten emakoiden tuottavuuteen vaihteli sen mukaan, missä tuotantovaiheessa emakot altistuivat PED-virukselle.

**Tulos**

Sikojen epidemian aiheuttaman ripulin vaikutus karjan ja yksittäisten Berkshire-emakoiden tuottavuuteen.

**Esimerkki 1.4417**

Rho ADP-ribosyloiva C3-eksoentsyymi (C3bot) on bakteeriproteiinitoksiini, jolla ei ole soluja sitovaa tai siirtävää domeenia. Siitä huolimatta C3 voi päästä tehokkaasti ehjiin soluihin, myös neuroneihin, mutta C3:n sitoutumis- ja ottomekanismia ei vielä tunneta. Aiemmin tunnistimme intermediaarisen filamentin vimentiinin C3:n solunulkoiseksi kalvon ulkopuoliseksi vuorovaikutuskumppaniksi. Tuloksemme osoittavat, että C3:n RGD-motiivi on ainakin yksi olennainen C3:n motiivi sitoutumisessa isäntäsoluihin ja että integriini on vimentiinin lisäksi C3:n lisäreseptori. . 2 Käytetyt lyhenteet ovat: C3, Clostridium botulinum -bakteerista peräisin oleva C3-eksoentsyymi; RGD, Arg-Gly-Asp; SARS, vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä; ANOVA, varianssianalyysi; aa, aminohappo(t).

**Tulos**

Rho ADP-ribosyloiva C3-eksoentsyymi sitoutuu soluihin Arg-Gly-Asp-motiivin kautta.

**Esimerkki 1.4418**

Mikrobilääkkeiden kehittäminen on ollut nykyaikaisen lääketieteen keskeinen saavutus. Niiden liikakäyttö on kuitenkin johtanut antibiooteille vastustuskykyisten mikro-organismien aiheuttamien infektioiden lisääntymiseen. Mikrobilääkeresistenssin nykyisistä taloudellisista ja terveydellisistä vaikutuksista on vain vähän määrällisiä lukuja, mutta kyseessä on selvästi kasvava haaste, joka vaatii oikea-aikaisia toimia. Toimien olisi oltava koulutuksellisia, eettisiä, taloudellisia ja poliittisia. Tärkeä ensimmäinen askel olisi lisätä yleistä tietoisuutta ja halukkuutta ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin resistenssin hillitsemiseksi. Siksi tarvitaan tutkimuksia, jotka tuottavat vankkaa, määrällistä tietoa antibioottiresistenssin yhteiskunnallisista vaikutuksista. Tässä katsauksessa käsitellään resistenssin monimutkaisuutta, yksilöidään sen tärkeimmät taustatekijät ja ehdotetaan toimenpiteitä sen hillitsemiseksi Euroopan tasolla. (W.T.M. Jansen). antibioottiresistenssiä käsitteleviin raportteihin verrattuna, joissa käsitellään yleensä vain yhtä aihepiiriä, tässä katsauksessa pyritään osoittamaan resistenssin monimutkaisuus, tunnistamaan siihen liittyvät päätekijät ja ehdottamaan asianmukaisia toimenpiteitä resistenssin hillitsemiseksi Euroopan laajuisesti.

**Tulos**

Bakteerien vastustuskyky: Haasteen ja torjuntastrategian monimutkaisuus Euroopassa.

**Esimerkki 1.4419**

jota tarvitaan viallisen häiritsevän RNA:n replikaatioon, subgenomisen RNA:n synteesiin ja oletettavasti myös viruksen genomin replikaatioon. 1-3 BCoV:n 5' UTR:n pienimmän vapaan energian rakenteen ennustetaan sisältävän kolme kantasilmukkaa. 3 Olemme analysoineet yhdeksän ryhmän 1 ja ryhmän 2 koronaviruksen, mukaan lukien äskettäin löydetyt SARS- ja HKU1-koronavirukset, koko 5' UTR-sekvenssin käyttäen konsensus- ja kovariaatio-ekvivalenttirakenne-ennusteita. Analyysimme osoittaa, että kaikkien koronavirusten 5' UTR-jaksojen ennustetut sekundäärirakenteet ovat hämmästyttävän samankaltaisia ja sisältävät kolme tai neljä kantasilmukkaa, mukaan luettuna aiemmin tunnistamaton erittäin konservoitunut UNR-kantasilmukka. Tietokoneavusteinen mallinnus ennustaa yhdeksän coronaviruksen UTR-sekvenssin joukossa invariantin ja aiemmin tunnistamattoman UNR-kantasilmukan, jota kutsutaan SL2:ksi. Tämä ennustettu konservoitunut rakenne kattaa nukleotidit 42-56 sekä MHV:n että SARScoronaviruksen osalta. 16 nt:n RNA SL2:n sarsin NMR-spektroskopia paljastaa UNR-hiusneulasilmukan kanssa yhteensopivia spektripiirteitä. Käänteisgeneettiset tutkimukset osoittivat, että SL2:ta tarvitaan MHV:n replikaatioon; MHV-genomit, joissa UNR-silmukassa tarvittava U48 on korvattu C:llä (U48C), eivät olleet elinkelpoisia. U48C-mutantin RT-PCR-analyysi osoitti, että negatiivisen aistimuksen genomin kokoisia RNA:ita esiintyi soluissa, jotka oli elektroporoitu tällä mutantilla; positiivisen tai negatiivisen aistimuksen subgenomisia RNA:ita ei kuitenkaan havaittu. Mutaatiot, jotka epävakauttivat SL2:n varren, olivat elinkelpoisia, mutta niiden replikaatioilmiöt olivat kohtalaisesti tai vakavasti heikentyneet. Mutantit, jotka säilyttivät kantasilmukan rakenteen, replikoituivat samalla tavalla kuin villityyppinen MHV. Nämä geneettiset tiedot tukevat vahvasti ennustetun UNR:n kantasilmukan olemassaoloa ja sen toiminnallista merkitystä viruksen replikaatiossa.

**Tulos**

KORONAVIRUKSEN 5' KÄÄNTÄMÄTTÖMÄLLÄ ALUEELLA OLEVALLA, AIEMMIN TUNNISTAMATTOMALLA UNR-TUKISILMUKKARAKENTEELLA ON TOIMINNALLINEN ROOLI REPLIKAATIOSSA.

**Esimerkki 1.4420**

doi: bioRxiv preprint molecular biology. Korkearesoluutioiset aineistomme ovat mahdollistaneet transkription ja translaation tarkan tutkimisen sekä patogeenisissä että heikennetyissä IBV-muodoissa, ja ne laajentavat käsitystämme gammakoronaviruksen geeniekspressiosta. Osoitamme, että geeniekspressiossa on huomattavaa lajinsisäistä vaihtelua, ja yhden nukleotidin polymorfismit liittyvät muuttuneeseen sgmRNA-transkriptien tuotantoon, ja RiboSeq-tietokantojemme avulla pystyimme paljastamaan uusia ribosomaalisesti miehitettyjä ORF:ejä molemmissa kannoissa. Tunnistimme myös lukuisia solujen geenejä ja geeniverkostoja, jotka ilmentyvät eri tavoin virusinfektion aikana, mikä antaa tietoa isäntäsolujen reaktiosta IBV-infektioon. 3 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 kirjoittaja/tekijä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen virulenttien ja heikennettyjen kantojen geeniekspression vertaileva analyysi subkodonien resoluutiolla.

**Esimerkki 1.4421**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymä (PRRS) on taloudellisesti merkittävä tauti sianlihantuottajille maailmanlaajuisesti. PRRS:n torjuntaan on kaupallisesti saatavilla sekä eläviä että tapettuja PRRSV-rokotteita, mutta ne eivät aina onnistu. Muilla virusmalleilla tehtyjen limakalvoimmunisaatiotutkimusten tulosten perusteella hyvä limakalvo-rokote voi olla tehokas tapa saada aikaan suojaava immuniteetti PRRS-taudinpurkausten torjumiseksi. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Mycobacterium tuberculosis -kokosolulysaatin (Mtb WCL) limakalvoadjuvanttiutta sioilla, joille annettiin muunnettua elävää PRRS-virusrokotetta (PRRS-MLV) intranasaalisesti. Mtb WCL:n välittämää NK-solujen, CD8 + ja CD4 + T-solujen sekä ␥␦ T-solujen frekvenssin lisääntymistä havaittiin sian keuhkoissa. Tärkeää on, että PRRSV-spesifisten neutraloivien vasta-aineiden lisääntynyttä ja varhaista sukupolvea havaittiin PRRS-MLV+ Mtb WCL:llä verrattuna pelkällä rokotteella rokotettuihin sikoihin. Lisäksi Th1-sytokiinien (IFN␥ ja IL-12) eritys lisääntyi, mikä korreloi immunosuppressiivisten sytokiinien (IL-10 ja TGF␤) sekä T-säätelysolujen tuotannon vastavuoroisen vähenemisen kanssa PRRS-MLV+ Mtb WCL:llä rokotetuissa sioissa. Lisäksi keuhkojen arginaasitasojen täydellinen pelastuminen Mtb WCL:n välityksellä havaittiin PRRS-MLV:llä rokotetuilla sioilla. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että Mtb WCL voi olla tehokas limakalvon adjuvantti PRRS-MLV:lle, jotta PRRSV:n vastaista spesifistä immuunivastetta voidaan tehostaa PRRS:n tehokkaaksi torjumiseksi.

**Tulos**

Mycobacterium tuberculosis -bakteerin kokosolulysaatin intranasaalinen anto aiheuttaa suojaavan immuunivasteen muunnetulle elävälle sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirusrokotteelle sioilla.

**Esimerkki 1.4422**

Indiumtinaoksidielektrodilla (ITO) modifioidun N-(4-aminobutyyli)-N-etyyli-isoluminoli (ABEI) -funktionaalisen grafeenikomposiitin (ABEI-GC) sähkökemiallinen luminisenssi (ECL) tutkittiin. ABEI-GC:llä oli erinomainen ECL-aktiivisuus. Tältä pohjalta kehitettiin leimaton ECL-immunosensori ihmisen immunoglobuliini G:n (hIgG) herkkää havaitsemista varten käyttämällä ABEI-GC:tä ECL-nanorajapintana kerros kerrokselta -kokoonpanotekniikalla. ABEI-GC koottiin ensin ITO-elektrodin päälle. Positiivisesti varautunut kitosaani adsorboitiin sitten sähköstaattisesti muunnettuun elektrodiin. Lopuksi negatiivisesti varautuneet vasta-aineella päällystetyt kultaiset nanohiukkaset kiinnitettiin pintaan ECL-immunosensorin muodostamiseksi. Kun hIgG oli läsnä, hIgG tarttui vasta-aineeseensa. Lisäksi ECL-signaali havaittiin H 2 O 2 :n läsnä ollessa, kun siihen sovellettiin kaksinkertaista potentiaalia. ECL-immunosensori hIgG:n määrittämiseksi osoitti lineaarisen alueen 1,0 × 10 13 -1,0 × 10 8 g/ml ja havaitsemisrajan 5,0 × 10 14 g/ml. Tämän immunosensorin herkkyys on suuri, lineaarisuus laaja ja toistettavuus hyvä. Ehdotetun ECL-immunomäärityksen ylivoimainen herkkyys johtuu pääasiassa ABEI-GC:n sisällyttämisestä, joka paitsi parantaa ECL-intensiteettiä, vasteen nopeutta ja vakautta myös tarjoaa suuren spesifisen pinnan proteiinien suurelle kuormitukselle. Tämä työ paljastaa, että ABEI-GC on hyvä nanopinta ECL-biosensoreiden rakentamiseen. Strategiamme on lupaava proteiinien havaitsemisessa, ja se voi avata uuden tien ultrasensitiivisille leimattomille immunomäärityksille. N-(aminobutyyli)-N-(etyylisoluminoli) (ABEI), grafeeni, sähkökemiallinen immunosensori.

**Tulos**

TIETEEN KINA Kemia Ultraherkkä leimaton sähkökemiluminesenssi-immunosensori, joka perustuu N-(4-aminobutyyli)-N-etyyli-isoluminoli-funktionaaliseen grafeenikomposiittiin.

**Esimerkki 1.4423**

Toistaiseksi vain influenssa- ja RSV-testausta suositellaan hengitystievirusten havaitsemiseksi lastenosastoilla. Tässä tutkimuksessa kuvataan vuodenaikojen, ikäryhmien ja kliinisten yksiköiden mukaan tulokset, jotka on saatu lapsilla (alle 15-vuotiailla) multiplex-PCR-testien (mPCR) avulla, jotka mahdollistavat kaikkien hengitystievirusten nopean ja laaja-alaisen osoittamisen. Tuloksia verrattiin myös RSV:n spesifiseen havaitsemiseen. Mukaan otettiin takautuvasti kaikki ranskalaisen opetussairaalaryhmän lääkäreiden vuosina 2011-2014 pyytämät nenänielun mPCR- ja RSV-testit. Kaikki samojen lasten samassa kuussa otetut toistuvat näytteet hylättiin. Suoritetuista 381 mPCR-testistä (344 lasta) 51,4 % oli positiivisia. Positiivisuus- ja viruskoinfektioluvut olivat korkeammat 6-36 kuukauden ikäisten ositteissa (81 % ja 25 %, p<0,0001 ja p = 0,04). Virusten jakautumisessa oli suuria eroja eri ikäryhmien välillä. Erityisten influenssaepidemioiden aikana vain 1/39 (2,5 %) mPCR-testiä oli positiivinen influenssalle ja 19/39 (48,7 %) muille viruksille. RSV-epidemian aikana vain 8/46 (17,4 %) mPCR-testiä oli positiivinen RSV:lle ja 14/46 (30,4 %) muille viruksille. 477/1529 (31,2 %) RSV:n immunokromatografiatesteistä oli positiivisia. Negatiivisten joukossa PLOS ONE |

**Tulos**

Multiplex-PCR-menetelmien hyödyllisyys ja hengitystievirusten jakautuminen alle 15-vuotiailla lapsilla iän, vuodenaikojen ja kliinisten yksiköiden mukaan Ranskassa: Kolmen vuoden takautuva tutkimus

**Esimerkki 1.4424**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) laajalle levinnyt uhka ihmishengille on aiheuttanut haasteita kehittää nopeita ja tarkkoja analyysimenetelmiä sen varhaista diagnosointia varten ja luoda turvallinen virusrokote ennaltaehkäisevää käyttöä varten. Tämän vuoksi tutkimme perusteellisesti SARS-koronaviruksen rakenneproteiineista syntetisoitujen peptidien immunoreaktiivisuutta potilaiden seerumien kanssa. Menetelmät: Syntetisoimme 41 peptidiä, joiden koko vaihteli 16 ja 25 aminohappojäännöksen välillä ja jotka olivat suhteellisen hydrofiilisiä. Peptidien immunoreaktiivisuus SARS-potilaiden seerumien kanssa määritettiin ELISA:lla. Tulokset: Syntetisoituja peptidejä seulomalla havaittiin neljä epitooppista kohtaa, S599, M137, N66 ja N371-404, jotka sijaitsevat SARS-koronaviruksen S-, M- ja N-proteiineissa. Erityisesti N371 ja N385, jotka sijaitsevat N-proteiinin COOH-terminaalissa, estivät vasta-aineiden sitoutumisen SARS-koronaviruksen lyseaattiin ja sitoutuivat vasta-aineisiin > 94 prosentissa SARS-tutkimuspotilaiden näytteistä. N385:llä oli suurin affiniteetti muodostaa peptidi-vasta-ainekomplekseja SARS-seerumin kanssa. Päätelmät: Viisi SARS:n rakenneproteiinien peptidiä, erityisesti kaksi N-proteiinin COOH-terminaalista, näyttävät olevan erittäin immunogeenisia, ja niistä voi olla hyötyä serologisissa määrityksissä. Näiden antigeenisten peptidien tunnistaminen auttaa ymmärtämään SARS-koronaviruksen immunogeenisuutta ja pysyvyyttä.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen rakenneproteiineista peräisin olevien immunoreaktiivisten synteettisten peptidien arviointi.

**Esimerkki 1.4425**

Kotieläiminä pidettävien frettien systeeminen sairaus, jolle on ominaista pyogranulomatoottinen tulehdus, tunnistettiin ensimmäisen kerran Euroopassa ja Yhdysvalloissa vuonna 2002. Tauti muistutti läheisesti kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta, ja sittemmin sen on osoitettu liittyvän frettien systeemiseen koronavirukseen (FRSCV). Tämän taudin lopullinen laboratoriodiagnoosi perustuu yleensä immunohistokemian (IHC) ja käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiotestien yhdistelmään FRSCV:n havaitsemiseksi granulomatoottisissa leesioissa. Vuonna 2010 tämä kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen kaltainen tauti todettiin ensimmäisen kerran laboratoriofretillä Japanissa, ja kliinisen diagnoosin laboratoriovahvistus rajoittui IHC:hen. Tässä raportissa kuvataan kaksi tapausta, joissa japanilaisiin eläinsairaaloihin toimitettiin frettien systeemistä koronavirukseen liittyvää tautia. Molemmissa esiintyi vatsaontelon pyogranulomatoottista tulehdusta, ja molemmissa tapauksissa IHC-testissä todettiin positiivinen koronaviruksen antigeeni. Yhdessä tapauksessa, josta ei ollut saatavilla kiinnittämättömiä kudoksia, FRSCV:n RNA:ta havaittiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla sairastuneissa kudoksissa.

**Tulos**

AEMV-FOORUMI KAKSI TAPAUSTA SYSTEEMISTÄ KORONAVIRUKSEEN LIITTYVÄÄ TAUTIA, JOKA MUISTUTTAA KISSAN TARTTUVAA VATSAKALVOTULEHDUSTA KOTIELÄIMINÄ PIDETYILLÄ FRETEILLÄ JAPANISSA.

**Esimerkki 1.4426**

Työturvallisuuden vuoksi terveydenhuollon työntekijöiden on valittava ja käytettävä asianmukaisia henkilökohtaisia suojavarusteita, suojavaatteita ja -naamareita, jotta he voivat suojautua tartuntavaarallisille kehon nesteille ja veriroiskeille altistumiselta. Terveydenhuollon työntekijöiden on tärkeää varmistaa kunkin henkilönsuojaimen suojaava vaikutus taudinaiheuttajien tunkeutumista vastaan. Kansainvälisen standardisoimisjärjestön (ISO) testissä 22609 arvioidaan lääketieteellisten kasvonaamioiden tehokkuutta suojaamaan roiskuneen synteettisen veren tunkeutumiselta. Tässä menetelmässä suojausteho määritetään kuitenkin vain silmämääräisesti ilman vuotaneen nesteen määrän määritystä. Sen vuoksi tässä tutkimuksessa muutimme ISO 22609 -testimenetelmää siten, että vuotaneen nesteen määrä voidaan määrittää määrällisesti ja saada tarkempi arvio suojaustehokkuudesta. Testasimme naamareissa tai suojavaatteissa käytettäviä kuitukankaita ja kudottuja materiaaleja, ja kunkin materiaalin suorituskyky luokiteltiin tällä uudella menetelmällä. Havaitsimme, että vuotaneen synteettisen veren määrä riippui kunkin materiaalin rakenteellisista ominaisuuksista. Näiden tulosten avulla terveydenhuollon työntekijät voivat valita sopivimman henkilönsuojaimen tiettyyn tilanteeseen tai tehtävään.

**Tulos**

BIOLOGISTEN HENKILÖNSUOJAVÄLINEIDEN SUOJAUSKYKY 521 Biologisten henkilönsuojainten materiaalien suorituskyky veriroiskeiden läpäisyä vastaan.

**Esimerkki 1.4427**

Kiniini tunnistettiin ensimmäisen kerran tehokkaaksi malarialääkkeeksi satoja vuosia sitten. Sittemmin kiniinin ja sen kehittyneempien synteettisten muotojen, klorokiinin ja hydroksiklorokiinin, hyödylliset vaikutukset on yhä useammin tunnustettu malarian lisäksi lukemattomiin muihin sairauksiin. Viime vuosina on osoitettu, että malarialääkkeillä on erilaisia immunomoduloivia vaikutuksia, ja nykyisin niillä on vakiintunut asema reumasairauksien, kuten systeemisen lupus erythematosuksen ja nivelreuman, sekä ihosairauksien ja kroonisen Q-kuumeen hoidossa. Viime aikoina malarialääkkeillä on osoitettu olevan myös aineenvaihdunnallisia, sydän- ja verisuonitauteja, tromboosinestoa ja kasvainten kasvua ehkäiseviä vaikutuksia. Tässä katsauksessa käsitellään malarialääkkeiden tunnettuja erilaisia immunomodulatiivisia mekanismeja ja nykyisiä todisteita niiden hyödyllisistä vaikutuksista eri sairauksissa ja mahdollisissa uusissa sovelluksissa.

**Tulos**

Hydroksiklorokiini: Malariasta autoimmuniteettiin

**Esimerkki 1.4428**

Yhä useammin tunnustetaan, että yksityiskohtaiset nukleiinihapposekvenssitiedot ovat hyödyllisiä ja jopa välttämättömiä monien merkittävien taudinaiheuttajien diagnosoinnissa, hoidossa ja seurannassa. Koska patogeenejä koskevien yksityiskohtaisten tietojen tuottaminen johtaa huomattavasti suurempiin tietomääriin, on tarpeen kehittää automaattisia analyysimenetelmiä analyysiin kuluvan ajan lyhentämiseksi ja tunnistuskriteerien standardoimiseksi. Tämä on erityisen tärkeää usean patogeenin määrityksissä, joiden tarkoituksena on vähentää määritysaikaa ja kustannuksia. Tässä artikkelissa esittelemme onnistuneen algoritmin, jolla taudinaiheuttajat voidaan havaita ja raportoida mahdollisimman yksityiskohtaisesti käyttämällä usean taudinaiheuttajan resekvensointimikrosarjoja. Algoritmi suodattaa mikrosirujen emäskutsusekvenssin ja etsii geneettisistä tietokannoista ne merkinnät, jotka vastaavat parhaiten toisiaan. Taksonomisten tietokantojen avulla nämä merkinnät suhteutetaan sitten toisiinsa, jotta mikro-organismi voidaan tunnistaa. Vaikka lähestymistapa on kehitetty käyttäen resekvensoivaa mikrosirua, sitä voidaan soveltaa mihin tahansa määritysmenetelmään, joka tuottaa emäskutsusekvenssitietoja. Tämän lähestymistavan menestys ja jatkuva kehittäminen merkitsee sitä, että nyt ei-asiantuntija voi suorittaa osittaisesta sekvenssidatasta saatujen tulosten analysoinnin ilman apua.

**Tulos**

Useiden mikro-organismien automatisoitu tunnistaminen DNA-mikrosarjojen uudelleenjärjestämisestä

**Esimerkki 1.4429**

Uudelleenkoodaus" on termi, jota käytetään kuvaamaan geneettisen koodin epätyypillistä lukemista, ja se kattaa sellaiset ilmiöt kuin ohjelmoitu ribosomaalinen frameshifting, stop-kodonien läpilukeminen, selenokysteiinin lisääminen ja translaation ohittaminen. Vaikka vain pieni osa geeneistä käyttää uudelleenkoodausta proteiinisynteesissä, "uudelleenkoodattujen" geenien tarkka annotointi on paljon jäljessä "tavallisten" geenien annotoinnista. Jotta voisimme puuttua tähän ongelmaan, tarjota palvelua alan tutkijoille ja harjoitusaineistoa geenien annotointiohjelmistojen kehittäjille, olemme keränneet Recode-tietokantaan tunnettuja tapauksia, joissa on tapahtunut uudelleenkoodausta. Recode-2 on tietokannan parannettu ja päivitetty versio. Se tarjoaa pääsyn yksityiskohtaisiin tietoihin geeneistä, joiden tiedetään käyttävän translaatiokoodausta, ja mahdollistaa monimutkaiset hakukyselyt, koodaustietojen selaamisen ja annotoitujen sekvenssielementtien parannetun visualisoinnin. Recode-2 -tietokantaan on tällä hetkellä tallennettu tietoja noin 1500 geenistä, joiden tiedetään hyödyntävän rekoodausta ekspressiossaan, mikä on noin kolminkertainen lisäys tietokannan edelliseen versioon verrattuna. Recode-2 on saatavilla osoitteessa

**Tulos**

Recode-2: uusi ulkoasu, uudet hakutyökalut ja paljon uusia geenejä.

**Esimerkki 1.4430**

Proteiinit ovat elämän olennaisia makromolekyylejä, jotka suorittavat useimmat soluprosessit. Koska proteiinit aggregoituvat suorittaakseen tehtävänsä ja koska proteiini-proteiini-interaktioverkot (PPI-verkostot) mallintavat näitä aggregoitumisia, PPI-verkostojen topologiasta voisi odottaa löytyvän uutta biologiaa. Näin ollen PPI-verkostojen käyttäminen proteiinien toiminnan ja proteiinireittien roolin ennustamiseen sairauksissa on saanut huomiota. Keskustelua käydään edelleen siitä, onko biologisesti keskeisten geenien (eli niiden proteiinituotteiden) verkko-ominaisuuksilla, kuten ikääntymiseen, syöpään, tartuntatauteihin tai signalointi- ja lääkeaineisiin kohdistuviin reitteihin liittyvillä geeneillä, jonkinlaista topologista keskeisyyttä verrattuna muihin proteiineihin ihmisen PPI-verkossa. Tämän keskustelun ratkaisemiseksi suunnittelemme uusia verkostopohjaisia lähestymistapoja ja sovellamme niitä saadaksemme uutta tietoa biologisesta toiminnasta ja sairauksista. Oletamme, että BC-geeneillä on topologisesti keskeinen (TC) rooli ihmisen PPI-verkossa. Ehdotamme kahta erilaista topologisen keskeisyyden käsitettä. Suunnittelemme uuden keskeisyysmitan, jolla voidaan kuvata proteiinien monimutkaisia kytkentöjä verkostossa ja joka tunnistaa TC:ksi ne proteiinit, jotka sijaitsevat tiheissä laajennetuissa verkoston naapurustoissa. Lisäksi käytämme dominanssin käsitettä ja löydämme PPI-verkosta dominoivia joukkoja (dominating sets, DS) eli sellaisia proteiinien joukkoja, joissa jokainen proteiini on joko DS:ssä tai DS:n naapuri. On selvää, että DS:llä on TC-rooli, koska se mahdollistaa tehokkaan kommunikaation verkon eri osien välillä. Löydämme tilastollisesti merkittävää rikastumista TC-solmujen BC-geeneissä ja päihitämme olemassa olevat menetelmät, mikä osoittaa, että keskeisiin biologisiin prosesseihin osallistuvat geenit miehittävät topologisesti monimutkaisia ja tiheitä alueita verkostossa ja vastaavat sen ''selkärankaa'', joka yhdistää kaikki muut verkoston osat ja voi siten välittää solusignaaleja tehokkaasti läpi koko verkoston. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa tutkitaan dominointia PPI-verkkojen yhteydessä.

**Tulos**

Biologisten verkostojen hallinta

**Esimerkki 1.4431**

Ihmiskunta on historian saatossa voittanut monia taisteluita tappavia tauteja vastaan, kuten isorokkoa, poliota, tuberkuloosia ja viime aikoina vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää vastaan. Kaikki nämä taudit voitettiin ennaltaehkäisyllä. Syövän ehkäisy on maailmanlaajuinen prioriteetti, mutta historia osoittaa, että tie siihen on vaikea ja täynnä kiertoteitä ja esteitä. Epidemiologiset ja kliiniset todisteet osoittavat selvästi, että tietyt tekijät liittyvät lisääntyneeseen syöpäriskiin. Mitä sellaista voimme oppia menneisyydestä, jota voidaan soveltaa syövän ehkäisyn onnistumisen todellisuuteen?

**Tulos**

Syövän ehkäisytutkimus - silloin ja nyt

**Esimerkki 1.4432**

19 20 21 22 112 Vaikka COVID-19-pandemia painostaa meitä välittömästi, meidän on myös tarkasteltava erikoisalamme tulevaisuutta pitkällä 113 aikavälillä. COVID-19-pandemia on vaikuttanut kaikkialla maailmassa. Kun otetaan huomioon 114 muiden epidemioiden lähihistoria (esimerkiksi SARS, H1N1, ebola ja MERS), on epätodennäköistä, että tämä 115 olisi viimeinen epidemia/pandemiakriisi. Tämäntyyppiset kriisit edellyttävät allergiaosastoja ja koulutus 116 ohjelmia, jotka välittyvät virtuaalisten maailmanlaajuisten kokousten välityksellä. Eri ohjelmien johtajien ja 117 stipendiaattien välinen viestintä eri ohjelmissa voi tarjota tukea ja ratkaisuja, joita voidaan mukauttaa kussakin 118 osastossa niiden tarpeiden ja resurssien mukaan. Koko erikoisalan tulisi yhdistyä esimerkiksi seuraavien järjestöjen kanssa

**Tulos**

Lehti Pre-proof Virtuaalisen allergiaosaston ja koulutusohjelman toteuttaminen COVID-19-pandemian aikana.

**Esimerkki 1.4433**

Tärkein seikka: Hydroksiklorokiinin havaittiin olevan tehokkaampi kuin klorokiinin estämään SARS-CoV-2:ta in vitro. SARS-CoV-2-infektion hoitoon suositellaan hydroksiklorokiinisulfaattia 400 mg kahdesti vuorokaudessa yhden päivän ajan ja sen jälkeen 200 mg kahdesti vuorokaudessa neljän päivän ajan. Tiivistelmä Taustaa. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus 2 (SARS-CoV-2) puhkesi ensimmäisen kerran Wuhanissa (Kiina) ja levisi sen jälkeen maailmanlaajuisesti. Klorokiinia on käytetty satunnaisesti SARS-CoV-2-infektion hoidossa. Hydroksiklorokiinilla on sama vaikutusmekanismi kuin klorokiinilla, mutta sen siedettävämpi turvallisuusprofiili tekee siitä ensisijaisen lääkkeen malarian ja autoimmuunitautien hoidossa. Ehdotamme, että hydroksiklorokiinin immunomoduloiva vaikutus voi olla hyödyllinen myös sytokiinimyrskyn hallitsemisessa, jota esiintyy myöhäisvaiheessa vakavasti sairailla SARS-CoV-2-infektiopotilailla. Tällä hetkellä ei ole näyttöä hydroksiklorokiinin käytöstä SARS-CoV-2-infektiossa. Menetelmät. Klorokiinin ja hydroksiklorokiinin farmakologista aktiivisuutta testattiin SARS-CoV-2-infektoituneilla Vero-soluilla. Fysiologisesti perustuvia farmakokineettisiä malleja (PBPK) toteutettiin molemmille lääkkeille erikseen integroimalla niiden in vitro -tiedot. PBPK-mallien avulla simuloitiin hydroksiklorokiinin pitoisuuksia keuhkonesteessä viidellä eri annosteluohjelmalla, jotta voitiin selvittää tehokkain ohjelma ottaen samalla huomioon lääkkeen turvallisuusprofiili. Tulokset. Hydroksiklorokiini (EC50=0,72 μM) osoittautui tehokkaammaksi kuin klorokiini (EC50=5,47 μM) in vitro. PBPK-mallien tulosten perusteella SARS-CoV-2-infektion hoitoon suositellaan suun kautta annettua hydroksiklorokiinisulfaatin 400 mg:n aloitusannosta kahdesti vuorokaudessa, jota seuraa 200 mg:n ylläpitoannos kahdesti vuorokaudessa 4 päivän ajan, sillä se saavutti kolminkertaisen tehon klorokiinifosfaattiin verrattuna, kun sitä annettiin 500 mg kahdesti vuorokaudessa 5 päivää etukäteen. Hydroksiklorokiinin todettiin olevan klorokiinia tehokkaampi 4 / 25 estämään SARS-CoV-2:ta in vitro.

**Tulos**

Hydroksiklorokiinin in vitro-antiviraalinen aktiivisuus ja hydroksiklorokiinin optimoidun annostelun suunnittelu vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 2 (SARS-CoV-2) hoitoon.

**Esimerkki 1.4434**

Dilatoiva kardiomyopatia (DCM) on yleinen sydänlihassairaus, jolle on ominaista heikentynyt supistumiskyky ja kammioiden laajentuminen. Viimeaikaiset kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että kardiotrooppiset virukset ovat tärkeitä ympäristöstä johtuvia patogeenisiä tekijöitä ihmisen DCM:ssä, jota voidaan siksi pitää kroonisena viruskardiomyopatiana. Kaikki viruspositiiviset DCM-potilaat tulevat näin ollen virologisen tutkimuksen kohteeksi, ja heille olisi harkittava viruslääkitysstrategioita. Interferoni-β-hoidon on osoitettu edistävän viruksen poistumista potilailla, joilla on adenovirus- tai coxsackieviruspersistenssi. Käsittelemme tässä useita mahdollisia uusia molekyylikohteita kardiotrooppisten virusten infektoimien potilaiden osalta 1) viruksen soluunottojärjestelmässä, 2) viruksen aiheuttamissa solun signaalireiteissä ja 3) viruksen koodaamien proteiinien ja tärkeiden solun kohdeproteiinien välisissä vuorovaikutuksissa. Näiden lähestymistapojen potentiaali kroonisen virusinfektion yhteydessä eroaa merkittävästi akuutin virusinfektion mahdollisuuksista. Kroonisessa tilanteessa esiintyviä erityisongelmia ja mahdollisia ratkaisuja käsitellään.

**Tulos**

6 Kroonisen virusperäisen kardiomyopatian uudet hoitokohteet

**Esimerkki 1.4435**

Kasvaimeen tunkeutuvat immuunisolut voivat vaikuttaa kasvaimen kasvuun ja etenemiseen. Inhiboiva CD200-reseptori (CD200R) estää myeloidisolujen aktivoitumista, ja tämän reitin puuttuminen johtaa kasvaimen kasvun vähenemiseen, ja toisaalta on kuvattu myös CD200R:n laukaisun tumorigeeninen vaikutus. Tässä tutkimme CD200R:n aktivaation merkitystä syngeenisissä hiiren kasvainmalleissa. Osoitimme, että agonistinen CD200R-vasta-aine saavutti kasvaimet, mutta sillä ei ollut merkittävää vaikutusta kasvaimen kasvuun ja vähäistä vaikutusta immuunijärjestelmän myelooisten solujen infiltraatioon. Nämä vaikutukset toistettiin käyttämällä kahta eri anti-CD200R-kloonia. Sitä vastoin osoitimme, että CD200-puutos vähensi melanoomakasvainten taakkaa. Joko endogeenisen tai kasvaimen ilmentämän CD200:n läsnäolo palautti metastaattisten melanoomapesäkkeiden kasvun. Näiden löydösten perusteella päättelemme, että endogeenisen ligandin CD200:n estäminen esti CD200R:ää ilmentävien myeloidisolujen kasvainmikroympäristössä ilmenevän kasvainvaikutusvaikutuksen, kun taas agonistisella anti-CD200R:llä ei ole vaikutusta kasvaimen kehitykseen.

**Tulos**

Agonistiset CD200R-vasta-aineet eivät jäljittele CD200-ekspression kasvainmyönteistä vaikutusta.

**Esimerkki 1.4436**

Vesikauhu on yksi tappavimmista tartuntataudeista, ja sen kuolleisuusaste on lähes 100 prosenttia. Tautia esiintyy kaikilla mantereilla Etelämannerta lukuun ottamatta; eniten tapauksia raportoidaan Afrikassa ja Aasiassa, ja vuosittain kirjataan tuhansia kuolemantapauksia. Arvioitu vuosittainen luku, joka on lähes 60 000 raivotautikuolemaa, on kuitenkin todennäköisesti aliarvioitu. Lähes kaikki ihmisen raivotautitapaukset johtuvat tartunnan saaneiden koirien puremista. Näin ollen kustannustehokkain lähestymistapa ihmisten raivotaudin maailmanlaajuisen taakan poistamiseksi on koirien raivotaudin torjunta sen sijaan, että laajennettaisiin ihmisten raivotaudin ennaltaehkäisyn saatavuutta. Parenteraalisilla rokotteilla toteutettujen joukkorokotuskampanjoiden ja luonnonvaraisille eläimille tarkoitettujen suun kautta annettavien rokotteiden kehittymisen ansiosta raivotauti on saatu hävitettyä maaeläinten lihansyöjistä useissa maissa maailmanlaajuisesti. Ihmisten raivotautitapausten väheneminen näillä alueilla puoltaa monialaista yhden terveydenhuollon lähestymistapaa raivotaudin torjuntaan koirien joukkorokotusten ja koirapopulaatioiden valvonnan avulla.

**Tulos**

Raivotaudin nykytila ja hävittämisnäkymät

**Esimerkki 1.4437**

Taustaa. Kokeellinen rokottaminen on tärkeä väline flunssan ja astman tutkimuksessa. Rhinovirusinokulaatioiden tuottaminen nenäneritteestä on edellyttänyt viruksen luovuttajan pitkäaikaista tarkkailua, jotta ulkopuoliset patogeenit voidaan sulkea pois. Tuotimme RV-A16-rokotteen käänteisgenetiikan avulla ja määrittelimme annoksen, joka on tarpeen kohtalaisen flunssan aiheuttamiseksi seronegatiivisille vapaaehtoisille. Menetelmät. RV-A16:n konsensussekvenssi kloonattiin aiemmasta inokulaatiosta, ja inokulaatiovirus tuotettiin käänteisgeneettisiä tekniikoita käyttäen. Turvallisuustestien jälkeen vapaaehtoisille annettiin joko RV-A16-rokotetta (n = 26) tai lumelääkettä (n = 10), Jacksonin flunssa-arvot kirjattiin ylös ja nenäneritteet testattiin RV-A16-ribonukleiinihapon irtoamisen varalta. Tulokset. Käänteisgeneettinen prosessi tuotti infektiivisen viruksen, jonka spesifiset antiseerumit neutraloivat ja jonka mutaatioprosentti oli samanlainen kuin perinteisissä viruskasvatustekniikoissa. Kudosviljelyssä infektoituvan 1000 mediaaniannoksen (TCID 50 ) annos aiheutti useimmille henkilöille kohtalaisen flunssan, jonka vaikutukset olivat samanlaiset kuin aiemmin testatulla tavanomaisella RV-A16-inokulaatiolla. Päätelmät. Käänteisgeneettisillä tekniikoilla tuotettiin RV-A16-inokulaatti, joka voi aiheuttaa kliinisiä vilustumisia seronegatiivisille vapaaehtoisille, ja ne toimivat myös vakaana viruslähteenä laboratoriokäyttöön. Rekombinanttituotantomenetelmien ansiosta siemenvirusta ei tarvitse saada nenän eritteistä, mikä estää vieraiden taudinaiheuttajien kulkeutumisen tätä kautta.

**Tulos**

Rhinoviruksen inokulumin kehittäminen käänteisen genetiikan avulla

**Esimerkki 1.4438**

Pysyvä adaptiivinen immuniteetti taudinaiheuttajia vastaan antaa tehokkaan suojan infektioita vastaan, ja infektiokohdassa sijaitsevat efektorisolut varmistavat nopean reagoinnin haasteeseen. Molemmat ovat välttämättömiä rokotekehityksen onnistumisen kannalta. Tutkiaksemme uutta rokotusmenetelmää Mycobacterium tuberculosis (M.tb) -infektiota vastaan olemme osoittaneet, että Rv3615c, joka on tunnistettu M.tb:n ESX-1-substraattiproteiini C:ksi, mutta jota ei ilmentynyt BCG:ssä, indusoi tuberkuloosipleuriittiä sairastavien potilaiden CD4 + T-solujen hallitsevan Th1-tyyppisen vasteen, mikä viittaa mahdolliseen rokotteen kehityskohteeseen. Rv3615c:n ihonalainen immunisointi indusoi kuitenkin vaatimattomia T-soluvasteet systeemisesti ja osoitti suboptimaalista suojaa virulenttia M.tb:tä vastaan infektiokohdassa. Tässä käytämme hiirimallia osoittaaksemme, että intranasaalinen immunisointi Rv3615c:llä indusoi adaptiivisten CD4 + T- ja B-soluvasteiden pysyvän kyvyn keuhkoparenkyymissä ja hengitysteissä. Rv3615c sisältää hiiren CD4 + T-solujen hallitsevan epitoopin, Rv3615c 41-50 , ja se saa aikaan CD4 + T-soluvasteen, jolla on efektorimuisti-fenotyyppi ja useiden Th1-tyypin sytokiinien yhteisekspressiot. Koska limakalvokudoksessa asuvat T-solut ovat tehokkaita infektion torjunnassa varhaisessa vaiheessa, tietomme osoittavat, että intranasaalinen immunisointi Rv3615c:llä edistää kestävää alueellista immuniteettia M.tb:tä vastaan ja viittaa M.tb-infektion torjunnan tehoon. Tutkimuksemme takaa, että Rv3615c:tä tutkitaan edelleen ehdokkaana tehokkaan rokotteen kehittämiseksi M.tb-infektiota vastaan. adaptiivinen immuniteetti, CD4, intranasaalinen, limakalvot, Mycobacterium tuberculosis, Rv3615c, Th1.

**Tulos**

Intranasaalinen immunisointi Mycobacterium tuberculosis Rv3615c:llä indusoi jatkuvia adaptiivisia CD4+ T-solu- ja vasta-ainevasteet hengitysteissä.

**Esimerkki 1.4439**

Tutkittiin solunsisäisten sekundaaristen lähettien roolia interferoni-y:n (IFN-'t) aiheuttamassa astroglian ja mikroglian Ia-antigeenin (Ag) ilmentymisessä. IFN-~, indusoi Ia Ag:n molemmissa gliatyypeissä. Reagenssit, joiden tiedetään lisäävän solunsisäistä cAMP:ia tai aktivoivan solunsisäistä proteiinikinaasi C:tä (PKC), vähensivät astroglian IFN-3,-indusoimaa Ia Ag -ekspressiota. Sitä vastoin solunsisäisen cAMP:n lisäämisellä ei ollut tukahduttavaa vaikutusta mikroglian Ia Ag -ekspressioon. Nämä tulokset osoittavat, että (1) cAMP ja PKC säätelevät negatiivisesti IFN-3,-indusoitua Ia:n ilmentymistä astrogliassa ja (2) Ia:n ilmentymistä säädellään eri tavoin astrogliassa ja mikrogliassa. Nämä havainnot voivat selittää sen, että Ia ÷ mikroglia (tai makrofagit), mutta ei astroglia, on usein havaittu eri neurodegeneratiivisissa sairauksissa.

**Tulos**

Interferoni-7:n aiheuttaman Ia-antigeenin ilmentymisen erilainen tukahduttaminen rotan viljellyissä astroglioissa ja mikroglioissa toisen sanansaattajan avulla.

**Esimerkki 1.4440**

Taustaa: Menetelmien kehittäminen virustautipesäkkeiden siirtohistorian rekonstruoimiseksi voisi tarjota ratkaisevan tärkeää tietoa taudin leviämislähteiden paikantamisen tueksi. Fylogeneettiset menetelmät, joilla mitataan sekvensoitujen virusnäytteiden sukulaisuusastetta, ovat osoittautuneet hyödyllisiksi mahdollisten taudinpurkausten lähteiden tunnistamisessa. Tartuntatautien monimutkaisen luonteen vuoksi on kuitenkin vaikea määrittää tiukasti määriteltyä kvantitatiivista luottamusarvoa, jolla arvioitaisiin todellisen suoran tartuntatapahtuman todennäköisyyttä pelkästään geneettisten tietojen perusteella. Tulokset: Esitetään uusi menetelmä, jonka avulla voidaan laskea luottamusarvo, jolla arvioidaan tartuntatapahtuman todennäköisyyttä käyttäen sekä fylogeneettistä päättelyä että rajallista tietoa inkubaatio- ja tartunnan kestoajoista. Menetelmää sovelletaan suu- ja sorkkatautiepidemian simulaatioihin sen osoittamiseksi, miten sekä fylogeneettisten että epidemiologisten tietojen yhdistelmää voidaan käyttää vahvistamaan suoran tartunnan todennäköisyyden arviointia verrattuna menetelmiin, joissa käytetään pelkästään fylogeneettisiä tietoja tai tartunnan kestoa koskevia tietoja. Menetelmää sovelletaan aiempaan suu- ja sorkkatautitapaukseen, jotta voidaan tunnistaa alueet, joilla aiemmin pääteltyyn suoraan tartuntaan voidaan luottaa liikaa. Päätelmät: Virusten evoluutiosta ja epidemiologiasta saatavan tiedon yhdistäminen yhdeksi integroiduksi siirtymävälitteiseksi johtopäätökseksi on tärkeä lähestymistapa arvioitaessa siirtotapahtumien mahdollista todennäköisyyttä, ja se tekee selväksi, miten viruksen leviämisen erityispiirteet taudinpurkauksen aikana määrittävät suoraan sen, miten luottavaisesti voidaan päätellä isännän välityksellä tapahtuvaa siirtymistä. Taustaa Menetelmien kehittäminen RNA-virusten taudinpurkauksilta suojautumiseksi jatkuvasti muuttuvassa taudin dynamiikassa on edelleen yksi aikamme suurimmista kansanterveydellisistä haasteista. Yksi pieni osa tätä ongelmaa on isännän ja taudinaiheuttajan välisen siirtymähistorian määrittäminen taudinpurkauksen alkuperän tunnistamiseksi. Viimeaikaisissa tapauksissa, kuten vuoden 2003 SARS-epidemian [1, 2], H5N1-influenssatartunnan [3] ja Marburg-viruksen [4] kaltaisissa tapauksissa, fylogeneettistä päättelyä on käytetty apuna mahdollisten taudinpurkausten lähteiden tunnistamisessa. Tyypillisesti verrataan kokoelmaa sekvenssejä, jotka ovat peräisin sukulaisiksi ehdolla olevista lähteistä, jotta voidaan päätellä siirtoyhteydet läheisimmin sukua olevien sekvenssien välillä. Näitä menetelmiä on käytetty kansanterveysalan ulkopuolella todisteena HIV:ssä [5, 6] ja muissa rikosteknisissä tutkimuksissa [7], jotta voidaan päätellä, milloin epäilty on ollut osallisena uhrin tartuttamisessa. P (δ, σ|M ) eikä P (δ|M ). Tämä kuvastaa halua arvioida todennäköisyyttä havaita geneettinen suhde δ yhdessä tartuntaan liittyvien ajoitusarvojen kanssa tartuntahypoteesin M osalta. σ-parametrin arvot perustuvat SEIR-tyyppiseen infektiokäsitteeseen [22], joka kuvaa isäntää yhdessä neljästä 5 . CC-BY-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi on annettu saataville

**Tulos**

Viruksen fylogenian kartoittaminen taudinpurkauspuihin isännän siirtymisen päättelyn parantamiseksi.

**Esimerkki 1.4441**

Astma on yleinen ja invalidisoiva sairaus, jonka esiintyvyys länsimaisissa yhteiskunnissa on lisääntynyt huomattavasti kahden viime vuosikymmenen aikana. Hengitystieinfektiot, joita aiheuttavat hengitystieinfektiovirus (RSV) ja rinovirus (RV), ovat laajalti epäiltyjä yleisiä syitä astman syntyyn ja pahenemiseen. Näihin varhaislapsuudessa esiintyviin infektioihin liittyy hengityksen vinkuminen, joka voi edetä astman kehittymiseen. Infektiot voivat myös edistää hengitysteiden tulehdusta ja tehostaa T-auttajatyypin 2 lymfosyyttien (Th2-solujen) vasteita, jotka johtavat vakiintuneen astman pahenemiseen. Mekanismeja, joilla RSV ja RV aiheuttavat ja pahentavat astmaa, selvitetään parhaillaan kliinisissä tutkimuksissa, in vitro -tutkimuksissa ihmissoluilla ja taudin eläinmalleilla. Tutkimus on johtanut moniin mahdollisiin hoitostrategioihin, ja vaikka yksikään niistä ei vielä ole kliinisessä käytössä, ne ovat lupaavia virustautien ja niistä seuraavan astman ehkäisyssä ja hoidossa.

**Tulos**

Virusten aiheuttaman astman mekanismien ymmärtäminen: Uudet terapeuttiset suuntaukset

**Esimerkki 1.4442**

Perinteisistä kiinalaisista lääkkeistä (TCM) peräisin olevia kasviperäisiä kaavoja on käytetty laajalti klinikoilla tehokkaina hoitokeinoina, mutta niiden terapeuttisten vaikutusten tieteellisen perustan osoittaminen molekyylibiologian tasolla on edelleen suuri haaste. Tässä tutkimuksessa kehitettiin esimerkkinä klassinen yrttikaava (Yu Ping Feng -keittosekoitus, YPF) ja kehitettiin uusi verkostofarmakologiaan perustuva menetelmä sen mahdollisten terapeuttisten kohteiden tunnistamiseksi. Ensin tässä tutkimuksessa rakennettiin "kohteet-(polut)-kohteet"-verkko (TPT), jossa YPF:n kohteet yhdistettiin asiaankuuluvilla poluilla; sitten tämä verkko purettiin erillisiin moduuleihin, joilla oli vahvat sisäiset yhteydet; lopuksi kunkin moduulin taipumus eri sairauksiin arvioitiin kontribuutiopisteytyksen avulla. Verkostomoduulien ja terapeuttisten sairauksien välisen merkittävän yhteyden perusteella, joka vahvistettiin khiin neliö -testillä (p-arvo < 0,001), tässä tutkimuksessa tunnistettiin verkostomoduuli, jolla oli voimakkain taipumus YPF:n terapeuttisiin sairauksiin. Lisäksi kohteita, joilla on korkein keskeisyys tässä moduulissa, suositellaan YPF:n mahdollisiksi terapeuttisiksi kohteiksi. Integroimalla kasviperäisten kaavojen monimutkainen "useita kohteita, useita reittejä, useita sairauksia" -suhde menetelmä on lupaava sen potentiaalisten terapeuttisten kohteiden tunnistamiseksi, mikä voisi edistää nykyaikaista tieteellistä havainnollistamista TCM:n perinteisistä kliinisistä sovelluksista. Perinteisistä kiinalaisista lääkkeistä peräisin olevien yrttikaavojen tieteellisen perustan ja terapeuttisten mekanismien ymmärtäminen on olennaista, koska niillä on tärkeä rooli täydentävissä ja vaihtoehtoisissa hoitomuodoissa kliinisessä käytännössä sairauksien parantamiseksi tai koko kehon tasapainon palauttamiseksi; lisäksi ne tarjoavat runsaan lähteen lääkkeiden löytämiseksi. TCM:n ainesosien monimutkaisuuden vuoksi reduktionismi, jossa kutakin ainesosaa tarkastellaan erikseen, ei voi riittävästi selittää koko kaavan aikaansaamia vaikutuksia, ja sen vuoksi kasviperäisten kaavojen mekanismien ymmärtämiseen ja havainnollistamiseen liittyy useita haasteita. Bioinformatiikan nopean kehityksen myötä on luotu uusi paradigma, jota kutsutaan verkostofarmakologiaksi (NP), yhdistetty yritys, joka perustuu systeemi-/verkostobiologiaan ja polyfarmakologiaan. Viime vuosina NP:tä on ehdotettu lupaavaksi lähestymistavaksi yrttikaavojen 1,2 ymmärtämiseen ja mahdollisten uusien lääkkeiden tai kohteiden 3-5 ennustamiseen. Jossain määrin NP-pohjainen tutkimus yrttikaavojen taustalla olevista terapeuttisista mekanismeista on hyväksytty hyvin 6,7 ja selittää eri mittakaavojen järjestelmien vahvan yhteensopivuuden. Verkostoanalyysin selkeä etu on, että sillä voidaan kaivaa esiin monitasoisista vuorovaikutussuhteista taustalla olevaa tietoa, erityisesti kun käsitellään suuria tietoja. Yu Ping Feng (YPF) -keittoa, klassista yrttikaavaa, on käytetty klinikoilla erilaisten sairauksien, kuten hengitystieinfektioiden 8,9 , nosokomiaalisen keuhkokuumeen 10 , kroonisen keuhkoputkentulehduksen 11 ja monivuotisen allergisen nuhan 12,13 hoitoon.

**Tulos**

Verkostofarmakologiaan perustuva lähestymistapa perinteisten kasviperäisten kaavojen mahdollisten vaikutuskohteiden analysoimiseksi: Esimerkki Yu Ping Feng -keittosekoituksesta OPEN.

**Esimerkki 1.4443**

Sadan erillisen hengitysteiden virusinfektion vaikutusta keuhkojen toimintaan arvioitiin prospektiivisesti kahdeksan vuoden aikana 84:llä kroonista obstruktiivista keuhkosairautta sairastavalla potilaalla ja kahdeksalla normaalilla koehenkilöllä. Joihinkin virusinfektioihin liittyi pieni akuutti 25-300 ml:n akuutti lasku pakotetussa vitaalikapasiteetissa ja/tai pakotetussa uloshengitystilavuudessa I-sekunnissa. Nämä laskut olivat havaittavissa vain 9Q päivän aikana infektion jälkeen. Suurimmat poikkeavuudet keuhkojen toiminnassa seurasivat influenssaviruksen aiheuttamia infektioita, ja keskimääräiset akuutit muutokset I-sec-pakotetussa uloshengitystilavuudessa (-118,5 ml) olivat huomattavasti odotettua suurempia (-15,2 ml; P = 0,03). Pienemmät, tilastollisesti merkityksettömät laskut seurasivat parainfluenssaviruksen, rinoviruksen, adenoviruksen ja hengitystieinfektioiden jälkeen, eikä muutoksia ollut havaittavissa koronaviruksen, herpes simplex -viruksen, Mycoplasma pneumoniaen ja Haemophilus influenzaen aiheuttamien infektioiden jälkeen. Influenssan tai muiden virusinfektioiden pitkäaikaisvaikutuksia kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden kulkuun ei havaittu tässä tutkimuspopulaatiossa. Hypoteesi, jonka mukaan hengitysteiden virusinfektiot voivat vaikuttaa hengitysteiden toiminnan asteittaiseen heikkenemiseen kroonista keuhkoputkentulehdusta, keuhkolaajentumaa ja muita kroonisia obstruktiivisia keuhkosairauksia sairastavilla potilailla, on kiehtonut tutkijoita useiden vuosien ajan [1] [2] [3] [4] [5] . Tätä hypoteesia tukevia todisteita ovat muun muassa hyvin dokumentoitu yhteys virusinfektioiden ja keuhkoahtaumatautia sairastavien potilaiden keuhkoputkentulehduksen akuuttien pahenemisvaiheiden välillä [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] sekä viimeaikaiset raportit siitä, että pienten hengitysteiden toiminnassa voi esiintyä ohimeneviä muutoksia normaaleilla aikuisilla hengitysteiden akuuttien virusinfektioiden jälkeen [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] .

**Tulos**

Virusinfektioiden vaikutus kroonista obstruktiivista keuhkosairautta sairastavien potilaiden keuhkojen toimintaan

**Esimerkki 1.4444**

Ihmisen viruksenvastaisen immuniteetin ensimmäiset vastaajat ovat sisäisen immuunivasteen komponentteja, jotka sijaitsevat jokaisessa solussamme. Tämä solujen itsenäinen arsenaali koostuu nukleiinihappoantureista ja virustenvastaisista efektoreista, jotka evoluutio on strategisesti sijoittanut havaitsemaan ja rajoittamaan tunkeutuvia viruksia. Joitakin tekijöitä on läsnä lähtötilanteessa, jotta solun sisäosien jatkuva valvonta olisi mahdollista, mutta toisia tekijöitä säätelevät sytokiinit (kuten interferonit), jotka viestittävät naapurisoluissa meneillään olevasta virusinfektiosta. Tässä katsauksessa korostetaan interferonien aiheuttamien transmembraaniproteiinien (IFITM) moninaisia rooleja virusinfektion aikana ja keskitytään IFITM3:een ja HIV-1:een. Lisäksi keskustelemme solupoluista, joihin IFITM-proteiinit kietoutuvat, ja erilaisista tehtävistä, joita niille on osoitettu infektion ulkopuolella. Vaikka niitä pidetään laajavaikutteisina, voimakkaina rajoitustekijöinä, jotka estävät virusinfektiota ja patogeneesiä soluviljelmissä ja in vivo, niiden tarkkaa toimintatapaa ja merkitystä tietyissä viruskonteksteissa on edelleen epäselvyyksiä. Jatkuvat ponnistelut IFITM-proteiinien toiminnan tutkimiseksi vahvistavat entisestään niiden asemaa kriittisinä isännän määrittäjinä virusherkkyyden kannalta ja asettavat ne etusijalle uusien viruslääkkeiden kehittämisessä.

**Tulos**

Enemmän kuin minä: interferonin aiheuttamien transmembraaniproteiinien erilaiset antiviraaliset ja solutoiminnot.

**Esimerkki 1.4445**

Hantaviruksen leviämistä varten kehitetään uusia elinympäristöihin perustuvia malleja, joissa otetaan huomioon lajien välinen vuorovaikutus. Nykyisissä elinympäristöihin perustuvissa malleissa ei oteta huomioon lajien välistä taudinaiheuttajan siirtymistä, joka on ensisijainen reitti uusien tartuntatautien ja reservoaarien syntymiselle luonnonvaraisissa eläimissä ja ihmisissä. Lajien välisen siirtymisen mallintamisella on mahdollista tehdä tarkempia ennusteita taudin pysyvyydestä ja leviämisdynamiikasta. Uusien mallien taustalla on hiljattain Paraguayssa jyrsijäyhteisöissä esiintyvää hantavirusta koskeva työmme. Paraguaysta saamamme tiedot havainnollistavat alueellista ja ajallista päällekkäisyyttä jyrsijälajien välillä, joista yksi on Jabora-viruksen reservoirilaji ja toiset ovat leviäviä lajeja. Tauti tarttuu, kun niiden elinympäristöt ovat päällekkäisiä. Kaksi matemaattista mallia, tavallisten differentiaaliyhtälöiden järjestelmä (ODE) ja jatkuva-aikainen Markovin ketjumalli (CTMC), kehitetään hantaviruksen leviämistä varten säiliö- ja spillover-lajin välillä. ODE-mallin erikoistapauksen analyysin avulla saadaan eksplisiittinen lauseke perusmonistumisluvulle ℛ 0 , jolloin jos ℛ 0 < 1, patogeeni ei säily kummassakaan populaatiossa, mutta jos ℛ 0 > 1, patogeenin puhkeaminen tai säilyminen voi tapahtua. CTMC-mallin numeeriset simulaatiot osoittavat satunnaista taudin esiintymistä, mikä on elinympäristöpohjaisen mallimme uusi käyttäytymistapa, jota ei esiinny muissa malleissa, mutta joka on merkittävä piirre Paraguayn seroprevalenssitiedoissa. Ympäristömuutokset, jotka johtavat elinympäristöjen päällekkäisyyden lisääntymiseen, johtavat useampiin eri lajien välisiin kohtaamisiin, jotka voivat johtaa taudinaiheuttajan puhkeamiseen ja taudinaiheuttajan asettumiseen uuteen isäntään.

**Tulos**

Kirjoittajan käsikirjoitus; saatavilla PMC:ssä

**Esimerkki 1.4446**

Virustautien tehokkaan valvonnan ensisijainen vaihe on yksinkertaisen, nopean ja herkän virustunnistusmenetelmän kehittäminen. Käänteistranskriptiosilmukalla välitettyä isotermistä monistusta (RT-LAMP) on käytetty virusten RNA-molekyylien havaitsemiseen, koska se on yksinkertainen ja herkkä useille viruksille. RT-LAMP-menetelmä kehitettiin perunavirus X:n (PVX) havaitsemiseksi ja sitä verrattiin perinteiseen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktioon (RT-PCR) sen etujen osoittamiseksi RT-PCR:ään verrattuna. RT-LAMP-reaktiot suoritettiin silmukka-alukkeiden kanssa tai ilman niitä, koska yksi kuudesta alukkeesta osoitti PVX-spesifisyyttä. Reaaliaikaisen seurannan perusteella RT-LAMP havaitsi PVX:n noin 30 minuutissa, kun taas RT-PCR:n havaitseminen kesti 120 minuuttia. Lisäämällä fluoresoiva reagenssi reaktion aikana ei tarvittu ylimääräistä visualisointivaihetta geelielektroforeesilla. RT-LAMP suoritettiin käyttäen yksinkertaisia edullisia välineitä ja tavallista inkubaattoria sen arvioimiseksi, voidaanko RNA:ta monistaa vakiolämpötilassa kalliin lämpösyklereiden käytön sijasta. Tämä tutkimus osoittaa RT-LAMP:n potentiaalin virustautien diagnosoinnissa ja PVX-epidemiologiassa, koska se on yksinkertaisempi ja nopeampi kuin RT-PCR.

**Tulos**

The Plant Pathology Journal Development of a Rapid Detection Method for Potato virus X by Reverse Tran- scription Loop-Mediated Isothermal Amplification (Perunavirus X:n nopean havaitsemismenetelmän kehittäminen käänteistranskription silmukkavälitteisen isotermisen amplifikaation avulla)

**Esimerkki 1.4447**

Taustaa: Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan, kuinka paljon aikaa kului WHO:n ja ProMED-mailin, kahden tärkeimmän maailmanlaajuisen terveysvalvontajärjestelmän, julkaisemien, samoja lintuinfluenssa- ja H1N1-tautitapauksia koskevien ilmoitusten välillä ennen ja jälkeen kansainvälisen terveyssäännöstön muuttamisen vuonna 2005 (International Health Regulations 2005, IHR 2005), ja tutkimaan, mikä yhteys on maiden avoimuuden ja tämän ajantasaisuuseron välillä. Menetelmät: Kirjasimme ylös jokaisen WHO:n Disease Outbreak News -sivustolla luetellun lintuinfluenssaa tai H1N1-tautia koskevan raportin alkuperäisen julkaisupäivän ja vastaavan taudinpurkauksia koskevan raportin ProMED-mailista, joka on valtiosta riippumaton uusien tautien seurantaohjelma, vuodesta 2003 kesäkuun 2009 loppuun. Ajantasaisuuskuilu laskettiin WHO:n ja ProMED-mailin järjestelmissä olevien vastaavien tautitapausten raporttien julkaisupäivien välisenä erona päivinä. Kansalaisvapauksien pisteet kerättiin kunkin maan avoimuuden indikaattoreina. Inhimillisen kehityksen indeksi ja tiedot lääkäreiden ja sairaanhoitajien tiheydestä kerättiin kuvaamaan maiden kehitystä ja terveydenhuollon työvoiman tilannetta. Tämän jälkeen suoritettiin logistinen regressio, jolla selvitettiin ajantasaisuuseron ja kansalaisvapauksien, inhimillisen kehityksen ja terveydenhuollon työvoiman aseman välinen korrelaatio, kun vuosi otettiin huomioon. Lintuinfluenssa- ja H1N1-tautitapausten ilmoittamisen oikea-aikaisuusero pieneni merkittävästi vuoden 2003 jälkeen. ProMED-mailin kautta raportit lähetettiin keskimäärin 4,09 (SD = 7,99) päivää aikaisemmin kuin WHO:n kautta. Osittain vapaiden (OR = 5,77) ja vapaiden kansalaisvapauksien maiden (OR = 10,57) todennäköisyys pidempään ajantasaisuuteen oli huomattavasti suurempi kuin ei-vapaiden maiden. Samoin maissa, joissa inhimillisen kehityksen taso oli erittäin korkea, oli huomattavasti suurempi todennäköisyys pidempiin ajantasaisuuseroihin kuin maissa, joissa inhimillisen kehityksen taso oli keskitasoa tai matala (OR = 5,30). Ajantasaisuuseron ja terveydenhuollon työvoimatiheyden välillä ei kuitenkaan havaittu yhteyttä. Tutkimuksessa todettiin, että IHR 2005 -järjestelmän käyttöönotto, joka lisäsi maiden tietoisuutta oikea-aikaisen raportoinnin tärkeydestä, vaikutti merkittävästi raportoinnin oikea-aikaisuuseron paranemiseen. Lisäksi mitä laajemmat kansalaisvapaudet maassa on (esim. tiedotusvälineiden vapauden merkitys), sitä pidempi on oikea-aikaisuuskuilu.

**Tulos**

Liittyykö lintuinfluenssa- ja H1N1-taudinpurkausten raportoinnin oikea-aikaisuuskuilu maailmanlaajuisissa terveysvalvontajärjestelmissä maan avoimuuteen?

**Esimerkki 1.4448**

Kissan koronavirukset (FCoV) koostuvat kahdesta biotyypistä: kissan suolistoperäisistä koronaviruksista (FECV) ja kissan tarttuvasta vatsakalvotulehduksesta (FIPV). FECV liittyy oireettomiin pysyviin suolistoinfektioihin, kun taas FIPV aiheuttaa kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta (FIP), joka on yleensä kuolemaan johtava systeeminen sairaus kotikissoilla ja joillakin luonnonvaraisilla kissaeläimillä. FIPV syntyy FECV:stä mutaation kautta. FCoV:tä esiintyy myös kahtena serotyyppinä, I:nä ja II:na, joista serotyypin I virukset ovat ylivoimaisesti yleisimpiä kentällä. Suurin osa FCoV-infektioita koskevasta tietämyksestämme liittyy kuitenkin serotyypin II viruksiin, erityisesti FIPV:hen, pääasiassa siksi, että tyypin I virukset kasvavat huonosti soluviljelmissä. Näin ollen tämän työn tavoitteena oli tutkia yksityiskohtaisesti epidemiologisesti merkityksellisimpiä viruksia, avirulentteja serotyypin I viruksia. Kissanpennut inokuloitiin oronasaalisesti eri annoksilla kahta toisistaan riippumatonta FECV:n kenttäkantaa, UCD:tä ja RM:ää. Pysyvä tartunta voitiin todeta toistettavasti. Kliinisiä oireita, viruksen ulosteperäistä irtoamista ja serokonversiota seurattiin jopa 10 viikon ajan, jolloin havaittiin hienovaraisia mutta toistettavissa olevia eroja näiden kahden viruksen välillä. Ulosteperäistä virusta, eli genomista RNA:ta, havaittiin pysyvän FECV-infektion aikana ainoastaan paksusuolessa umpilisäkkeen alapuolella, ja sitä voitiin toisinaan havaita myös veressä. Keskustellaan tulostemme vaikutuksista, erityisesti näkemyksistämme pysyvään tartuntatilaan. coronavirus / kokeellinen tartunta / FECV / pysyvyys / kissa

**Tulos**

Kissojen pysyvän enterokoronavirustartunnan patogeeniset ominaisuudet.

**Esimerkki 1.4449**

Kansalaisten ja yhteisöjen sietokyvyn parantaminen on ratkaisevan tärkeää, jotta ne voivat sopeutua menestyksekkäästi yhteisöjen kohtaamiin jatkuviin haasteisiin sekä katastrofien aiheuttamiin akuutteihin häiriöihin. Vaikka tällä alalla on edistytty merkittävästi, tutkimuksessa ja käytännöissä on edelleen useita puutteita. Seuraavana ratkaisevana askeleena resilienssin edistämiseksi on resilienssiin suuntautuneen työvoiman kehittäminen. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan olemassa olevaa kirjallisuutta, jotta voidaan määrittää resilienssiin suuntautuneen työvoiman keskeiset osatekijät, ja keskitytään organisaatiorakenteisiin, koulutukseen ja johtamismalleihin. Tarkastellut artikkelit kattavat erilaisia tutkimustyyppejä, mukaan lukien nykyisten työntekijöiden tarpeiden arvioinnit, ohjelma-arvioinnit ja katsaukset/kommentit. Vastustuskykyyn suuntautunut työvoima kattaa monia tieteenaloja, ja koulutusohjelmien on heijastettava tätä. Se edellyttää yhteistoiminnallista organisaatiomallia, joka edistää tiedonjakorakenteita. Johtamismallien olisi edistettävä tasapainoa työvoiman autonomian ja kollektiivisena kokonaisuutena toimimisen välillä. Optimaalisia strategioita resilienssiin suuntautuneen työvoiman kehittämiseksi ei ole vielä toteutettu, ja tulevassa tutkimuksessa on kerättävä ja koottava yhteen tietoja tämän alan kasvun edistämiseksi ja arvioimiseksi.

**Tulos**

Katastrofivalmiuden lisäksi: Työvoiman rakentaminen tulevaisuuden sietokykyyn suuntautuneeksi

**Esimerkki 1.4450**

Sekä antiseptinen käsien hankaus etanolipohjaisilla desinfiointiaineilla että antiseptinen käsienpesu ovat tärkeitä infektioiden torjuntakeinoja kausiluonteisten influenssa A -viruksen (IAV) tautipesujen ehkäisemiseksi. Aiempien raporttien mukaan etanolidesinfektion teho liman sisältämiä taudinaiheuttajia vastaan on kuitenkin heikentynyt. Tavoitteenamme oli selvittää tilanteet ja mekanismit, jotka ovat syynä EBD:n heikentyneeseen tehoon IAV:tä vastaan infektiivisessä limassa. Arvioimme IAV:n inaktivoitumista ja etanolipitoisuuden muutosta käyttämällä IAV-tartunnan saaneiden potilaiden limaa (ysköstä). Lisäksi arvioitiin AHR:n ja AHW:n tehoa käsiin ja sormiin tarttunutta tarttuvaa limaa vastaan 10 vapaaehtoisella. Kliininen tutkimuksemme osoitti, että EBD:n teho limaan sisältyvää IAV:tä vastaan oli erittäin vähäisempi verrattuna suolaliuoksessa olevaan IAV:hen. Limassa oleva IAV säilyi aktiivisena 120 sekunnin AHR:stä huolimatta, mutta suolaliuoksessa oleva IAV inaktivoitui täysin 30 sekunnissa. Koska liman fysikaalisten ominaisuuksien vuoksi lima on hydrogeeliä ja diffuusio/konvektio on hidasta, aika, joka tarvittiin etanolipitoisuuden saavuttamiseen IAV:n inaktivoitumisen tasolle ja näin ollen siihen, että EBD-valmisteet inaktivoisivat IAV:n täysin, oli noin kahdeksan kertaa pidempi limassa kuin suolaliuoksessa. Toisaalta AHR inaktivoi IAV:n limassa 30 sekunnissa, kun lima kuivui kokonaan, koska hydrogeeliominaisuudet olivat hävinneet. Lisäksi AHW inaktivoi IAV:n nopeasti. Ennen kuin tartuntavaarallinen lima on täysin kuivunut, tartuntavaarallinen IAV voi säilyä käsissä ja sormissa, vaikka asianmukainen AHR olisi suoritettu EBD:n avulla, mikä lisää IAV:n leviämisriskiä. Selvitimme EBD:n käytön tehottomuuden IAV:tä vastaan infektiivisessä limassa. TÄRKEYS Antiseptinen käsihuuhde (AHR) ja antiseptinen käsienpesu (AHW) ovat tärkeitä influenssa A -viruksen (IAV) leviämisen estämiseksi. Tässä tutkimuksessa selvitettiin tilanteita/mekanismeja, jotka ovat syynä AHR:n heikentyneeseen tehoon IAV-tartunnan saaneilta henkilöiltä peräisin olevaa tarttuvaa limaa vastaan, ja osoitettiin nykyisten käsihygieniaohjelmien heikkoudet. Koska liman fysikaalisista ominaisuuksista johtuva diffuusio/konvektio on hidrogeeliä, etanolipohjaista desinfiointiainetta käyttävän AHR:n teho limaa vastaan heikkenee huomattavasti, kunnes käsiin/sormiin tarttunut tartuntavaarallinen lima on täysin kuivunut. Jos ennen seuraavan potilaan hoitoa ei ole riittävästi aikaa (eli jos tartuntavaarallinen lima ei ole täysin kuivunut), hoitohenkilökunnan on oltava tietoinen siitä, että AHR:n tehokkuus heikkenee. Koska AHW on tehokas sekä kuivaa että kuivumatonta tarttuvaa limaa vastaan, AHW olisi otettava käyttöön AHR:n heikkouksien kompensoimiseksi. KUVA 1 Analyysi 19 influenssa A -virusinfektiopotilaan liman fysikaalisista ominaisuuksista. (A) Reologinen analyysi: limanäytteiden (ysköksen) keskimääräinen, suurin ja pienin viskositeetti eri leikkausnopeuksilla (vasen paneeli). Kuvassa on liman ja suolaliuoksen viskositeettien vertailu eri leikkausnopeuksilla (oikea paneeli). (B) Suolaliuos- ja limanäytteistä mitatut keskimääräiset parametrit: kontaktikulmat, pintajännitys ja tiheydet eri lämpötiloissa. (C) Suolaliuoksen ja liman täydelliseen kuivumiseen tarvittava aika (täydellinen kuivumisaika). (D) Etanolin diffuusiokertoimet suolaliuoksessa ja limassa, jotka on altistettu 80 prosentin etanolipitoisuudelle. Situations of Reduced Hand Hygiene Effectiveness September/October 2019 Volume 4 Issue 5 e00474-19 msphere.asm.org 3 KUVA 6 Lisänestesimulaatio liman etanolipitoisuuksien muutoksista. (A) 95 l 80-prosenttisen etanolin lisääminen 5 l suolaliuokseen mallinnettiin OpenFOAM-ohjelmassa, mikä osoittaa Ͻ31-prosenttista etanolia sisältävän alueen (esitetty punaisella) katoamisen ajan myötä. Katso myös elokuva S1. (B) Mallinnettiin 95 l 80-prosenttisen etanolin lisääminen 5 l:aan limaa. Simulointi suoritettiin olosuhteissa, joissa viskositeetti oli alentunut (16,7 % todellisesta mittausarvosta), koska Ͻ31 %:n pitoisuusalueen häviämiseen tarvittiin pitkä aika. Katso myös elokuva S2.

**Tulos**

Tilanteet, jotka johtavat nykyisen käsihygienian heikentyneeseen tehoon influenssaviruksen tartuttamien potilaiden tarttuvaa limaa vastaan.

**Esimerkki 1.4451**

Puola on ottanut käyttöön Sentinel-nimisen influenssan seurantajärjestelmän vuodesta 2004 alkaen. Järjestelmä koostuu sekä epidemiologisesta että virologisesta seurannasta. Se on tärkeä väline koko maan tilanteen seurannassa, ja sitä koordinoi kansallinen influenssakeskus, joka sijaitsee Varsovassa, Puolassa sijaitsevassa kansallisessa kansanterveyslaitoksessa (National Institute of Public Health-National Institute of Hygiene, NIPH-NIH). Epidemiakaudella 2015/2016 Sentinel-järjestelmässä testattiin yli 1600 näytettä, joista 38,6 prosenttia oli positiivisia. Näytteet arvioitiin seitsemässä ikäryhmässä: 0-4, 5-9, 10-14, 15-25, 26-44, 45-64 ja yli 65-vuotiaat. Influenssan ja influenssan kaltaisten virusten aiheuttamien vahvistettujen tartuntatapausten määrässä todettiin merkittäviä eroja ikäryhmittäin. Eniten vahvistettuja tartuntatapauksia raportoitiin 26-44-vuotiaiden ikäryhmässä, 30 prosenttia kaikista tapauksista. Kussakin ikäryhmässä vahvistettiin myös influenssan kaltaisten virusten aiheuttama infektio, jonka osuus kaikista positiivisista testeistä oli yhteensä vain 3,8 prosenttia. Sentinel-järjestelmän tuottamien viikkoraporttien avulla voidaan määrittää ja valvoa influenssa-aktiviteettia maassa, mikä on erittäin tärkeää, jos maahan ilmaantuu uusi kanta, jolla on pandemiapotentiaali.

**Tulos**

Sentinel-järjestelmä tärkein influenssan seurantakeino

**Esimerkki 1.4452**

Tavoite: Ihmisen bocavirus (HBoV) tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 2005, ja sen on osoitettu olevan yleinen lasten hengitystieinfektioiden ja gastroenteriitin aiheuttaja. Tuoreessa tutkimuksessa havaitsimme, että 10,7 prosentilla akuutteja hengitystieinfektioita sairastavista lapsista oli HBoV-tartunta. Tämän viruksen geneettinen karakterisointi on edelleen tuntematon Keski-Afrikassa, erityisesti Kamerunissa, mikä johti meidät arvioimaan HBoV-kantojen molekyyliominaisuuksia kamerunilaisissa lapsissa, joilla on ARI. Tulokset: Osittaisten HBoV VP1/2 -sekvenssien fylogeneettinen analyysi osoitti, että nukleotidivaihtelu on vähäistä ja että vain HBoV:n genotyyppi 1 (HBoV-1) on levinnyt. Saatiin kolme klusteria, joista kaksi klusteroitui kumpaankin ST1- ja ST2-referenssikantaan, ja kolmas ryhmä koostui ainoastaan Kamerunin kannoista. Verrattaessa Kamerunin sekvenssejä ruotsalaisiin ST1- ja ST2-referenssisekvensseihin havaittiin nukleotidien ja aminohappojen samankaltaisuutta 97,36-100 prosenttia ja 98,35-100 prosenttia. Nämä tulokset voivat auttaa parantamaan hengitystieinfektioiden seuranta- ja torjuntastrategioita Kamerunissa.

**Tulos**

Akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla lapsilla Yaoundessa, Kamerunissa havaitun ihmisen bocaviruksen fylogeeninen analyysi.

**Esimerkki 1.4453**

Taustaa: Wuhanissa meneillään oleva mysteerikeuhkokuumeen taudinpurkaus johtui koronavirustauti 2019 . Tartuntatauti on levinnyt maailmanlaajuisesti ja siitä on tullut merkittävä uhka kansanterveydelle. Tavoitteenamme on tutkia tuotujen COVID-19-taudin aiheuttamien keuhkokuumeiden ultrakorkean resoluution CT-löydöksiä (UHR-CT) alkuperäisestä diagnoosista varhaisvaiheen seurantaan. Menetelmät: Tähän retrospektiiviseen tutkimukseen sisältyi vahvistettuja tapauksia, joissa oli varhaisvaiheen COVID-19-peräistä keuhkokuumetta, joka oli tuotu epikenteristä. Alkuvaiheen ja varhaisvaiheen UHR-CT-kuvaukset (5 päivän kuluessa) käytiin läpi radiologisten löydösten kuvaamiseksi. Lasimaasälpäpeitteiden ja konsolidoitumien normalisoidut kokonaistilavuudet laskettiin ja niitä verrattiin radiologisen seurannan aikana tekoälyyn perustuvilla menetelmillä. Tulokset: Yksitoista potilasta (3 miestä ja 8 naista, iältään 32-74 vuotta), joilla oli vahvistettu COVID-19, arvioitiin. Tyypillisiä kuvantamislöydöksiä olivat subpleuraaliset GGO:t, joihin liittyi inter/intralobulaarinen septin paksuuntuminen. Muita diagnostisia CT-piirteitä olivat selvät marginaalit (8/11, 73 %), pleuran vetäytyminen tai paksuuntuminen (7/11, 64 %) ja intralesionalinen vasodilataatio (6/11, 55 %). Keuhkojen GGO:n (p=0,003) ja konsolidoitumien (p=0,003) normalisoidut tilavuudet kasvoivat merkittävästi CT-seurannan aikana. UHR-CT:ssä havaitut peripleuraalisesti jakautuneiden GGO:iden, konsolidoituneiden alueiden, väliseinän paksuuntumisen, keuhkopussin osallistumisen ja intralesionalisen vasodilataation poikkeavuudet viittaavat COVID-19-diagnoosiin. COVID-19-tapauksissa saattoi esiintyä merkittävästi eteneviä GGO:ita ja tilavuudeltaan lisääntyneitä konsolidaatioita varhaisvaiheen CT-seurannan aikana.

**Tulos**

Erittäin korkean resoluution CT-seuranta potilailla, joilla on tuodut varhaisvaiheen sairaudet.

**Esimerkki 1.4454**

Hengitystieinfektiovirus (RSV) on yksi tärkeimmistä akuuttien alempien hengitysteiden infektioiden aiheuttajista maailmanlaajuisesti. Koska kaupallista rokotetta ei ole ja nykyiset hoitostrategiat RSV:tä vastaan ovat onnistuneet vain vähän, lisätutkimus on tarpeen. Käytimme usean kohortin analyysimenetelmää tutkiaksemme isännän transkriptomisia biomarkkereita ja valaistaksemme RSV:n ja isännän vuorovaikutuksen taustalla olevia molekyylimekanismeja. Meta-analysoimme seitsemän transkriptomimikrosirututkimusta julkisesta Gene Expression Omnibus (GEO) -tietokannasta, joka sisälsi yhteensä 922 näytettä, mukaan lukien RSV, terveet kontrollit, koronavirukset, enterovirukset, influenssat, rinovirukset ja samanaikaiset infektiot, sekä aikuis- että lapsipotilailta. Tunnistimme > 1500 geeniä, jotka ilmentyvät eri tavoin verrattaessa RSV-infektoituneiden potilaiden transkriptomeja terveisiin kontrolleihin. Toiminnallinen rikastusanalyysi osoitti, että useat polut muuttuivat merkittävästi, mukaan lukien RSV-infektion välittämä immunologinen vaste, hahmontunnistusreseptorit, solusykli ja hajusignalointi. Lisäksi tunnistimme RSV-infektiolle spesifisen 17 transkriptomin minimiarvon vertaamalla transkriptomiprofiileja muihin hengitystieviruksiin. Nämä monigeeniset allekirjoitukset saattavat auttaa tutkimaan tulevia lääkekohteita RSV-infektiota vastaan. jäävät tuntemattomiksi [10] . RSV:n aiheuttamien lasten hengitystiesairauksien huomattava vaikutus terveydenhuoltojärjestelmään herättää tarpeen ymmärtää syvällisemmin molekulaarista mekanismia, joka on vastuussa isännän alttiudesta infektiolle. Tämä parantaisi uusien ennaltaehkäisevien, diagnostisten ja terapeuttisten strategioiden kehittämistä, mikä voisi vähentää taudin aiheuttamaa sosiaalista, lääketieteellistä ja taloudellista taakkaa [11] . Personoidun lääketieteen ja molekyylidiagnostiikan aikakaudella isännän transkriptomiikan tutkimisesta infektion aikana on tulossa tärkeä väline paitsi isännän ja patogeenin vuorovaikutuksen tutkimisessa myös sairauksien diagnosoinnissa ja ennusteessa. Viime vuosina on raportoitu joitakin isännän ekspressiosignaaleja, jotka liittyvät sekä infektiosairauksiin [12] [13] [14] [15] [16] että muihin kuin infektiosairauksiin [17, 18]. Useimmissa tutkimuksissa on kuitenkin keskitytty vain tiettyihin kohortteihin, jotka ovat peräisin tietystä etnisestä alkuperästä tai tietystä väestöryhmästä ja rajatuilta maantieteellisiltä alueilta, tietystä ikäryhmästä ja samasta epidemiakaudesta. Lisäksi näissä tutkimuksissa verrataan potilaita terveisiin kontrolleihin tutkimatta muiden hengitystiepatogeenien vaikutusta isännän transkriptomiin. Lisäksi mikrosirutietoihin liittyvä tekninen kohina ja yksittäisissä tutkimuksissa analysoitujen kohorttien tavallisesti pienuus (tehottomuus) johtavat usein epäluotettaviin, epäjohdonmukaisiin ja toistamattomiin tuloksiin, jotka todennäköisesti johtuvat tyypin I ja II virheistä [19, 20]. Sen sijaan monikohorttitutkimus mahdollistaa otoskoon ja tilastollisen tehon kasvattamisen, mikä johtaa tarkempiin ja vakuuttavampiin tuloksiin ja helpottaa siten tulosten käyttöönottoa molekyylitestissä [21] [22] [23] [24] . Kootessamme yhteen erilaisia tietokokonaisuuksia hengityselinsairauksiin liittyvistä isännän transkriptomitutkimuksista, jotka ovat saatavilla julkisista resursseista, pyrimme tutkimaan erityisiä ekspressiosignaattoreita, joiden avulla RSV-hengitystieinfektio voidaan erottaa muista virusperäisistä hengitystieinfektioista ja myös terveistä kontrolleista. Tutkimme myös RSV-infektoituneiden potilaiden eri tavoin ilmentyneiden geenien (DEG) roolia ja niihin liittyviä reittejä RSV-infektion yhteydessä.

**Tulos**

Monien kokoveren geeniekspressiotietojen meta-analyysi paljastaa diagnostisen isäntä-vastaus transkriptiosignatuurin hengitystieoireyhtymävirukselle.

**Esimerkki 1.4455**

Hevosen proliferatiivinen enteropatia (EPE) on varsojen sairaus, jonka aiheuttaa pakollinen solunsisäinen organismi Lawsonia intracellularis. Tämä organismi on ainutlaatuinen siinä mielessä, että se aiheuttaa tartunnan saaneiden enterosyyttien lisääntymistä, mikä johtaa suolen epiteelin, useimmiten ohutsuolen, paksuuntumiseen. Tauti tarttuu pääasiassa vieroitettuihin varsoihin ja aiheuttaa kuumetta, velttoutta, perifeeristä turvotusta, ripulia, koliikkia ja laihtumista. EPE:n diagnoosi voi olla haastava, ja se perustuu hypoproteinemiaan, vatsan ultraäänitutkimuksessa havaittuun ohutsuolen seinämän paksuuntumiseen, positiiviseen serologiaan ja L. intracellularis -bakteerin molekyylien osoittamiseen ulosteesta. Tämän taudin epidemiologiaa ja patogeneesin geneettistä perustaa aletaan selvittää. Esitetään fenotyyppisiä piirteitä, genomisia ominaisuuksia ja geeniekspressioprofiileja L. intracellularis -infektion aikana in vitro ja in vivo. Lisäksi tässä artikkelissa tarkastellaan EPE:n epidemiologiaa, patologisia ja kliinispatologisia löydöksiä, diagnoosia ja valvontaa. ß

**Tulos**

Lawsonia intracellularis -infektio ja proliferatiivinen enteropatia varsoilla.

**Esimerkki 1.4456**

Naudan norovirus (BNoV) on noussut esiin viruspatogeeninä, joka aiheuttaa naudoille ruoansulatuskanavan sairauksia ja ripulia. Vaikka BNoV on levinnyt maailmanlaajuisesti, sen esiintymisestä Afrikassa tiedetään hyvin vähän. Tässä tutkimuksessa BNoV havaittiin 27,6 prosentissa (8/29) testatuista ulostemateriaaleista, jotka oli kerätty satunnaisista ripulitautitapauksista vasikoilta, käyttämällä käänteistä transkriptio-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) ja alukkeita, jotka kohdistuvat RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin geeniin. Lisäksi yksi alukepari suunniteltiin molekyylianalyysia varten BNoV-VP2-geenin (pieni kapsidiproteiini) rinnalle. Tutkimuksen VP2-sekvenssit olivat fylogeneettisesti sukua BNoV-GIII.2 (Newbury2:n kaltaiselle) genotyypille, joka on erittäin yleinen kaikkialla maailmassa. Ne kuitenkin erottuivat toisistaan klusterin sisällä, ja yksi kanta (41FR) ryhmittyi rekombinanttisten GIII.P1/GIII.2-kantojen kanssa. Verrattaessa VP2-viitesekvensseihin 14 aminohapposubstituutiomutaatiota todettiin olevan ainutlaatuisia kannoissamme. Tutkimus vahvistaa, että BNoV on tällä hetkellä levinnyt Egyptin ripulivasikoiden keskuudessa, ja se myös luonnehtii sen ORF3:a (VP2) geneettisesti. BNoV:n tilannetta Egyptissä olisi arvioitava jatkuvasti tehokkaan ennaltaehkäisyn ja valvonnan varmistamiseksi. T 1 BNoV-RdRp-kohdistimia käytettiin yksivaiheisessa RT-PCR:ssä BNoV:n osoittamiseksi. 2 BNoV-VP2-kohdistusalukkeita käytettiin yksivaiheisessa RT-PCR:ssä sekvensointia ja molekyylianalyysiä varten. 3 F; eteenpäin suuntautuva (sense) alukke, R; käänteinen (antisense) alukke. 4 VP2-spesifiset alukkeet suunniteltiin GenBankin viitesekvenssin (Bo/Newbury2/1976/UK/ AF097917) perusteella.

**Tulos**

Egyptissä esiintyvän naudan noroviruksen fylogenia VP2-geenin perusteella.

**Esimerkki 1.4457**

Tartuntatautiepidemioilla on usein muitakin seurauksia kuin ihmisten terveys, kuten väestön huolestuneisuus, taloudellinen epävakaus ja joskus väkivaltaisuudet. Tarvitaan kiireellisesti varoitusjärjestelmä, jolla voidaan ennakoida tautiepidemioiden aiheuttamat yhteiskunnalliset häiriöt, jotta päätöksentekijät voivat valmistautua asianmukaisesti. Suunnittelimme järjestelmän, joka toimii lähes reaaliaikaisesti ja tunnistaa ja ennustaa sosiaalisia reaktioita. HealthMap toimitti yli 150 000 Internet-pohjaista uutisartikkelia, jotka liittyivät 16 taudin puhkeamiseen 72 maassa ja alueella. Näihin artikkeleihin merkittiin automaattisesti taudin aktiivisuutta ja väestön reaktioita kuvaavia indikaattoreita. Väestön reaktioindikaattoreihin sovellettiin poikkeavuuksien havaitsemisalgoritmia, jolla tunnistettiin epätavallisen voimakkaan sosiaalisen reaktion jaksot. Tämän jälkeen kehitettiin malli, jolla ennustettiin, kuinka todennäköistä on, että nämä epätavallisen voimakkaat sosiaaliset reaktiot esiintyvät seuraavan viikon, kahden viikon ja kolmen viikon aikana. Malli toimi huomattavan hyvin sellaisten tautien osalta, joista tiedotusvälineet kertovat paljon. Maatautiparien osalta, joiden mediaani oli vähintään 20 artikkelia vuodessa, sosiaalisen reaktion alkaminen seuraavalla viikolla ennustettiin oikein yli 60 prosentissa tapauksista, ja 87 prosenttia viikoista ennustettiin oikein. Järjestelmämme suurin hyöty näiden tautien osalta on sosiaalisen reagoinnin tunnistaminen silloin, kun se tapahtuu, eikä niinkään sen ennustaminen, milloin se tapahtuu tulevaisuudessa. Kaiken kaikkiaan kehitetty lähes reaaliaikainen ennustusmenetelmä on lupaava askel kohti sellaisten ennustemallien kehittämistä, joiden avulla voidaan tiedottaa vastaajille taudin leviämisen todennäköisistä sosiaalisista seurauksista. Tätä tutkimusta rahoitti Defense Threat Reduction Agency (www.dtra.mil), yhteyshenkilö HDTRA1-12-C-0061.

**Tulos**

Sosiaalisen reagoinnin ennustaminen tartuntatautiepidemioihin internetpohjaisten uutisvirtojen perusteella.

**Esimerkki 1.4458**

Johdanto: Akuutit hengitystieinfektiot aiheuttavat vuosittain huomattavan suuren sairastuvuuden sotilashenkilöstön keskuudessa ja heikentävät toimintavalmiutta. Tässä esitetään yhteenveto infektiosairauksien kliinisen tutkimusohjelman (IDCRP) tutkimustoimista, jotka liittyvät hengitystieinfektioihin. Menetelmät: IDCRP:n ARI-tutkimusalue perustettiin vastauksena A/H1N1-influenssapandemian ilmaantumiseen vuonna 2009. Samana vuonna IDCRP:n tutkijat käynnistivät ARI Consortium Natural History Study (ARIC NHS) -tutkimuksen, joka on monikeskuksinen pitkittäinen havainnointitutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida influenssan kaltaisten sairauksien (ILI) ja vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) etiologiaa, epidemiologiaa ja kliinisiä ominaisuuksia Yhdysvaltain armeijassa. Tämän ensimmäisen hankkeen menestys vauhditti useiden uusien aloitteiden toteuttamista. Näihin kuuluvat FluPlasma-tutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida hyperimmuuni-influenssavastaisen plasman tehokkuutta vakavan influenssan hoidossa, sekä itse annosteltava elävästi vaimennettu influenssarokote (SNIF), jossa arvioitiin itse annosteltavan elävästi vaimennetun influenssarokotteen immunogeenisuutta ja hyväksyttävyyttä sotilashenkilöstön keskuudessa; Study to Address Threats of ARI in Congregate Military Populations (ATARI), prospektiivinen tutkimus ILI:n leviämisestä, etiologiasta ja epidemiologiasta alokkaiden keskuudessa; ja Flu Breath Test (FBT) -tutkimus, alustava tutkimus influenssapotilaiden uloshengitettävistä haihtuvista orgaanisista yhdisteistä (VOC). Lisäksi kehitettiin InFLUenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO) -tutkimus, joka on päivittäinen päiväkirja influenssaoireiden mittaamiseksi kliinisten tutkimusten aikana. Lopuksi syksyllä 2018 käynnistyi Pragmatic Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness in the DoD (PAIVED) -tutkimus, joka on kaksivuotinen satunnaistettu tutkimus, jonka tarkoituksena on vertailla kolmen tyyppisen lisensoidun rokotteen tehokkuutta. Tulokset: Meneillään olevaan ARIC NHS -ohjelmaan on sen alusta lähtien osallistunut yli 2000 ILI- ja SARI-tapausta, mikä on tuottanut tietoa ARI:n aiheuttamasta taakasta ja kliinisistä ilmenemismuodoista sotilashenkilöstössä ja heidän perheissään. FluPlasma 2 -tutkimus päätti koehenkilöiden rekisteröinnin vuonna 2018. ATARI-tutkimuksen alustavat tulokset osoittavat, että hengitystieviruksia kiertää runsaasti kahden ensimmäisen viikon aikana rekrytointikoulutuksen aikana. FLU-PRO-vastausten arvioinnin perusteella, jotka todettiin luotettaviksi ja toistettaviksi, tutkimus voi olla hyödyllinen väline kliinisissä tutkimuksissa ja epidemiologisissa tutkimuksissa. Flu Breath Study -tutkimuksen ilmoittautuminen päättyy vuonna 2019. PAIVED-tutkimuksen tulosten on tarkoitus tuottaa näyttöä, jota tarvitaan influenssarokotuspolitiikan arvioimiseksi armeijassa. Päätelmät: ARI-taakka asevoimissa pysyy joka vuosi merkittävänä, ja uhka on dynaaminen, kun otetaan huomioon ilmaantuvat ja kehittyvät uhat, kuten influenssa. Koska ARI-tutkimusalueen tulevissa aloitteissa on tähän mennessä onnistuttu hyvin, niissä keskitytään interventiotutkimuksiin, ARI:n leviämisen dynamiikkaan sotilaallisissa kokoontumisympäristöissä sekä influenssapandemian ja muiden emergenttien hengitystievirusten riskin määrittäjiin.

**Tulos**

Akuutteja hengitystieinfektioita käsittelevä konsortio: Puolustusministeriön monipaikkainen ja monialainen kliininen tutkimusverkosto.

**Esimerkki 1.4459**

Vuoden 2009 H1N1-pandemia on normaalisti herkkä oseltamiviirille, mutta H275Y-mutaatiota (CAC → TAC) sisältävät variantit ovat resistenttejä. Kuvaamme yhdistetyn käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion (RT-PCR) ja pyrosekvensoinnin yhdistelmän käyttöä H275-jäännöksen tunnistamiseksi. Menetelmällä testattiin yhteensä 223 näytettä: 216 satunnaisesti valittua kliinistä näytettä, jotka olivat positiivisia vuoden 2009 H1N1-taudin suhteen, ja 7 soluviljelmän supernatanttia, jotka olivat peräisin tautienvalvonta- ja ehkäisykeskuksesta (CDC); 4 resistenttiä ja 3 herkkää vuoden 2009 H1N1-kantaa). Määrityksessä havaittiin H275Y yhdessä kliinisessä hengitystietutkimusnäytteessä (0,5 %) ja kaikissa neljässä CDC:n oseltamiviirille resistentissä kannassa; loput 215 kliinistä ja kolme CDC:n herkkää näytettä olivat villityyppisiä. Sanger-sekvensointi vahvisti tulokset 50:lle 50:stä valitusta isolaatista. RT-PCR/pyrosekvensointimenetelmä oli erittäin spesifinen, sillä se ei tuottanut amplikoneita tai kelvollisia sekvenssejä näytteistä, jotka sisälsivät muita kuin H1N1-viruksia tai bakteereja. Tuloksemme viittaavat siihen, että tämä menetelmä tarjoaa nopean välineen H275Y:n havaitsemiseen, sen herkkyys on suuri ja siitä voi olla hyötyä potilaiden hoidossa.

**Tulos**

Käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio/pyrosekvensointi influenssa A 2009 H1N1 -viruksen neuraminidaasin H275-jäännöksen karakterisoimiseksi viruksen oseltamiviiriresistenssimarkkerin nopeaa ja spesifistä havaitsemista varten kliinisessä laboratoriossa.

**Esimerkki 1.4460**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että lepakot ovat monien sellaisten virusten kantajia, joista monet aiheuttavat sairauksia ja kuolleisuutta ihmisille ja muille eläimille. Nämä lepakkoihin liittyvät taudinaiheuttajat aiheuttavat kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan kliinistä patologiaa lepakoissa. Tämän pitkäaikaisen sopeutumisen pitäisi heijastua jonkin verran immuunijärjestelmään. Tollin kaltaiset reseptorit (TLR) ovat selkärankaisten ensimmäinen immuunipuolustuslinja patogeenejä vastaan. Siksi tässä tutkimuksessa keskitytään virusten tunnistamiseen osallistuvien TLR:ien valintaan. TLR3:n, TLR7:n, TLR8:n ja TLR9:n koodaavat sekvenssit sekvensoitiin kymmeneltä lepakolta. Kuhunkin geeniin vaikuttava valintapaine havaittiin myös käyttämällä haara- ja paikkakohtaisia menetelmiä. Tulokset osoittivat, että lepakoiden esi-isä ja tietyt muut lepakoiden alalinjat kehittyivät TLR7:n, TLR8:n ja TLR9:n osalta positiivisen valinnan alaisena. Positiivisen valinnan osuus oli suurin TLR9:ssä, jonka jälkeen tulivat TLR8 ja TLR7. Kaikki positiivisesti valikoituneet kohdat sijaitsivat LRR-domeenissa (leusiinirikkaat toistot), mikä viittaa niiden tärkeään rooliin patogeenien tunnistamisessa. TLR3 kehittyi kuitenkin negatiivisen valinnan alaisena. Tuloksemme eivät ole linjassa aiempien tutkimusten kanssa, joissa nisäkäslajeissa TLR8:ssa tunnistettiin enemmän positiivisesti valikoituneita kohtia. Tässä tutkimuksessa positiivisimmin valikoituneet kohdat löydettiin TLR9:stä. Tämä tutkimus kattoi enemmän lajeja, joita pidetään virusten luonnollisina reservaareina. TLR7:n, TLR8:n ja TLR9:n positiivinen valikoituminen saattaa edistää patogeeni-isäntä-vuorovaikutuksen sopeutumista lepakoissa, erityisesti lepakon TLR9:ssä.

**Tulos**

Tollin kaltaisten reseptorien 3, 7, 8 ja 9 valikoiva evoluutio lepakoissa.

**Esimerkki 1.4461**

Akuuttien alempien hengitystiesairauksien (ALRi) arviointiin on yhä enemmän saatavilla molekyylidiagnostiikan menetelmiä. Nenänielun/nenänielun (np/op) pyyhkäisynäytteet eivät kuitenkaan välttämättä anna tarkkaa kuvaa alempien hengitysteiden etiologisista aiheuttajista, kun taas ysköksenäytteitä pidetään edustavampana näytteenä. np/op-näytteiden taudinaiheuttajien saantoa ysköksenäytteisiin verrattuna ei ole tutkittu laajalti, varsinkaan trooppisissa maissa. Vertailimme np/op-näytteiden ja ysköksenäytteiden taudinaiheuttajatuottoja ≥18-vuotiailta potilailta, jotka oli sairaalahoitoon otettu ALRI:n vuoksi Länsi-Kenian maaseudulla. Näytteet testattiin 30 taudinaiheuttajan varalta TaqMan Array Cards (TAC) -menetelmällä ja tuloksia verrattiin McNemarin testillä. NP/OP- ja ysköksenäytteiden välinen patogeenien havaitsemisen yksimielisyys vaihteli 85-100 prosentin välillä. Viruksia havaittiin enemmän np/op-näytteistä, kun taas Klebsiella pneumoniae ja Mycobacterium tuberculosis olivat yleisempiä ysköksenäytteissä. ysköksen käyttämisestä np/op-näytteisiin verrattuna ei ollut selkeää etua aikuisten ALRi:n taudinaiheuttajien havaitsemisessa tAc:n avulla tässä trooppisessa ympäristössä. Akuutit alempien hengitysteiden sairaudet (ALRI) aiheuttavat huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta Saharan eteläpuolisessa Afrikassa 1 . Hengityselinsairauksien etiologian ymmärtäminen resursseiltaan rajallisissa maissa voi tukea lääkäreitä potilaiden hoidossa ja tarjota päätöksentekijöille puitteet kansanterveystoimien priorisoinnille. Viime aikoina, kun monien taudinaiheuttajien molekyylidiagnostiikkamenetelmiä on ollut saatavilla ja virukset on yhä useammin tunnistettu ALRI-tapauksissa, nenänielusta (NP) ja nielusta (OP) otettujen pyyhkäisynäytteiden käyttö ALRI-tapauksiin liittyvien taudinaiheuttajien tunnistamiseksi on lisääntynyt 2-4 . NP/OP-näytteet eivät kuitenkaan välttämättä anna tarkkaa kuvaa alempien hengitysteiden etiologisista tekijöistä 5 . Toisaalta ysköksenäytteitä on pidetty edustavampana näytteenä alemmista hengitysteistä 5 , mutta niitä ei ole tutkittu laajasti etenkään trooppisissa maissa. Yhdysvalloissa tehdyssä monipaikkaisessa tutkimuksessa verrattiin NP/OP- ja ysköksenäytteiden taudinaiheuttajien saantoa, ja siinä esitettiin, että korkealaatuisten ysköksenäytteiden käyttö on parempi taudinaiheuttajien saannon kannalta 6 . Toisessa monipaikkaisessa tutkimuksessa, joka tehtiin alhaisen ja keskitulotason maissa, havaittiin sitä vastoin, että NP/OP- ja ysköksenäytteiden taudinaiheuttajien saanto oli samanlainen 2 . Kun otetaan huomioon tietojen vähäisyys ja näiden kahden viimeaikaisen tutkimuksen havaintojen erilaisuus sekä se, että suurin osa trooppisista maista saaduista tiedoista on peräisin lapsipotilaista, pyrimme tutkimaan trooppisessa, matalan tulotason ympäristössä eläviä aikuisia. Tässä kuvaamme NP/OP-tuposten suorituskykyä verrattuna ysköksenäytteisiin hengitystiepatogeenien havaitsemisessa ALRI:n vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla aikuispotilailla TaqMan Array Card (TAC) -menetelmää käyttäen. www.nature.com/scientificreports www.nature.com/scientificreports/ näyte tuberkuloositestausta varten. Lisäksi, kuten Thea et al. 2 käyttivät, katsoimme näytteen laadun määrittämiseksi, että näytteen laatu oli < 10 levyepiteelisolua matalan tehon kentässä, ja havaitsimme, että RNP C T -arvot olivat samanlaiset NP/OP- ja ysköksenäytteissä, mikä antoi meille varmuuden siitä, että ysköksenäytteistä saadut tulokset olivat uskottavia. Yhteenvetona tuloksistamme voidaan todeta, että ei ole selvää etua siitä, että ALRI:n etiologian tutkimiseen molekyylidiagnostiikan avulla käytettäisiin sputumnäytteitä NP/OP-näytteisiin verrattuna. Monipatogeenisten molekyylilaboratoriotestien tulkintaa on kuitenkin vielä tutkittava, erityisesti trooppisissa olosuhteissa, joissa rinnakkaislöydökset näyttävät olevan hyvin yleisiä.

**Tulos**

Länsi-Kenian maaseudulla sairaalahoitoa saavilta aikuisilta kerätyistä nenänielun/nenänielun pyyhkäisynäytteistä ja ysköksenäytteistä saatujen hengitystiepatogeenien saantojen vertailu.

**Esimerkki 1.4462**

Sylinterimäisten proteiinirakenteiden ajatellaan stabiloivan kalvoputkia ja estävän kalvon jakautumisen. Sitä vastoin Snead et al. havaitsevat, että kun telineproteiinit kootaan, niiden sisällä olevat tilaa vievät, epäjärjestyksessä olevat domeenit keskittyvät akuutisti ja luovat steriittistä painetta, joka epävakauttaa tubuluksia ja johtaa fissioon. Solukalvoja muokataan jatkuvasti. Puolikuun muotoiset bin-amphiphysinrvs (BAR) -domiinit muokkaavat kalvoja useissa solupolkuissa. BAR-domeenien eristystutkimusten perusteella nykyinen paradigma on, että ne polymerisoituvat sylinterimäisiksi telineiksi, jotka stabiloivat lipidiputkia estäen kalvon halkeamisen. Luonnossa BAR-domeenit ovat kuitenkin usein osa moni-domeeniproteiineja, jotka sisältävät suuria itseisarvoltaan epäjärjestyksessä olevia alueita. Tässä tutkimuksessa osoitetaan in vitro- ja elävien solujen testeillä, että täyspitkät BAR-domeenin sisältävät proteiinit eivät stabiloi kalvoputkia, vaan ne ovat yllättävän voimakkaita kalvojen pilkkoutumisen aiheuttajia. Erityisesti kun BAR-telineet kerääntyvät kalvon pinnoille, niiden suuret epäjärjestyksessä olevat domeenit ahtautuvat ja luovat steriittistä painetta, joka horjuttaa lipidiputkia. Laajemmin tarkasteltuna havaitsimme tämän käyttäytymisen BAR-domeeneilla, joilla on erilaisia kaarevuuksia. Nämä tiedot kyseenalaistavat ajatuksen siitä, että solukalvot omaksuvat BAR-telineiden kaarevuuden, ja viittaavat sen sijaan siihen, että kyky keskittää epäjärjestyksessä olevia domeeneja on keskeinen edellytys BAR-domeenin sisältävien proteiinien kalvojen uudelleenmuotoilulle ja jakautumiselle. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

BAR-telineet ohjaavat kalvon halkeamista ahtauttaen epäjärjestyksessä olevia domeeneja.

**Esimerkki 1.4463**

Viisikymmentäviisi vapaaehtoista, joita hoidettiin joko intranasaalisesti rekombinanttiinterferonilla (rIFN; 2 x 10 6 IV/vrk) tai lumelääkkeellä 15 päivän ajan, altistettiin koronavirukselle suoralla intranasaalisella inokulaatiolla kahdeksantena hoitopäivänä. Oireiden pistemäärät kirjattiin ylös, ja kaikista vapaaehtoisista otettiin virusviljelmät päivittäin seitsemän päivän ajan inokulaation jälkeen. Plaseboa saaneista 26:sta henkilöstä 19 (73 %) täytti flunssan oirepistekriteerit, kun taas IFN:ää saaneista 12 (41070) (P = 0,02). Keskimääräiset nenäoireiden pistemäärät plasebo- ja IFN-ryhmissä olivat 9,2 ja 5,4 (P = 0,03), ja oireiden kokonaispistemäärien keskiarvot näissä kahdessa ryhmässä olivat 23,2 ja 9,4 (P = 0,003). Niiden päivien keskimääräinen lukumäärä, jolloin oireiden kokonaispistemäärä oli > 4, oli 1,6 plaseboa saaneilla ja 0,5 rIFN:ää saaneilla (P = .02). Ennaltaehkäisevä intranasaalinen rIFN lyhensi tehokkaasti koronaviruksen aiheuttamien vilustumisoireiden kestoa ja vähensi niiden vakavuutta.

**Tulos**

Kokeellisen koronavirusflunssan ehkäisy intranasaalisella (l-2b-interferonilla)

**Esimerkki 1.4464**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on viime aikoina noussut esiin vakavien hengitystiesairauksien aiheuttajana ihmisillä. Tässä tutkimuksessa valmistettiin rekombinantti muunnettu rokotevirus Ankara (MVA), joka ilmentää täyspitkää MERS-CoV:n piikkiproteiinia (S) (MVA-MERS-S). MVA-MERS-S:n geneettinen vakaus ja kasvuominaisuudet tekevät siitä sopivan rokotekandidaatin kliinisiä testejä varten. Rokotetut hiiret tuottivat runsaasti MERS-CoV:n neutraloivia seerumin vasta-aineita. Näin ollen MVA-MERS-S:ää voidaan käyttää MERS-CoV:tä vastaan tarkoitetun hätärokotteen jatkokehittämiseen.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen piikkiproteiini, jota muunnettu rokotevirus Ankara toimittaa, saa tehokkaasti aikaan virusta neutraloivia vasta-aineita.

**Esimerkki 1.4465**

Kun tyypin III interferoni (IFN-l; tunnetaan myös nimillä interleukiini-28 ja IL-29) löydettiin vuonna 2003, sen antiviraalisen vaikutuksen odotettiin olevan samanlainen kuin tyypin I IFN:ien (IFN-a ja IFN-b) IFN-stimuloitujen geenien (ISG) induktion kautta. Vaikka IFN-l stimuloi antiviraalisten ISG:iden ilmentymistä ensisijaisesti epiteeliperäisissä soluissa, viimeaikaisissa tutkimuksissa on määritelty muita antiviraalisia mekanismeja muissa solutyypeissä ja kudoksissa. Virusinfektiomallit, joissa on käytetty hiiriä, joilta puuttuu IFN-l:n signalointi, ja SNP-yhdistykset ihmisten sairauksiin ovat laajentaneet käsitystämme IFN-l:n osuudesta viruksenvastaiseen vasteeseen anatomisilla esteillä ja immuunivasteeseen näiden esteiden ulkopuolella. Tässä katsauksessa tuodaan esiin viimeaikaisia näkemyksiä IFN-l:n toiminnoista, kuten sen kyvystä rajoittaa viruksen leviämistä aivoihin ja poistaa kroonisia virusinfektioita ruoansulatuskanavassa. Käsittelemme myös sitä, miten IFN-l moduloi synnynnäistä ja adaptiivista immuniteettia, autoimmuniteettia ja kasvainten etenemistä, sekä sen mahdollisia terapeuttisia sovelluksia ihmisen sairauksissa.

**Tulos**

Interferoni-l: Interferoni: Immuunitoiminnot esteen pinnoilla ja sen ulkopuolella

**Esimerkki 1.4466**

Analysoida kahden kaupungin, Hefein ja Shenzhenin, muuttovirtojen erilaisten mallien vaikutusta vuoden 2019 koronavirustautien epidemiaan ja tautien valvontaan, jotta saadaan tietoa eriytettyjen valvontapolitiikkojen laatimisesta. Hefei ja Shenzhen 19. tammikuuta ja 11. helmikuuta 2020 välisenä aikana maakunnallisten ja kunnallisten tautienvalvonta- ja ehkäisykeskusten (CDC) virallisesti julkaisemista tiedoista. Näistä tiedoista laskimme peruslisääntymisluvun R0, joka kuvastaa COVID-19:n leviämisnopeutta näissä kaupungeissa. Saman ajanjakson aikana tapahtunutta väestön muuttoliikettä koskevat aggregoidut tiedot poimittiin Baidu Migration -palvelusta. R0:n muutosta näissä kahdessa kaupungissa analysoitiin ja verrattiin. Spearmanin korrelaatioanalyysi R0:n ja epidemian painopisteestä tulevan väestönmuuton välillä tehtiin.

**Tulos**

Väestön muuttoliikkeen ja Coronavirus Disease 2019 -epidemian torjunnan yhteys

**Esimerkki 1.4467**

Chaerephon plicatus- ja Taphozous theobaldi -lepakoiden joukkokuolematapahtuma sattui helleaallon aikana huhtikuussa 2016 Kambodžassa. Sitä tutkittiin kuoleman syiden selvittämiseksi ja kansanterveydelle aiheutuvan riskin arvioimiseksi. Kenttätodisteet, kliiniset oireet ja karkeapatologiset löydökset olivat sopusoinnussa lämpöstressihypoteesin kanssa. Uuden lepakon paramyxoviruksen havaitseminen herättää kuitenkin kysymyksiä sen roolista myötävaikuttavana tekijänä tai sattumanvaraisena löydöksenä. Äärimmäisiin sääilmiöihin liittyvien lepakkokuolemien järjestelmällinen dokumentointi on tarpeen, jotta voidaan paremmin ymmärtää muuttuvien säämallien vaikutusta lepakkokantoihin ja niiden tarjoamiin ekosysteemipalveluihin.

**Tulos**

Äärimmäinen lämpötila ja hyönteissyöjälepakoiden joukkokuolleisuus

**Esimerkki 1.4468**

C-hepatiittiviruksen (HCV) uskotaan olevan osallisena tyypin 2 autoimmuunihepatiitin (AIH) patogeneesissä, joka määritellään tyypin I antimaksa- ja munuaismikrosomia vastustavien, pääasiassa sytokromi P450:tä (CYP) 2D6 vastaan suunnattujen autovasta-aineiden ja autoreaktiivisten maksan infiltroivien T-solujen esiintymisellä. Virusspesifiset CD8 ϩ -sytotoksiset T-lymfosyytit (CTL), jotka tunnistavat infektoituneet solut ja edistävät viruksen puhdistumista ja kudosvaurioita HCV-infektion aikana, voivat olla osallisina AIH:n induktiossa. Tutkiaksemme, voiko virusperäinen soluvälitteinen immuniteetti kääntyä itse antigeenejä vastaan, luonnehdimme primaarisen CTL-vasteen HLA-A\*0201-rajoitteista HCV:stä peräisin olevaa epitooppia eli HCV-ydintä 178-187 vastaan, joka osoittaa sekvenssihomologiaa ihmisen CYP2A6:n ja CYP2A7:n 8-17 kanssa. Määrittääksemme näiden homologioiden merkityksen HCV:hen liittyvän AIH:n patogeneesin kannalta käytimme synteettisiä peptidejä synnyttämään primaarisia CTL-vasteita terveiden verenluovuttajien ja kroonista HCV-infektiota sairastavien potilaiden perifeerisen veren mononukleaarisoluissa. Havaitsimme, että molempien ryhmien naiivi CTL-repertuaari sisältää ristiinreagoivia CTL:iä, jotka indusoituvat HCV-peptidillä, joka tunnistaa sekä CYP2A6- ja CYP2A7-peptidit että endogeenisesti prosessoidun CYP2A6-proteiinin. Tärkeää on, että emme onnistuneet indusoimaan CTL:iä CYP:stä peräisin olevilla peptideillä, joiden kyky muodostaa vakaita komplekseja HLA-A2-molekyylin kanssa oli heikompi. Nämä havainnot osoittavat, että HCV voi indusoida autoreaktiivisia CD8 ϩ CTL:iä molekyylimimikrialla, mikä mahdollisesti edistää virukseen liittyvää autoimmuniteettia.

**Tulos**

Hepatiitti C -viruksen ihmisen sytokromi P450:n molekulaarinen jäljittely sytotoksisten T-solujen tunnistamisen tasolla.

**Esimerkki 1.4469**

SARS-CoV-2:n aiheuttaman COVID-19-taudin leviäminen on lisääntynyt sen jälkeen, kun se tunnistettiin ensimmäisen kerran joulukuussa 2019. Ensimmäisen SARS-CoV-2:n genomin julkaiseminen teki arvokkaasta tietolähteestä arvokkaan tietolähteen, jonka avulla voidaan tutkia yksityiskohtia sen fylogeniasta, evoluutiosta ja vuorovaikutuksesta isännän kanssa. Proteiini-proteiinisidosmääritykset ovat vahvistaneet, että angiotensiinikonvertaasientsyymi 2 (ACE2) on todennäköisimmin solureseptori, jonka kautta virus tunkeutuu isäntäsoluun. Tässä työssä tarjoamme näkemyksen eri koronavirus-isolaateista peräisin olevan viruksen piikin reseptoria sitovan domeenin (RBD) vuorovaikutuksesta isännän ACE2-proteiinin kanssa. Laskemalla : bioRxiv preprint 2 RBD:n ja ACE2:n välisen sitoutumisenergian korostimme oletettua hyppäystä affiniteetissa SARS-CoV-2:n esiasteen muodosta nykyiseen virukseen, joka on vastuussa COVID-19-epidemiasta. Tuloksemme oli yhdenmukainen fylogeneettisen analyysin kanssa ja vahvistaa käsitystä, jonka mukaan SARS-CoV-2 saattaa hankkia piikkiproteiinin RBD:n rajapintasegmentin monimutkaisella evoluutioprosessilla eikä mutaatioiden kasautumisen kautta. Korostimme myös SARS-CoV-2 RBD:n Q493- ja P499-aminohappojäännösten merkitystä hACE2:een sitoutumisessa ja rajapinnan vakauden ylläpitämisessä. Lisäksi osoitimme rakenneanalyysin perusteella, että on epätodennäköistä, että rajapinnan jäännökset olisivat ihmisen suunnittelun tulosta. Lopuksi tutkimme ACE2:n vuorovaikutuspinnalla sijaitsevien kahdeksan eri muunnoksen vaikutusta kompleksin muodostumiseen SARS-CoV-2 RBD:n kanssa. Havaitsimme, että mikään niistä ei todennäköisesti häiritse vuorovaikutusta SARS-CoV-2:n viruksen RBD:n kanssa.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n piikkiproteiinin RBD:n vuorovaikutus ACE2:n kanssa: samankaltaisuus SARS-CoV:n kanssa, hot-spot-analyysi ja reseptoripolymorfismin vaikutus.

**Esimerkki 1.4470**

Vakava tulehdus voi johtaa useiden elinten toimintahäiriöoireyhtymään, jonka kuolleisuus on korkea. MikroRNA:n on todettu osallistuvan tähän prosessiin. Tässä tutkimuksessa kehitimme lipopolysakkaridin aiheuttaman tulehduksen solumallin makrofageilla ja lipopolysakkaridin aiheuttaman tulehduksen hiirimallin. Havaittiin, että tulehduksen aikana mikroRNA-9 lisääntyi, ja siihen liittyi pro-inflammatoristen sytokiinien ja anti-inflammatoristen sytokiinien ylössäätely. MikroRNA-9:n alaregulaatio esti tulehduksellisten sytokiinien ylössäätelyä, edisti anti-inflammatoristen sytokiinien ylössäätelyä ja aiheutti elinvaurioiden korjaantumisen, mikä osoittaa suojaavaa vaikutusta tulehduksessa. Bioinformatiikan analyysi yhdistettynä luciferaasireportterimääritykseen osoitti, että SIRT1 oli mikroRNA-9:n kohdegeeni. MikroRNA-9-inhibiittorin transfektio voisi lisätä SIRT1:n tasoa ja vähentää NF-κB-reitin aktivoitumista makrofageissa. Mukana oli myeloidispesifisiä sIRT1-kokoonpanohiiriä, ja havaitsimme, että SIRT1:n puute hiirten makrofageissa johti pahentuneeseen tulehdukseen, solujen apoptoosiin ja elinvaurioon ja poisti mikroRNA-9-inhibiittorin suojaavan ominaisuuden. Yhteenvetona osoitimme, että mikroRNA-9:n esto voisi lievittää tulehdusta SIRT1:n ylössäätelyn kautta ja sitten tukahduttaa NF-κB-reitin aktivoitumisen. Tämä on merkityksellinen tutkimus mikroRNA-9:n erityisestä mekanismista tulehduksessa.

**Tulos**

SIRT1:n estäminen mikroRNA-9:llä, joka on keskeinen kohta LPS:n aiheuttaman vakavan tulehduksen prosessissa.

**Esimerkki 1.4471**

Hengitysteiden virusinfektioiden yhteydessä esiintyy bakteerien aiheuttamia samanaikaisia infektioita, mutta niiden esiintymistiheys ja kliininen profiili eivät ole selvillä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää bakteerien yhteisinfektiot lapsilla, jotka joutuivat sairaalaan akuutin ekspiratorisen hengityksen vinkumisen vuoksi, jonka etiologia oli määritelty viruksen aiheuttamaksi. Tutkimukseen osallistui yhteensä 220 lasta, jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen. Vinkumisen virusetiologia varmistettiin virusviljelyllä, antigeenin osoittamisella, serologisella tutkimuksella ja/tai PCR:llä. Spesifiset vasta-aineet tavallisille hengitystiebakteereille mitattiin akuuteista ja toipilasvaiheen seeruminäytteistä. Kaikki lapset tutkittiin kliinisesti akuutin välikorvatulehduksen varalta, ja lasten alaryhmät tutkittiin radiologisesti sinuiitin ja keuhkokuumeen varalta. Rhinovirus (32 %), hengitystieinfektiovirus (31 %) ja enterovirukset (31 %) olivat yleisimmät aiheuttajavirukset. Serologista näyttöä bakteerien yhteisinfektiosta löytyi 18 prosentilta lapsista. Streptococcus pneumoniae (8 %) ja Mycoplasma pneumoniae (5 %) olivat yleisimmät aiheuttavat bakteerit. Akuutti välikorvatulehdus diagnosoitiin 44 prosentilla lapsista. Rintakehän röntgenkuvissa todettiin alveolaarisia infiltraatteja 10 prosentilla, ja nenän sivuonteloiden röntgenkuvissa ja kliinisissä oireissa todettiin poskiontelotulehdus 17 prosentilla tutkituista vanhemmista lapsista. Leukosyyttimäärät ja seerumin C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet olivat alhaiset suurimmalla osalla potilaista. Lasten virusperäisiin alempien hengitysteiden infektioihin liittyy usein bakteerityyppisiä ylähengitystieinfektioita. Samanaikaisia bakteeriperäisiä alempien hengitysteiden infektioita, jotka aiheuttavat systeemisen tulehdusvasteen, havaitaan kuitenkin harvoin.

**Tulos**

Bakteerien yhteisinfektiot lapsilla, joilla on virusperäinen hengityksen vinkuminen.

**Esimerkki 1.4472**

Taustaa. Tarkkuus kansanterveys on uusi joukko menetelmiä, joilla tautien ehkäisy- ja lieventämistoimet kohdennetaan korkean riskin alaryhmiin. Sovelsimme täsmäkansanterveysstrategiaa vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) oireyhtymäseurantaan Ugandassa yhdistämällä spatiotemporaalisen analytiikan ja genomisen sekvensoinnin, jotta voidaan havaita ja luonnehtia virusperäisiä hengitystiepatogeeneja, joilla on epidemiallinen potentiaali. Menetelmät. Kansallisen seurantaverkoston avulla tunnistimme potilaat, joilla oli selittämätön, influenssanegatiivinen SARI vuosina 2010-2015. Selittämättömän SARI:n klustereiden tunnistamiseksi tehtiin alue- ja aika-analyysejä takautuvasti. Klustereiden sisällä hengitystievirukset havaittiin ja karakterisoitiin nenä- ja nielurisojen pyyhkäisynäytteistä uuden oligonukleotidikoettimen sieppaus- (VirCapSeq-VERT) ja korkean läpimenon sekvensointialustan avulla. Tunnistettujen taudinaiheuttajien leviämisdynamiikkaa kuvailtiin edelleen yhdistämällä ne tavanomaisiin epidemiologisiin strategioihin. Tulokset. 2901 selittämättömästä SARI-tapauksesta havaittiin 9 klusteria, jotka muodostivat 301 (10,4 %) tapausta. Klustereita esiintyi todennäköisemmin kaupunkialueilla ja puolivuosittaisten sadekausien aikana. Havaituissa klustereissa havaittiin tunnistamaton tuhkarokkoon liittyvä SARI-epidemia; sekvenssianalyysi osoitti endeemisen genotyypin B3 ja todennäköisesti Englannista tuodun genotyypin D4 yhteislevinneisyyden. Havaitsimme myös todennäköisen nosokomaalisen SARI-klusterin, joka liittyi uuteen pikobirnavirukseen, joka on läheisimmin sukua sika- ja dromedaariviruksille. Päätelmät. Käyttämällä kansanterveysvalvonnan tarkkuuslähestymistapaa havaitsimme ja luonnehdimme rokotteilla ehkäistävissä olevien ja zoonoottisten hengitystievirusten genomitietoja, jotka liittyvät Ugandan vakavien hengitystieinfektioiden klustereihin. Tulevia tutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan arvioida vastaavien lähestymistapojen soveltamisen toteutettavuutta, skaalautuvuutta ja vaikutusta reaaliaikaisessa kansanterveysvalvonnassa matalan tulotason ympäristöissä.

**Tulos**

Kliiniset tartuntataudit Virusten aiheuttamien hengitystiepatogeenien täsmällisen seurannan seuranta: Vakavan akuutin hengitystieinfektion havaitseminen ja genominen karakterisointi Ugandassa.

**Esimerkki 1.4473**

Kohdistetun multipleksi-PCR:n ja resekvensoivan mikrosirun yhdistäminen useiden hengitystiepatogeenien havaitsemiseksi. Front. Microbiol. 6:532. Suuri määrä virus- ja bakteeriorganismeja on vastuussa yhteisöperäisestä keuhkokuumeesta (CAP), joka aiheuttaa huomattavan taakan terveydenhuollolle. Äskettäin kehitettiin ja validoitiin uusi resekvensointimikroarray (RPM-IVDC1), joka liittyy kohdennettuun multipleksi-PCR:ään, useiden hengitystievirusten havaitsemista ja erottelua varten. Tässä tutkimuksessa arvioimme RPM-IVDC1:n kykyä tunnistaa samanaikaisesti useita virus- ja bakteeriorganismeja. Nenänielun aspiraatit (NPA) 110 peräkkäiseltä CAP-potilaalta, jotka olivat iältään 1 kuukauden ja 96 vuoden välillä, kerättiin viidestä eri yleissairaalasta Pekingissä yhden vuoden aikana. Näytteisiin sovellettiin RPM-IVDC1:n vakiintunutta protokollaa verrattuna reaaliaikaiseen PCR:ään (qRT-PCR), jota käytettiin standardina. Viruksen havaitsemisen tulokset olivat yhdenmukaisia aiemmin kuvattujen tulosten kanssa. RPM-IVDC1:llä havaittiin yhteensä 37 Streptococcus pneumoniae -bakteeria, 14 Haemophilus influenzae -bakteeria, 10 Mycoplasma pneumoniae -bakteeria, kaksi Klebsiella pneumoniae -bakteeria ja yksi Moraxella catarrhalis -bakteeri. Herkkyyttä ja spesifisyyttä verrattiin qRT-PCR:n herkkyyteen ja spesifisyyteen S. pneumoniaen (100, 100 %), H. influenzaen (92,3, 97,9 %), M. pneumoniaen (69,2, 99,0 %), K. pneumoniaen (100, 100 %) ja M. catarrhaliksen (100, 100 %) osalta. Lisäksi tunnistettiin 22 Streptococcus spp:tä, 24 Haemophilus spp:tä ja 16 Neisseria spp:tä. Lisäksi metisilliinille resistenttejä ja karbapenemaasi-alleeleja löydettiin yhdeksästä Staphylococcus spp:stä ja yhdestä K. pneumoniae -bakteerista. Nämä tulokset osoittivat RPM-IVDC1:n kyvyn havaita samanaikaisesti laajakirjoisia hengitystiepatogeenejä monimutkaisissa taustoissa ja sen edun, että sen avulla päästään käsiksi todellisiin sekvensseihin, mikä osoittaa suurta potentiaalista käyttöä epidemioiden puhkeamisen tutkimisessa. Tunnistustuloksia olisi tulkittava huolellisesti, kun tätä tekniikkaa otetaan käyttöön kliinisessä diagnostiikassa.

**Tulos**

Kohdistetun multiplex PCR:n ja resekvenssimikrotaulun yhdistäminen useiden hengitystiepatogeenien havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.4474**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin Broussonetia papyriferasta peräisin olevien polyfenolien inhiboivaa vaikutusta 3-kymotrypsiinin kaltaisia ja papaiinin kaltaisia koronaviruksen kysteiiniproteaaseja vastaan. Eristetyt yhdisteet olivat broussokalkoni B (1), broussokalkoni A (2), 4-hydroksiisolonkolikoliini (3) ja papyriflavonoli A (4), 3 0 -(3-metyylibut-2-enyyli)-3 0 ,4,7-trihydroksiflavaani (5), kazinoli A (6), kazinoli B (7), broussoflavaani A (8), kazinoli F (9) ja kazinoli J (10). Kaikki polyfenolit olivat tehokkaampia papaiinin kaltaista proteaasia (PL pro ) kuin 3-kymotripsiinin kaltaista proteaasia (3CL pro ) vastaan, minkä vuoksi tutkimme niiden rakenteellisia ominaisuuksia, jotka olivat vastuussa tästä selektiivisyydestä. Yhdiste 4 oli voimakkain PL pro:n estäjä, jonka IC 50 -arvo oli 3,7 lM. Aktiiviset yhdisteet osoittivat kineettistä käyttäytymistä, ja niiden ja PL pro:n välisen vuorovaikutuksen sitoutumisvakiot määritettiin pintaplasmoniresonanssianalyysin avulla. Tuloksemme viittaavat siihen, että B. papyrifera -kasvin ainesosat ovat lupaavia ehdokkaita kehitettäviksi mahdollisiksi koronaviruksen vastaisiksi aineiksi. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Broussonetia papyriferasta saatavien polyfenolien arviointi koronaviruksen proteaasin estäjinä

**Esimerkki 1.4475**

ATP-riippuvaiset kromatiinin uudelleenmuokkausproteiinit edustavat moninaista proteiiniperhettä, jolla on yhteisiä ATPaasi-domeeneja, jotka on mukautettu säätelemään proteiinin ja DNA:n vuorovaikutusta. Tässä esitellään hiivan Chd1-proteiinin rakenteita, jotka liittyvät nukleosomeihin ADP-berylliumfluoridia jäljittelevän siirtymätilan läsnä ollessa. DNA-säikeiden kulku ATPaasidomeenien läpi osoittaa, että läsnä on kontakteja, jotka ovat konservoituneet yhden säikeen translokaasien kanssa, ja lisäkontakteja molempien säikeiden kanssa, jotka ovat ainutlaatuisia Snf2-sukupuolisille proteiineille. Rakenne tarjoaa yhteyden ATPaasilohkojen uudelleenjärjestäytymisen suljettuun, nukleotidiin sitoutuneeseen tilaan ja linker-DNA:n aistimisen välillä. Kaksi kierrosta linkkeri-DNA:ta irtoaa histonioktameerin pinnalta Chd1:n sitoutumisen seurauksena, ja sekä histoni H3:n häntä että lysiini 120:een konjugoitunut ubikitiini suuntautuvat uudelleen kohti irrotettua DNA:ta. Tämä osoittaa, miten nukleosomin rakenteen muutokset voivat muuttaa histoni-epitooppien esitystapaa.

**Tulos**

Kromatiinin uudelleenmuokkausentsyymi Chd1:n rakenne sidottuna ubikvitinyloituun nukleosomiin

**Esimerkki 1.4476**

Ebolaviruksen (EBOV) pintaglykoproteiini käy läpi monimutkaisia muunnoksia endosomaalisessa verkostossa viruksen tunkeutumisen aikana. EBOV:n sisäänpääsyn tutkimiseen käytettävät välineet ovat rajoittuneet staattiseen immunofluoresenssiin tai biokemialliseen ja toiminnalliseen analyysiin. Spence et al. raportoivat äskettäin mBio-lehdessä julkaistussa artikkelissa uudesta, elävien solujen kuvantamismenetelmästä, jolla seurataan tätä EBOV:n muuntumismatkaa reaaliajassa [J. S. Spence, T. B. Krause, E. Mittler, R. K. Jangra ja K. Chandran, mBio 7(1):e01857-15, 2016, http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01857-15]. Koe validoi tunnetut EBOV:n kulkeutumismekanismit ja valottaa joitakin uusia kiemuroita. Suorat todisteet tukevat hypoteesia, jonka mukaan fuusio on harvinainen tapahtuma, joka alkaa kypsyvissä varhaisissa endosomeissa, päättyy myöhäisissä endosomeissa ja tapahtuu kokonaan Niemann-Pick C1 (NPC1)-positiivisissa (NPC1 ؉ ) lokeroissa. Tutkimus osoitti, että lipidien sekoittuminen ja tuottava fuusio ovat ajallisesti erillään toisistaan, ja niiden välillä on erilaisia energeettisiä esteitä ja proteaasista riippuvainen vaihe. EBOV:n neutraloivien vasta-aineiden, kuten KZ52:n ja ZMappin, tärkeän luokan vaikutusmekanismin analyysi antaa suoraa näyttöä siitä, että nämä vasta-aineet vaikuttavat estämällä kalvofuusion.

**Tulos**

Ebolan jahtaaminen endosomaalisen labyrintin läpi

**Esimerkki 1.4477**

Coronaviruksen M-proteiinit ovat viruksen kuoren tärkein proteiinikomponentti. Niillä on olennainen rooli viruksen kokoamisessa, sillä ne ovat vuorovaikutuksessa kaikkien muiden rakenneproteiinien kanssa. Koronavirukset nupoutuvat endoplasmiseen retikulumiin (ER) ja Golgin väliosastoon (ERGIC), mutta mekanismeja, joilla M-proteiinit kuljetetaan synteesipaikastaan, ER:stä, nupoutumiskohtaan, tunnetaan edelleen huonosti. M ER:ssä. Toinen motiivi, 199 KxGxYR 204 , oli vastuussa M-proteiinin pitämisestä TGN:ssä. Tämän motiivin korvaaminen johti MERS-CoV M:n vuotamiseen kohti plasmakalvoa. Vahvistimme edelleen 199 KxGxYR 204:n roolin TGN-pidätyssignaalina käyttämällä MERS-CoV M:n ja tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) M-proteiinin välisiä kimeeroja. Tuloksemme osoittivat, että molempien proteiinien C-terminaaliset domeenit määräävät niiden spesifisen lokalisoitumisen, nimittäin TGN:n ja ERGIC/cis-Golgin MERS-M:n ja IBV-M:n osalta. Tuloksemme osoittavat, että MERS-CoV M -proteiini lokalisoituu TGN:ään, koska ER:n vientisignaali ja TGN:n retentiomotiivi ovat yhdessä läsnä.

**Tulos**

MERS-koronaviruksen M-proteiinin C-terminaalinen domeeni sisältää trans-Golgi-verkon lokalisointisignaalin.

**Esimerkki 1.4478**

DNA:n ja RNA:n modifikaatioilla on tärkeitä tehtäviä, kuten geenien ilmentymisen säätely. Nykyisillä menetelmillä, jotka perustuvat lyhyen lukusekvensointiin modifikaatioiden havaitsemiseksi, on vaikeuksia määrittää yksittäisten kromosomien tai koko transkriptisekvenssin modifikaatiomalleja. Lisäksi on hyvin rajallista, millaisia modifikaatioita varten on olemassa havaitsemismenetelmiä. Nanopore-sekvensseri on yhden molekyylin pitkän lukukerran sekvensseri, jolla voidaan sekvensoida suoraan sekä RNA:ta että DNA:ta. Lisäksi Nanopore-sekvensseri havaitsee pitkien DNA- ja RNA-molekyylien muutokset. Tässä katsauksessa keskitymme pääasiassa emäsmuutosten havaitsemiseen nisäkkäiden DNA:ssa ja RNA:ssa Nanopore-sekvensoijalla. Teemme yhteenvedon nykyisistä tutkimuksista, joissa on tutkittu modifikaatioita Nanopore-sekvensserillä, tilastollisia testejä tai koneoppimista käyttävistä havaintovälineistä sekä tämän teknologian sovelluksista, kuten avoimen kromatiinin, DNA:n replikaation ja RNA:n aineenvaihdunnan analyyseistä.

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet emäsmuutosten havaitsemisessa Nanopore-sekvensserillä

**Esimerkki 1.4479**

Perinataalikuolema (PD) on tuhoisa synnytyskomplikaatio. Kuolemansyyn selvittäminen auttaa ymmärtämään, miksi ja miten se tapahtuu, ja se on välttämätön apu vanhemmille, jotka haluavat ymmärtää, miksi heidän lapsensa kuoli, ja määrittää kuoleman toistumisriskin ja hoidon seuraavassa raskaudessa. Näin ollen perinataalikuolema edellyttää asianmukaista diagnostista tutkimusta. Tärkeä ensimmäinen vaihe PD:n analysoinnissa on tapauksen olosuhteiden selvittäminen, mukaan luettuina merkitykselliset tiedot äidin anamneesista, synnytyshistoriasta ja nykyisestä raskaudesta (komplikaatiot arvioidaan ja kirjataan). Seuraavassa vaiheessa ehdotetaan istukkatutkimusta kaikissa tapauksissa sekä molekyylisytogeneettistä arviointia ja sikiön ruumiinavausta. Sikiön ja äidin välisen verenvuodon tutkimista Kleihauerin menetelmällä suositellaan myös vakiona. Tapauksissa, joissa vanhemmat eivät suostu ruumiinavaukseen, vaihtoehtoisia lähestymistapoja, kuten minimaalisesti invasiivinen post mortem -tutkimus, post mortem -magneettikuvaus ja sikiön valokuvaus, ovat hyviä vaihtoehtoja. Kun kaikki tutkimukset on tehty, on tärkeää yhdistää kliinisen tutkimuksen ja tutkimusten tulokset, jotta voidaan määrittää todennäköisin kuolinsyy ja neuvoa vanhempia heidän menetyksensä suhteen.

**Tulos**

Perinataalikuoleman tutkimukset: Mikä on nykyinen käytäntö?

**Esimerkki 1.4480**

Tavoite: DC-SIGNin rs4804803-polymorfismin ja vaikean denguekuumeen alttiuden välisen yhteyden selvittämiseksi. Menetelmät: Kaikki soveltuvat artikkelit etsittiin kattavalla haulla PubMed-, Web of Science-, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) ja Google Scholar -tietokannoista. Yhteyden arvioimiseksi käytettiin odds-suhteita (OR) ja vastaavia 95 prosentin luottamusvälejä (95 prosentin CI). Alaryhmäanalyysit tehtiin etnisen alkuperän mukaan. Herkkyysanalyysit tehtiin käyttämällä erilaisia tilastollisia malleja (kiinteä ja satunnaisvaikutusmalli). Tulokset: Mukaan otettiin yhteensä yhdeksän artikkelia ja 12 tutkimusta, joissa oli 1520 vakavaa dengue-tautia ja 1496 kliinistä dengue-infektiota. Yleinen meta-analyysi paljasti merkittäviä yhteyksiä rs4804803:n ja vakavan denguen välillä taantumamallissa (GG vs. GA/AA: OR = 0,44, 95 %CI, 0,23-0,82) ja codominantti-mallissa (GG vs. AA: OR = 0,43, 95 %CI, 0,23-0,81), mutta herkkyysanalyysi osoitti, että merkittävät yhteenlasketut OR:t eivät olleet vakaita. Alaryhmäanalyysi osoitti, että rs4804803:n G:n kantaja oli vakavan denguekuumeen riskitekijä dominantissa (GG/GA vs. AA: OR = 1,86,95 %CI, 1,01-3,45), superdominantissa (GA vs. GG/AA: OR = 1,81,95 %CI, 1,02-3,21) ja kodominantissa (GA vs. AA: OR = 1,81,95 %CI, 1,02-3,21) mallissa.82,95 %CI, 1,02-3,26) malleissa aasialaisilla, kun taas se oli vakavalta denguelta suojaava tekijä etelä- ja keskiamerikkalaisilla resessiivisessä (GG vs. GA/AA: OR = 0,27,95 %CI, 0,10-0,70) ja kodominantissa (GG vs. AA: OR = 0,24,95 %CI, 0,09-0,64) mallissa. Alaryhmäanalyysin tulokset olivat vankkoja. Päätelmät: Dendriittisolujen spesifinen solujenvälinen adheesiomolekyyli-3:n tarttuvaa ei-integriiniä (DC-SIGN) promoottori-336G/A (rs4804803) polymorfismi on yhteydessä vakavaan dengue-tautiin, ja se vaikuttaa eri suuntiin aasialaisilla ja etelä-keskiamerikkalaisilla.

**Tulos**

DC-SIGN Promoter-336G/A (rs4804803) polymorfismin erilaiset yhteydet vakavaan Dengue-tautiin aasialaisilla ja etelä-keskiamerikkalaisilla: Meta-analyysi

**Esimerkki 1.4481**

Tässä asiakirjassa tarkastellaan joitakin tärkeitä oivalluksia, joita molekyylievoluutio on tuonut evoluutiolääketieteeseen; näitä ovat muun muassa faagiterapia, syöpäbiologia, isännän immuunijärjestelmän manipulointi, sukusolujen laadunvalvonta ja taudinaiheuttajien taudinpurkaukset. Molekyylievoluutio on auttanut mullistamaan käsityksemme syövästä, autoimmuunisairauksista ja uusien tautien synnystä, leviämisestä ja patogeneesistä, joissa se on ehdottanut uusia hoitomuotoja, valottanut mekanismeja ja paljastanut historiallisia prosesseja: kaikilla näillä on käytännöllisiä terapeuttisia vaikutuksia. Vaikka paljon on saatu aikaan, paljon on vielä tehtävää. Faagihoito oli lyhytaikainen menestys belgialaiselle potilaalle, joka oli saanut P. aeruginosa -infektion kehitettyään nekroottisia painehaavoja suolistoleikkausta seuranneen pitkittyneen sairaalahoidon aikana (Jennes ym. 2017) .

**Tulos**

Molekyyli-evoluutiolääketieteen rajat

**Esimerkki 1.4482**

Fenantrokinolitsidiinialkaloidit a b s t r a c t Fenantrokinolitsidiinien bioaktiivisten alkaloidien (À)-kryptopleuriinin ja (À)-(15R)-hydroksikryptopleuriinin epi-tienoanalogien stereoselektiivinen synteesi saatiin aikaan viidessä vaiheessa alkaen helposti saatavilla olevasta enantiopuhtaasta (S)-2-aminoadipiinihaposta, jota käytettiin kiraalisena altaana ja typpiatomin lähteenä. Näiden tutkimusten aikana tutkittiin sekä kiraalisten N-tienyylimetyyli-6-oksopipekoliinihappojen p-kationista syklisointia puhtaiksi (S)keto-laktameiksi että niiden regioselektiivistä ja diastereoselektiivistä pelkistämistä, joita pidettiin tämän sekvenssin avainvaiheina. Erityisen kiinnostavaa on, että FriedeleCrafts-syklisaatio käyttäen (CF 3 CO) 2 O/BF 3 $Et 2 O osoittaa, että lähelle odotettuja keto-laktameja, emamideja ja emamidoneja, jotka sisältävät trifluorimetyylijäämiä, eristettiin. Keskusteltiin mekanismista, joka johtaa jälkimmäisiin tuotteisiin, joilla on suuri synteettinen potentiaali.

**Tulos**

Kiraalipoolin lähestymistavan käyttö niukkojen bioaktiivisten fenantrokinolitsidiinialkaloidien epi-tienoanalogien valmistuksessa

**Esimerkki 1.4483**

Ryhmä 4 kuukauden ikäisiä naudanlihavasikoita tutkittiin kliinisen hengitystiesairauden vuoksi, joka ilmeni hengitysvaikeuksina, yskänä ja yli 40 °C:n kuumeena. Yhden vasikan ruumiinavauksessa havaittiin keuhkot, jotka eivät olleet romahtaneet, mutta joiden leikkauspinta oli punaisen kirjava. Keuhkokudoksen arviointi bakteeriviljelyllä ja PCR:llä ei paljastanut naudan bakteeri- tai viruspatogeeneja. Tartunnan saaneiden kudosten ja imusolmukkeiden histopatologiassa todettiin toukkasääsken toukkia. Yhdessä fylogeneettisen analyysin kanssa ITS1:n monistusta ja sekvensointia käytettiin toukkien tunnistamiseksi Ascariksiksi.

**Tulos**

Hengitystiesairaus, joka liittyy naudan vasikan vaeltaviin Ascaris-toukkiin.

**Esimerkki 1.4484**

Taustaa: Kiinan elintarvike- ja lääkevirasto on hyväksynyt monia kiinalaisia patenttilääkkeitä flunssan hoitoon. Useita kliinisiä tutkimuksia on tehty ja julkaistu. Niiden tehosta ja turvallisuudesta flunssan hoidossa ei kuitenkaan ole olemassa systemaattista katsausta tai meta-analyysiä, joka oikeuttaisi niiden kliinisen käytön. Haimme CENTRAL-, MEDLINE-, EMBASE-, SinoMed-, CNKI-, VIP-, China Important Conference Papers -tietokannasta, China Dissertation Database -tietokannasta ja kliinisten tutkimusten online-rekisterisivustoilta julkaistuja ja julkaisemattomia satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia CPM-lääkkeistä flunssan hoitoon 31. maaliskuuta 2013 asti. Tietojen analysointiin käytettiin Revman 5.2 -ohjelmistoa, ja vaikutusarvio esitettiin suhteellisena riskinä (RR) ja keskiarvoerona (MD) 95 prosentin luottamusvälillä (CI). Tulokset: Tutkimuksessa tunnistettiin yhteensä viisi RCT:tä. Kaikissa RCT:ssä oli suuri harhan riski, ja niiden tutkimussuunnitelma oli puutteellinen ja metodologinen laatu heikko. Kaikissa RCT:issä oli mukana 6 kuukauden ja 14 vuoden ikäisiä lapsia. Yksittäisten tutkimusten tulokset osoittivat, että Shuanghuanglian-oraalinesteen (RR 4,00; 95 prosentin CI: 2,26-7,08) ja Xiaoer Resuqing-oraalinesteen (RR 1,43; 95 prosentin CI: 1,15-1,77) parantumisaste oli korkeampi kuin viruslääkkeiden. Useimmissa tutkimuksissa ei raportoitu haittavaikutuksista, ja CPM-lääkkeiden turvallisuudesta ei ollut vielä varmuutta. Päätelmät: Joillakin CPM-lääkkeillä oli mahdollinen positiivinen vaikutus flunssan parantumisasteeseen. Koska menetelmien laatu oli heikko ja mukana olleiden RCT-tutkimusten kliinisessä suunnittelussa oli puutteita, kuten plasebokontrolloitujen tutkimusten puuttuminen, sopimaton vertailutoimenpide ja lopputuloksen mittaaminen, ei kuitenkaan voitu tehdä vahvistavia johtopäätöksiä CPM-lääkkeiden hyödyllisestä vaikutuksesta flunssan hoitoon.

**Tulos**

Kiinalaiset patenttilääkkeet flunssan hoidossa: satunnaistettujen kliinisten tutkimusten systemaattinen katsaus.

**Esimerkki 1.4485**

On syntetisoitu sarja 2-(2-kloorikinoliini-3-yyli)-5-((aryyli)bentsylideeni)-3-(4-okso-2-fenyylikinatsoliini-3(4H)-yyli)tiatsolidiini-4-oneja (V) 1-12. Kemiallisen muunnoksen eri parametrien optimoimiseksi, toisin sanoen kunkin vaiheen reaktiopolun ja reaktio-olosuhteiden optimoimiseksi kussakin vaiheessa, tässä työssä käytettiin erilaisia liuottimia ja katalyyttejä. Syntetisoitujen yhdisteiden rakenteet määritettiin alkuaineanalyysin, IR-, 1 H NMR- ja 13 C NMR-spektritietojen perusteella. Kaikki äskettäin syntetisoidut yhdisteet seulottiin eri bakteeri- ja sienikantoja vastaan. ª 2011 Kuningas Saudin yliopisto. Tuotanto ja isännöinti: Elsevier B.V.

**Tulos**

Uusien kinatsolinoni-tiatsolidiini-kinoliiniyhdisteiden synteesi ja antimikrobinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.4486**

Tässä työssä hyönteisten biotekniikalla, joka tunnetaan myös nimellä keltainen biotekniikka, tarkoitetaan hyönteisten sekä hyönteisistä peräisin olevien solujen tai molekyylien käyttöä lääketieteellisessä (punainen biotekniikka), maataloudessa (vihreä biotekniikka) ja teollisessa (valkoinen) biotekniikassa. Se perustuu bioteknologisten tekniikoiden soveltamiseen hyönteisiin tai niiden soluihin ihmisten käyttöön tarkoitettujen tuotteiden tai palvelujen kehittämiseksi. Tällaisia tuotteita käytetään sitten maataloudessa, lääketieteessä ja teollisessa biotekniikassa. Hyönteisbiotekniikka on osoittautunut hyödylliseksi resurssiksi eri teollisuudenaloilla, erityisesti teollisten entsyymien, kuten kitinaasien ja sellulaasien, lääkkeiden, mikrobiologisten hyönteismyrkkyjen, hyönteisgeenien ja monien muiden aineiden tuotannossa. Hyönteissolut ja erityisesti lepidopterasolut ovat nisäkässoluihin verrattuna kilpailukykyinen strategia bioteknologiatuotteiden valmistuksessa. Bioteknisten tuotteiden tuottamiseen käytettävissä olevien monien eri menetelmien ja ekspressioisäntien joukossa hyönteissolut ovat ihanteellisia sellaisten monimutkaisten proteiinien tuottamiseen, jotka vaativat laajaa posttranslationaalista muokkausta. Hyönteisten biotekniikassa tähän mennessä saavutettu edistys perustuu pääasiassa molekyylibiologian tieteellisiin läpimurtoihin ja erityisesti sellaisten tekniikoiden kehittymiseen, jotka mahdollistavat organismien ja solujen geneettisen manipuloinnin. Hyönteisten biotekniikka on kasvanut valtavasti viimeisten 30 vuoden aikana.

**Tulos**

Hyönteisten bioteknologia

**Esimerkki 1.4487**

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. Vaccine 23 (2005) 3446-3452 rOv-ASP-1, helmintti Onchocerca volvuluksen rekombinantti erittyvä proteiini, on voimakas adjuvantti vasta-aineiden indusoimiseksi ovalbumiinia vastaan, Tutkimme rekombinantti Onchocerca volvuluksen aktivointiin liittyvän proteiini-1:n (rOv-ASP-1) adjuvanttiutta ovalbumiinille (OVA) hiirissä. Yhden immunisoinnin ja yhden tehostuksen jälkeen rOv-ASP-1 ylitti alunan tai MPL + TDM-adjuvanttien tehon loppupisteen kokonais-IgG- tai IgG1- ja IgG2a-anti-OVA-titterien osalta. Helminttiperäistä adjuvanttia käytettäessä IgG-isotyyppivasteet OVA:lle olivat sekamuotoisia Th1/Th2-profiilia ja pernasolujen sytokiinit yksinomaan Th1-tyyppisiä. ROv-ASP-1:n voimakas adjuvanttiominaisuus vahvistettiin hiirillä, joita rokotettiin SARS-CoV:n S-proteiinin 37-meripeptidillä ja HIV-1 gp120-CD4-kimeerisellä polypeptidiantigeenillä. ROv-ASP-1-adjuvantti lisäsi epätavallisella tavalla helmintätuotteeksi Th2- mutta myös Th1-vasteiden lisäksi, ja jälkimmäinen ominaisuus on mahdollisesti hyödyllinen virusten vastaisten immuunivasteiden stimuloinnissa.

**Tulos**

HIV-1-polypeptidi- ja SARS-CoV-peptidiantigeenit

**Esimerkki 1.4488**

Kemokiinit ja niiden reseptorit rekrytoivat ja aktivoivat immuunijärjestelmän soluja tulehduskohtiin. Näin ollen kemokiineilla on tärkeä rooli patofysiologisten tapahtumien välittäjinä mikrobien aiheuttaman infektion aikana. Erityisesti CXCL9, 10 ja 11 ja niiden vastaava reseptori CXCR3 on yhdistetty useiden infektiosairauksien, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ja influenssan, kliiniseen kulkuun. Vaikka CXCL9:llä, 10:llä ja 11:llä on sama reseptori ja päällekkäisiä toimintoja, kullakin niistä voi olla myös ainutlaatuinen aktiivisuus isännän puolustuksessa. Koska SARS:lle ei ole löydetty mieluiten luonnehdittua eläinmallia, olemme kiinnittäneet huomiomme fretteihin, joita on käytetty jo vuosia influenssatutkimuksissa. Frettien immunologisten reagenssien puute sai meidät kloonaamaan CXCL9:n, 10:n, 11:n ja CXCR3:n ja CXCL10:n tapauksessa ilmentämään geenin rekombinanttiproteiinina. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että frettien endogeenisella CXCL10:llä on samanlaiset mRNA-ekspressiomallit kuolleiden SARS-potilaiden ja kokeellisesti SARS-koronaviruksella infektoitujen frettien keuhkoissa. Tämä tutkimus on näin ollen tärkeä askel kohti fretin kehittämistä mallina CXCL9, 10 ja 11:CXCR3-akselin roolista vakavissa virusinfektioissa.

**Tulos**

Frettien CXCL10:n kloonaus, ilmentyminen ja karakterisointi HHS Public Access HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.4489**

Kiinassa otettiin käyttöön kvantitatiivinen PCR-menetelmä ihmisen bokaviruksen (HBoV) genomikopioiden määrittämiseksi kliinisistä näytteistä, jotka saatiin lapsilta, joilla oli alempien hengitysteiden infektioita (LRTI). Yhteensä 257 hengitystietutkimusnäytettä testattiin, ja niistä 7 (2,7 %) (kaikki ysköksenäytteet) oli positiivisia, ja näytteiden genomikopiot vaihtelivat 8,0 × 10 3 - 8,0 × 10 9 välillä. HBoV-dna-positiivisten potilaiden tärkein kliininen oire oli keuhkokuumeen kaltainen oireyhtymä, jota edustivat korkea kuume ja yskä. Tuloksemme viittaavat siihen, että HBoV saattaa olla merkittävä lasten LRTI:n aiheuttaja Kiinassa. Löydökset

**Tulos**

Ihmisen bocaviruksen kvantitatiivinen määrittäminen alempien hengitysteiden infektioissa Kiinassa.

**Esimerkki 1.4490**

Taustaa: C-hepatiittivirus (HCV) on tärkein maksakirroosin aiheuttaja ihmisillä. HCV:n kapsidiproteiini (ydinproteiini) (HCVcp) on erittäin kysytty antigeeni erilaisissa diagnostisissa, immunisaatio- ja patogeneesitutkimuksissa. Kasveja pidetään ekspressiojärjestelmänä turvallisten ja edullisten biofarmaseuttisten proteiinien tuottamiseksi. Vaikka hiljattain raportoitiin sellaisten siirtogeenisten (stabiilien) tupakkakasvien keksimisestä, jotka ilmentävät HCVcp:tä, jolla on asianmukaiset antigeeniset ominaisuudet, HCVcp:n osalta ei ole saatavilla tietoja "transientti-ekspressiosta", joka on tällä hetkellä valittujen menetelmien valinta nopeaan, yksinkertaiseen ja edullisempaan proteiinien ilmentämiseen kasveissa. Tavoitteet: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli suunnitella erittäin koodoni-optimoitu HCVcp-geeni tehokkaan transientti-kasvi-ekspressiojärjestelmän rakentamiseksi HCVcp:n tuottamiseksi asianmukaisilla antigeenisillä ominaisuuksilla alueellisessa tupakkakasvissa (Iranin Jafarabadi-kultivari) arvioimalla eri vektoriluokkia ja tukahduttamalla geenin vaimentaminen tupakassa. Kozak-sekvenssiä, 6xHis-tagia, HCVcp:tä (1-122) ja KDEL-peptidiä tandemina (N-terminaalista C-terminaaliin) koodaava koodonioptimoitu geeni suunniteltiin ja lisättiin perunavirus-X:ään (PVX) ja klassisiin pBI121- binäärivektoreihin erillisissä kloonausreaktioissa. Tuloksena syntyneet rekombinanttiplasmidit siirrettiin Agrobacterium tumefaciens -bakteeriin ja tyhjiöinfiltroitiin tupakanlehtiin. Tomaatin pensasmaisesta kitukasvuisesta viruksesta peräisin olevan geeninvaimennussuppressori P19-proteiinin vaikutusta HCVcp:n ilmentymistulokseen kullakin konstruktiolla arvioitiin myös rinnakkaisinfiltraatiolla erillisissä ryhmissä. Ekspressoitua HCVcp:tä arvioitiin piste- ja western blotting- sekä ELISA-määrityksillä. Tulokset: Koodonioptimoidun geenin sopeutumisindeksin arvo kasvoi (0,65:stä 0,85:een) ja GC-pitoisuus pieneni (62,62:sta 51,05:een) tupakassa, ja se poisti natiivissa HCVcp:ssä olevan "GGTAAG"-liitospaikan mahdollisen haitallisen vaikutuksen. Spesifisten vasta-aineiden avulla tehdyt blottausmääritykset vahvistivat 15 kDa:n HCVcp:n ilmentymisen. HCVcp:n ilmentymistaso kasvoi 4-5-kertaiseksi P19-koagroinfiltroiduissa kasveissa, joissa PVX:n tulokset olivat paremmat kuin pBI121-vektorissa (0,022 % verrattuna 0,019 %:iin liukoisen proteiinin kokonaismäärästä). Kasveista peräisin oleva HCVcp (pHCVcp) pystyi tunnistamaan HCVcp-vasta-aineen HCV-infektoituneissa ihmisseerumeissa oikein verrattuna Escherichia colista peräisin olevaan HCVcp:hen (eHCVcp), mikä osoittaa sen potentiaalia diagnostisissa/immunisaatiosovelluksissa. Päätelmät: Käyttämällä geenien optimointistrategioita, käyttämällä viruspohjaisia vektoreita ja tukahduttamalla kasviperäisen geenin vaimentamisvaikutuksen, HCVcp:n tehokas ohimenevä ilmentyminen tupakassa, jolla on asianmukaiset antigeeniset ominaisuudet, voisi olla mahdollista.

**Tulos**

Hepatiitti C -viruksen ydinproteiinin tehostettu siirtyvä ilmentyminen Nicotiana tabacumissa, proteiini, jolla on potentiaalisia kliinisiä sovelluksia.

**Esimerkki 1.4491**

Taustaa: Hengitystieinfektiot ovat merkittävä sairaalahoidon syy alle 1-vuotiailla lapsilla, ja ne saattavat aiheuttaa vakavia oireita ennenaikaisille vauvoille. Tavoitteenamme oli analysoida hengitystieinfektioiden aiheuttamia sairaalahoitoja keskosilla, myöhäisillä ja termisillä lapsilla sekä tunnistaa riskitekijät sairaalahoitoon joutumiselle ennenaikaisilla ja termisillä lapsilla. Menetelmät: Prospektiivinen tutkimus lokakuun 2011 ja joulukuun 2012 välisenä aikana syntyneiden keski- ja myöhäisikäisten sekä terminaalikäisten lasten kohortissa. Hengitystieinfektioiden vuoksi ensimmäisen elinvuoden aikana tehtyjä sairaalahoitoja analysoitiin ja verrattiin keskosena (32-33), myöhään (34-36) ja keskosena syntyneiden lasten välillä. RT-PCR:llä havaittiin kuusitoista hengitystievirusta. Kliiniset tiedot kerättiin. Tulokset: 30 (20,9 %) 143:sta ennenaikaisesti syntyneestä lapsesta joutui hoitoon hengitystieinfektion vuoksi, kun taas 129 (6,9 %) 1858:sta samana ajanjaksona syntyneestä terminaalikäisestä lapsesta (p < 0,0001, OR: 3,6 CI 2,0-5,0). Sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla oli enemmän hyaliinikalvotautia (HMD) syntymähetkellä (p < 0,001, OR: 7,7 CI: 2,121-27,954) ja he tarvitsivat enemmän mekaanista hengityskonehoitoa (p < 0,001, OR: 5,7 CI: 1,813-18,396). Virus tunnistettiin 25/30:llä (83 %) ennenaikaisella vauvalla ja 110/129:llä (85 %) termisellä vauvalla. Yleisimmät virukset ennenaikaisilla vauvoilla olivat RSV (76 %) ja rinovirus (20 %). Kliiniset ja epidemiologiset ominaisuudet olivat määräaikaisilla ja ennenaikaisilla vauvoilla samanlaiset. Päätelmät: Ensimmäisen elinvuoden aikana tapahtuvan hengitysteiden hoitoonpääsyn riski on jopa 3,6-kertainen keskosilla ja myöhäisillä keskosilla. Sairaalahoitoa vaativien hengitystieepisodien kliiniset piirteet ovat samanlaiset keskosilla ja ennenaikaisilla lapsilla. Hyaliinikalvosairaus ja mekaaninen ventilaatio olivat myös hengitystieoireiden hoitoonpääsyn riskitekijöitä.

**Tulos**

Allergologia et immunopathologia Hengitystieinfektioiden aiheuttama sairaalahoitoon joutuminen keskosilla, myöhään ennenaikaisilla ja keskosilla imeväisillä ensimmäisen elinvuoden aikana.

**Esimerkki 1.4492**

Nykyään osakemarkkinoista on tulossa suosittu sijoitusympäristö sekä institutionaalisille että yksityisille sijoittajille. Nykyiset rahoitustietojärjestelmät tarjoavat uusinta tietoa. Niistä puuttuvat kuitenkin kehittyneet analyysivälineet. Tässä asiakirjassa ehdotetaan uutta arkkitehtuuria rahoitustietojärjestelmiä varten. Kehitetyn prototyypin nimi on MISMIS (Multi-level and Interactive Stock Market Investment System). Se on suunniteltu erityisesti sijoittajia varten, jotta he voivat rakentaa rahoitusmallejaan osakekurssien ja -indeksien ennustamiseksi. Rahoitusmallien suorituskykyä voidaan arvioida virtuaalisella kaupankäyntialustalla. MISMIS-järjestelmässä on muitakin ominaisuuksia, jotka on räätälöity rahoitustietojen käsittelyyn; näitä ovat synkronoitu aikakehys, aikasarjan ennustustekniikat, esikäsittely- ja muunnostoiminnot, monitasoinen mallintaminen ja interaktiivinen käyttöliittymä. Havainnollistamaan MISMIS-järjestelmän valmiuksia olemme arvioineet Hang Seng -indeksin (HSI) tulevaisuuden optioilla käytävän kaupan strategioita. Olemme havainneet, että historiallinen HSI, Dow Jones -indeksi, kiinteistöjen hintaindeksi, vähittäiskaupan myyntiluku, luottokorko ja kuluttajahintaindeksi Hongkongissa ovat olennaisia tekijöitä, jotka vaikuttavat HSI:n tulevaisuusoptioiden kaupankäynnin suorituskykyyn. Lisäksi kuuden finanssikonsultin syvähaastatteluista saatiin palautetta siitä, miten he kokivat MISMIS-prototyypin.

**Tulos**

MISMIS - kattava päätöksenteon tukijärjestelmä pörssisijoituksia varten Avainsanat: Osakemarkkinoiden älykäs kaupankäyntijärjestelmä Päätöksenteon tukijärjestelmä Aikasarja-analyysi Hang Seng -indeksi Monitasoinen järjestelmä

**Esimerkki 1.4493**

Jättimäinen tritonisiika (Charonia tritonis) on yksi harvoista luonnollisista saalistajista, jotka haittaavat monia Intian-Tyynenmeren riuttoja vahingoittavaa korallieläintä, täysikasvuista kruunutähteä (COTS). Charonia-lajeilla on suuret sylkirauhaset, joiden epäillään tuottavan joko myrkkyä ja/tai rikkihappoa, jotka voivat lamauttaa niiden saaliin ja neutraloida COTS:n myrkylliset ominaisuudet. Toistaiseksi on vain vähän tietoa siitä, millaisia myrkkyjä tritonit tuottavat. Tässä asiakirjassa kuvataan C. tritonis -lajin saalistuskäyttäytymistä. Sen jälkeen analysoitiin C. tritonis SG:tä, joka koostuu etulohkosta (AL) ja takalohkosta (PL), käyttämällä integroitua transkriptomiikan ja proteomiikan lähestymistapaa, jotta voitaisiin tunnistaa oletettuja toksiiniin ja ravintoon liittyviä proteiineja. De novo transkriptomitietokanta ja in silico -proteiinianalyysi ennustavat, että ~3800 proteiinilla on ominaisuuksia, jotka sopivat erittymiseen. Rauhaskohtainen proteomiikka-analyysi vahvisti lukuisten SG-AL- ja SG-PL-proteiinien esiintymisen, mukaan lukien ne, joilla on samankaltaisuutta kysteiinirikkaiden myrkkyproteiinien kanssa. Rikkihapon biosynteesin entsyymejä tunnistettiin, jotka ovat spesifisiä SG-PL:lle. Analyysimme C. tritonis SG:stä (AL ja PL) on antanut syvemmän käsityksen biomolekyylisestä työkalupakista, jota C. tritonis käyttää saalistuksessa ja ravinnonsaannissa. Jos generalistinen saalistaja kehittyy erikoistuneemmaksi ruokavalioksi, oletetaan, että siihen liittyy merkkien muutoksia, jotka mahdollistavat suuremman tehokkuuden tiettyjen saalislajien pyydystämisessä. Näihin kuuluvat todennäköisesti ravinnonhankintakäyttäytyminen ja hakustrategiat, joissa on hienosäädetyt kemosensoriset järjestelmät, ruoansulatukseen ja jätteiden poistoon liittyvät fysiologiset prosessit sekä muut saaliin pyydystämiseen liittyvät ominaisuudet 1 . Petoeläintaksonien keskuudessa erikoistuneen ruokavalion kehittyminen on todennäköisesti vahvasti yhteydessä saaliin taltuttamiseen käytettävien myrkkyjen kehittymiseen. Vaikka monien näiden ominaisuuksien evoluutiota voi olla vaikea jäljittää lajin osalta, joka on kehittänyt rajoitetun ruokavalion, myrkkyjen evoluutio voidaan päätellä myrkkyjä ja ruoansulatuskomponentteja koodaavien geenien ilmentymisen analyyseistä 2, 3 . Merieliöiden, jotka kuuluvat useisiin eri heimoihin bakteereista ja levistä selkärangattomiin ja selkärankaisiin, tiedetään tuottavan myrkkyjä, joiden kemiallinen monimuotoisuus on suuri ja joiden erilaistuminen johtuu todennäköisesti lajinmuodostuksesta ja ruokavaliosta 4-6 . Esimerkkeinä voidaan mainita sinirenkaisen mustekalan ja puskurikalan syljessä esiintyvien bakteerien tuottamat tetrodotoksiinit 7, 8 , nilviäisten tuottamat voimakkaat huokosia muodostavat toksiinit 9 , merisienissä esiintyvien bakteerien tuottama okadaiinihappo 10 ja piikkinahkaisten tuottamat saponiinit (steroidiset ja triterpenoidiset) 11 . Myrkyillä ja erityisesti tietyillä toksiineilla on useita tehtäviä, jotka ulottuvat ravinnonhankinnasta puolustukseen ja lajinsisäisiin konflikteihin 12 . Vaikka saalistavia merikotiloita on monia lajeja, myrkkyjen toksiineja koskevat tutkimukset ovat rajoittuneet Conoidea-superheimoon kuuluviin lajeihin 13 . Nämä myrkylliset merikartiotietanat syntetisoivat huomattavan paljon erilaisia farmakologisesti aktiivisia pieniä peptidejä (konotoksiineja), jotka mahdollistavat saaliin pyydystämisen, itsepuolustuksen ja lajinsisäisen kilpailun 14-16 . Konotoksiinien teho ja selektiiviset profiilit vaihtelevat lajikohtaisesti, ja niiden kohteisiin voivat kuulua jännite- ja ligandi-ohjattujen ionikanavien eri alatyypit, G-proteiinikytkentäiset reseptorit ja välittäjäaineiden kuljettajat 17 . Tonnoidea-superheimon gastropodit ovat tehokkaita saalistajia, ja niiden uskotaan pyydystävän saalista myrkyttämällä 18 . Tonnoidea-suvun sisällä useat Cassidae-suvun etanoiden lajit ovat piikkinahkaisten saalistajiksi erikoistuneita. Cassidae-heimon etanoiden suurten pari- ja yksilohkoisten sylkirauhasten (SG) tiedetään olevan myrkyllisiä, ja ne ruiskuttavat saaliiseensa vahvaa happoa tai myrkyllistä sylkeä halvauttaakseen sen ennen syömistä [19] [20] [21] . Esimerkiksi Cassidae-heimon kypäräkoteloetanat erittävät hapanta sylkeä pehmentääkseen suosimansa saaliin, merisiilin, ruumiinseinämää 22, 23 , Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 6000 |

**Tulos**

Multiomiikka-analyysi jättiläis-triitoni-etanan sylkirauhasesta, joka on piikkitähden saalistaja OPEN

**Esimerkki 1.4494**

Koronavirukset (CoV) tarttuvat ihmisiin ja moniin eläinlajeihin, ja niihin liittyy hengitystie-, suolisto-, maksa- ja keskushermostosairauksia. CoV:n genomin suuri koko ja joidenkin CoV:n replikaasigeenisekvenssien epävakaus sen lisääntyessä bakteereissa ovat vakavia esteitä sellaisten käänteisgeneettisten järjestelmien kehittämiselle, jotka ovat samanlaisia kuin pienempien positiivisen aistimuksen omaavien RNA-virusten kohdalla käytetyt järjestelmät. Näiden rajoitusten voittamiseksi on viimeisten kolmentoista vuoden aikana luotu useita vaihtoehtoja perinteisemmille plasmidipohjaisille menetelmille. Tässä raportissa tarkastelemme lyhyesti erilaisia CoV-viruksia varten kehitettyjä käänteisgeneettisiä järjestelmiä ja keskustelemme niistä kiinnittäen erityistä huomiota SARS-CoV:hen (SARS-CoV), joka on vakava akuutti hengitystieoireyhtymä.

**Tulos**

CORONAVIRUKSEN KÄÄNTEISGENEETTISET JÄRJESTELMÄT: INFEKTIIVISET KLOONIT JA REPLIKONIT

**Esimerkki 1.4495**

Nairobi sheep disease virus (NSDV), joka kuuluu Nairovirus-sukuun, aiheuttaa lampaille ja vuohille verenvuotoa aiheuttavan gastroenteriitin, johon kuolleisuus on jopa 90 prosenttia; virusta esiintyy Itä- ja Keski-Afrikassa sekä Intiassa, jossa virusta kutsutaan Ganjam-virukseksi. NSDV on läheistä sukua ihmisen taudinaiheuttajalle Krimin ja Kongon verenvuotokuumeen virukselle, joka aiheuttaa myös verenvuototautia. Muiden nairovirusten tapaan NSDV:n replikaatio tapahtuu sytoplasmassa ja uudet viruspartikkelit nuppuvat Golgin laitteeseen; viruksen replikaation vaikutusta solukompartimentteihin ei kuitenkaan ole tutkittu laajasti. Olemme havainneet, että NSDV-infektio ei vaikuttanut endoplasmisen retikulumin (ER), ER-Golgin väliosaston ja Golgin kokonaisrakenteeseen. Havaitsimme kuitenkin, että NSDV-infektio johti proteiinidisulfidi-isomeraasin (PDI), endoplasmisen retikulumin (ER) luumenissa esiintyvän ja proteiinien taittumista avustavan oksidoreduktaasin, häviämiseen ER:stä. Jatkotutkimukset osoittivat, että NSDV-infektoituneissa soluissa on runsaasti PDI:tä niiden pinnalla, ja PDI:tä erittyy myös infektoituneiden solujen elatusaineeseen. Toisen PDI-perheeseen kuuluvan chaperonin, ERp57:n, havaittiin kärsivän vastaavasta vaikutuksesta. Infektoituneiden solujen analyysi ja yksittäisten virusglykoproteiinien ilmentyminen osoittivat, että NSDV PreGn -glykoproteiini osallistuu näiden liukoisten ER-oksidoreduktaasien uudelleenjakautumiseen. On ehdotettu, että solunulkoinen PDI voi aktivoida integriinejä ja kudostekijää, jotka osallistuvat pro-inflammatorisiin reaktioihin ja disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulaatioon, jotka molemmat ilmenevät monissa virusperäisissä verenvuotokuumeissa. Se, että NSDV-infektoituneista soluista erittyy tehostetusti PDI:tä, voi olla tärkeä havainto, kun halutaan ymmärtää verenvuotoa aiheuttavien nairovirusten patogeenisuuden taustalla olevia mekanismeja. Viittaus: Lasecka L, Baron MD (2014) Nairovirus Nairobi Sheep Disease Virus/Ganjam Virus Induces the Translocation of Protein Disulphide Isomerase-Like Oxidoreductases from the Endoplasmic Reticulum to the Cell Surface and the Extracellular Space. PLoS ONE 9(4): e94656.

**Tulos**

Nairovirus Nairobi Sheep Disease Virus/Ganjam Virus indusoi proteiinidisulfidi-isomeraasin kaltaisten oksidoreduktaasien siirtymistä endoplasmisesta retikulumista solun pinnalle ja solunulkoiseen tilaan.

**Esimerkki 1.4496**

Hendra- ja Nipah-virukset ovat samankaltaisia kehittyviä paramyxoviruksia, jotka tarttuvat eläimiin ja ihmisiin ja aiheuttavat tauteja. Tauti ilmenee yleistyneenä vaskuliittina, joka vaikuttaa useisiin elimiin, mutta on vakavimmillaan hengityselimissä ja keskushermostossa. Viimeisimpiin NiV-epidemioihin liittyvä korkea kuolleisuus ja ihmisestä toiseen tapahtuva tarttuminen sekä HeV:n viimeaikainen uusi esiintyminen korostavat tehokkaiden hoitojen tärkeyttä ja tarpeellisuutta näitä uusia taudinaiheuttajia vastaan. Viime vuosina henipavirustutkimus on paljastanut, että patogeneesi on ymmärretty entistä paremmin, ja sen seurauksena on syntynyt käyttökelpoisia lähestymistapoja rokotteisiin ja terapeuttisiin lääkkeisiin. Kaikki strategiat kohdistuvat viruksen replikaation varhaisiin vaiheisiin, kuten reseptorien sitoutumiseen ja kalvofuusioon. Eläinmalleja on kehitetty, ja jotkin niistä saattavat osoittautua arvokkaammiksi kuin toiset terapeuttisten aineiden ja hoitomuotojen tehokkuuden arvioinnissa. Isännän suojaavan immuniteetin ja lääkeaineiden farmakokinetiikan arviointi on ratkaisevan tärkeää terapeuttisten yhdisteiden kehittämisessä.

**Tulos**

Henipaviruslääkkeiden kohdennetut strategiat

**Esimerkki 1.4497**

Kaikki tapaukset vahvistettiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä tai rintakehän tietokonetomografialla (CT). Eloonjääneitä seurattiin 4. maaliskuuta 2020 asti. Kliiniset tiedot, mukaan lukien demografiset ominaisuudet, esittely, perussairaus, altistumishistoria, laboratoriotutkimukset, radiologia ja ennuste, kirjattiin ja analysoitiin SPSS 19.0 -ohjelmistolla. Tulokset Tässä tutkimuksessa oli 197 aikuista potilasta, joilla oli COVID-19. Tilastollinen analyysi osoitti, että keski-ikä oli 55,94 vuotta, ja naispotilaita oli 99 (50,3 %). nämä potilaat asuivat pääasiassa kaupungeissa, joiden altistumishistoria oli 2 viikkoa, kun taas 7 hoitohenkilökuntaa sai tartunnan. Kuume (77,6 %), yskä (43,6 %) ja heikkous (14,7 %) olivat yleisimmät oireet. Leukosyytit olivat pääosin normaalit tai vähentyneet 185 potilaalla (92,9 %), sekä lymfosyytit että eosinofiilit olivat alle normaalin rajan, ja niiden osuus oli 56,9 % ja 50,3 %. Sitä vastoin laktaattidehydrogenaasit olivat koholla 65 potilaalla. C-reaktiivinen proteiini (72,4 %) oli suurimmalla osalla potilaista koholla. RT-PCR:n herkkyys oli 63,5 %. Rintakehän tietokonetomografia osoitti, että molemminpuoliset laikukkaat varjostumat (69,0 %) olivat yleisin kuvantamisilmiö. 169 (85,8 %) potilasta toipui ja siirrettiin tarkkailuun nimettyyn sairaalaan, ja loput (14,2 %) muuttuivat pahimmiksi ja kuolivat akuuttiin hengitysvajaukseen. Johtopäätös COVID-19-infektiosta, jolla on erittäin tarttuva, on tullut hengenvaarallinen kansanterveydellinen ongelma, RT-PCR:n herkkyys oli rajallinen. Rintakehän tietokonetomografiaa suositeltiin epäillyille potilaille. Lisäksi lymfosytopeniaa ja eosinofiilien vähenemistä ilman leukosyyttien lisääntymistä voidaan pitää hyödyllisenä todisteena diagnoosia varten.

**Tulos**

Yichangissa, Hubein osavaltiossa 197 aikuisen COVID-19-potilaan kliiniset ominaisuudet ja hoitotulokset.

**Esimerkki 1.4498**

medRxiv preprint Tulkinta Parametrit, jotka onnistuvat toistamaan havaittujen tapausten määrän, osoittavat, että sekä R 0 että viruksen esiintyvyys saatetaan aliarvioida. Tämä on sopusoinnussa uusimpien tutkimusten kanssa, jotka koskevat dokumentoimattomia COVID-19-tapauksia. Näin ollen todellinen kuolleisuus on oletettavasti arvioitua alhaisempi. Pandemian ominaispiirteiden vahvistaminen mallin ja seulontatestien tarkentamisella on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan kehittää tehokas strategia maailmanlaajuista epidemiologista kriisiä varten. 1 Balcan D, Gonçalves B, Hu H, Ramasco JJ, Colizza V, Vespignani A. Tartuntatautien alueellisen leviämisen mallintaminen: GLobal Epidemic and Mobility computational model. J Comput Sci 2010; 1 : 132-45. 2 Van den Broeck W, Gioannini C, Gonçalves B, Quaggiotto M, Colizza V, Vespignani A. GLEaMviz-laskentatyökalu, julkisesti saatavilla oleva ohjelmisto realististen epidemioiden leviämisskenaarioiden tutkimiseen globaalissa mittakaavassa. BMC Infect Dis 2011; 11 : 37. 3 Tizzoni M, Bajardi P, Poletto C, et al. Real-time numerical forecast of global epidemic spreading: case study of 2009 A/H1N1pdm. BMC Med 2012;

**Tulos**

Yksittäisestä isännästä maailmanlaajuiseen leviämiseen. COVID-19-pandemian maailmanlaajuiseen liikkuvuuteen perustuva mallinnus merkitsee nykyisiä arvioita korkeampia tartunta- ja alhaisempia havaitsemisnopeuksia.

**Esimerkki 1.4499**

SARS-koronaviruksen (SARS \_ NP) nukleokapsidiproteiinin tärkeimmät biokemialliset ja termodynaamiset ominaisuudet karakterisoitiin käyttämällä ei-denaturoitua geelielektroforeesia, kokoa ekskluusiokromatografiaa ja pintaplasmoniresonanssitekniikkaa (SPR). Tulokset osoittivat, että SARS \_ NP esiintyi in vitro oligomeerina, todennäköisemmin dimeerinä, joka oli sen toiminnallinen perusyksikkö. Tämän proteiinin konformaatiovakaus on suurimmillaan lähellä pH-arvoa 9,0, ja näyttää siltä, että sen oligomeerin dissosiaatio ja proteiinin taittuminen tapahtuvat samanaikaisesti. SARS \_ NP:n lämpöindusoitu taittuminen oli täysin palautumatonta. Sekä lämpö- että kemiallisen denaturoinnin aiheuttamat denaturointianalyysit osoittivat, että oligomeerinen SARS \_ NP taittuu ja taittuu uudelleen kahden tilan mallin avulla, ja SARS \_ NP:n varauksellisten ryhmien väliset sähköstaattiset vuorovaikutukset vaikuttivat merkittävästi sen konformaatiovakauteen. D Lyhenteet: SARS \_ CoV, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus; SARS \_ NP, SARS:n nukleokapsidiproteiini; SPR, pintaplasmoniresonanssi; GuHCl, guanidiinihydrokloridi; CD, sirkulaarinen dikroismi; T m ja C m, lämpö- ja kemiallisten denaturointien siirtymäkeskipisteet; IPTG, isopropyyli-h-d-tiogalaskktopyranosidi; N ja U, natiivitilat ja unfoldatut tilat.

**Tulos**

SARS:n nukleokapsidiproteiinin biokemiallinen ja termodynaaminen in vitro -luonnehdinta

**Esimerkki 1.4500**

Yksilön eliniän ennustaminen keski-iässä arvioitujen ominaisuuksien perusteella on haastava tavoite ikääntymistutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa käytimme koneoppimisalgoritmeja rakentaaksemme malleja, jotka ennustavat elinikää geneettisesti heterogeenisten hiirten kannassa. 22 algoritmin elinajan ennustustarkkuutta arvioitiin ristiinvalidointimenetelmällä, jossa mallit koulutettiin ja testattiin erillisillä aineistojen osajoukoilla. Käyttämällä ennen kahden vuoden ikää arvioituja kehon painon ja T-solujen osajoukon mittoja yhdistelmää osoitamme, että elinajan kvartiili, johon yksittäinen hiiri kuuluu, voidaan ennustaa 35,3 prosentin tarkkuudella (60,10 %). Tämä tulos tarjoaa uuden vertailukohteen elinajan ennustemallien kehittämiselle, mutta parannuksia voidaan odottaa uusien ennustemuuttujien tunnistamisen ja laskennallisten lähestymistapojen kehittämisen avulla. Tämänsuuntainen tuleva työ voi tarjota välineitä ikääntymistutkimukseen ja valottaa fenotyyppisten ominaisuuksien ja pitkäikäisyyden välisiä yhteyksiä.

**Tulos**

Kuinka kauan hiireni elää? Koneoppimismenetelmät hiiren eliniän ennustamiseen