**Esimerkki 1.5078**

sekä satunnaisia tapauksia teollisuusmaissa. HEV:n elinkaarta tunnetaan edelleen huonosti, ja tehokkaiden soluviljelyjärjestelmien ja eläinmallien puute ovat tärkeimmät rajoitukset viruksen replikaatiokierron yksityiskohtaiselle tutkimukselle. Tässä tutkimme tyhjentävästi kaikki mahdolliset HEV:n viruksen sisäiset proteiini-proteiini-interaktiot (PPI) systemaattisilla hiiva-kaksoishybridi- (Y2H) ja LuMPIS-seulonnoilla, mikä tarjoaa perustan näiden proteiinien toiminnan tutkimiselle viruksen replikaatiosyklissä. Keskeiset PPI:t korreloivat jo julkaistun HEV:n 3D-rakenteen kanssa. Lisäksi raportoimme 20 uutta PPI:tä, mukaan lukien RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) homodimerisaatio, papaiinin kaltaisen proteaasin itseinteraktio ja ORF3:n vuorovaikutukset papaiinin kaltaisen proteaasin ja oletettujen replikaasikomponenttien kanssa: RdRp, metylaasi ja helikaasi. Lisäksi määritimme ORF3:n ja viruksen helikaasin, papaiinin kaltaisen proteaasin ja metylaasin välisten vuorovaikutusten dissosiaatiovakion (K d ), mikä viittaa ORF3:n säätelevään tehtävään replikaasikompleksin muodostumisen organisoinnissa. Nämä vuorovaikutukset voivat olla uusia kohteita viruslääkkeille. Hepatiitti E -virus (HEV) on E-hepatiitin taudin aiheuttaja, joka on maailmanlaajuisesti merkittävä akuutin virushepatiitin muoto. Eri maantieteellisillä alueilla tunnetaan neljä eri genotyyppiä 1 : genotyyppi 1 (Aasia), genotyyppi 2 (Afrikka ja Meksiko), genotyyppi 3 (Eurooppa ja Pohjois-Amerikka) ja genotyyppi 4 (Aasia). Genotyypin 1 ja 2 infektioiden maailmanlaajuinen taakka on huomattava, ja infektioiden määräksi arvioidaan 20 miljoonaa vuodessa, mikä johtaa 70 000 kuolemaan ja 3 000 kuolleena syntyneeseen 2 . Hepatiitti E -virus on yksijuosteinen plus RNA-virus, joka kuuluu Hepeviridae-heimoon. Noin 7 200 nukleotidia koodaa kolmea avointa lukukehystä (kuva 1 ). ORF1 on ei-rakenteellinen, toiminnallinen polyproteiini, jolla on useita määriteltyjä tehtäviä 3,4 . Ensimmäinen toiminnallinen alue koodaa metyylitransferaasia (Met), jota tarvitaan HEV:n RNA:n 5′-pään kattamiseen. Seuraavaksi ORF1 sisältää niin kutsutun Y-domeenin, joka on huomattavan samankaltainen rubella-viruksen ja Beet necrotic yellow vein -viruksen sekvenssien kanssa, mutta jonka funktio viruskontekstissa on edelleen tuntematon. Edelleen alavirtaan ORF1 sisältää papaiinin kaltaisen kysteiiniproteaasin (Plp) domeenin. Proteaasidomeenin toimivuus on usein kyseenalaistettu, mutta äskettäin on vahvistettu, että Plp-proteaasi prosessoi ORF1-polyproteiinia ja ORF2-kapsidiproteiinia 5 . Seuraavaksi oletetun proteaasidomeenin ja sitä seuraavan niin sanotun X-domeenin (X) välissä on hypervariaabelia (V) proliinirikasta aluetta. Proliinirikkaalla domeenilla on oletettu olevan tärkeä rooli viruksen replikaation hienosäädössä proteiini-proteiini-interaktioiden (PPI) kautta 6 . Edellä mainittu X-domeeni tunnetaan myös makro-domeenina tai ADP-Riboosia sitovana domeenina, ja se on yhdistetty yksinomaan viruksen proteaasidomeeniin muissa viruksissa. 3′-päässä ORF1 koodaa hyvin karakterisoitua helikaasia.

**Tulos**

Hepatiitti E -viruksen intraviraalinen interaktomi

**Esimerkki 1.5079**

Lajien välillä leviävät taudinaiheuttajat aiheuttavat merkittävän taakan ihmisten ja eläinten terveydelle. Tässä kuvataan patogeenien leviämisen edellyttämiä eläinreservoaarien ominaisuuksia. Kokosimme ja analysoimme tietokannan, joka sisälsi 330 tautijärjestelmää, joissa taudinaiheuttaja leviää yhden tai useamman lajin säiliöstä. Kolme neljäsosaa säiliöistä sisälsi luonnonvaraisia eläimiä, ja 84 prosenttia nisäkkäitä. Lisäksi 65 prosenttia taudinaiheuttajista oli riippuvaisia siitä, että niiden pysyvyys riippuu pikemminkin säiliöisäntien yhteisöstä kuin yhdestä lajista. Nisäkkäistä yleisimmin tunnistetut reservoari-isännät olivat jyrsijöitä, niveljalkaisia ja lihansyöjiä. Reservooseiksi tunnistettujen nisäkäslajien jakautuminen järjestysten välillä ei poikennut sattuman perusteella odotetusta. Tautijärjestelmissä, joissa taudinaiheuttajat ovat ensisijaisen tärkeitä ja joissa on epidemiapotentiaalia, linnut, kädelliset ja lepakot olivat yliedustettuina. Analysoimme myös nisäkkäiden reservoari-isäntien elämänhistoriaominaisuuksia ja vertasimme niitä nisäkkäisiin kokonaisuutena. Reservoirilajeilla oli nopeampia elämänhistorian ominaisuuksia kuin nisäkkäillä yleensä, ja niillä oli piirteitä, jotka liittyivät pikemminkin suurempaan lisääntymistulokseen kuin pitkäaikaiseen selviytymiseen. Näin ollen havaitsimme, että leviävien patogeenien reservoaarit ovat monessa suhteessa todellakin erityisiä. Kuvatut mallit tarjoavat hyödyllisen resurssin uusien tartuntatautien tutkimiseen ja hallintaan.

**Tulos**

Ovatko tautivarastot erityisiä? Taksonomiset ja elämänhistorialliset ominaisuudet

**Esimerkki 1.5080**

Taustaa. Saudi-Arabia isännöi vuosittain Hajj-joukkokokoontumista. Tarkoituksenamme oli määrittää Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) nenäkuljetusprosentti vuoden 2013 Hajjin suorittaneiden pyhiinvaeltajien keskuudessa ja kuvata Saudi-Arabian terveysministeriön rokotussuositusten noudattamista. Menetelmä. Nenänielunäytteet kerättiin 5235 aikuiselta pyhiinvaeltajalta 22 maasta, ja ne seulottiin MERS-CoV:n varalta käyttämällä käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota. Osallistujien iästä, sukupuolesta, alkuperämaasta, sairauksista ja rokotushistoriasta saatiin tietoja. Tulokset. Seulotun väestön keski-ikä oli 51,8 vuotta (vaihteluväli 18-93 vuotta), ja miesten ja naisten suhde oli 1,17:1. MERS-CoV:tä ei havaittu yhdessäkään tutkitussa näytteessä (3210 ennen Hajj-tapahtumaa ja 2025 Hajj-tapahtuman jälkeisessä seulonnassa). Rokotusasiakirjojen mukaan kaikki osallistujat olivat saaneet meningokokkirokotuksen, ja suurin osa riskimaista tulevista oli rokotettu keltakuumetta ja poliota vastaan. Vain 22 % pyhiinvaeltajista (17,5 % ≥65-vuotiaista ja 36,3 % diabeetikoista) oli saanut influenssarokotuksen, ja 4,4 % oli saanut pneumokokkirokotuksen. Päätelmät. Hajj-pyhiinvaeltajien keskuudessa ei ollut näyttöä MERS-CoV:n nenäkuljetuksesta. Vaikka pakollisten rokotusten käyttöaste oli korkea, pneumokokki- ja influenssarokotusten käyttöaste oli alhainen, myös riskiryhmissä.

**Tulos**

Terveysministeriö, Jeddah, 4 Saudi Aramco Medical Services Organization, Dhahran, Saudi-Arabian kuningaskunta; 5 Indianan yliopiston lääketieteellinen tiedekunta, Indianapolis; 6 Tartuntatautien erityisyksikkö.

**Esimerkki 1.5081**

Catopsilia pomona -nukleopolyhedroviruksen (CapoNPV) genomin sekvenssi määritettiin Rochen 454-sekvensointijärjestelmällä. Genomi koostui 128 058 bp:stä, ja sen G+C-pitoisuus oli 40 prosenttia. Genomista 92 prosenttia kattoi 130 hypoteettista avointa lukukehystä (ORF), jotka mahdollisesti koodaavat yli 50 aminohapon proteiineja. Kaikkien hypoteettisten ORF:ien joukosta tunnistettiin 37 bakuloviruksen ydingeeniä, 23 lepidoptera-bakuloviruksen konservoitua geeniä ja 10 geeniä, jotka ovat konservoituneet ryhmän I alfabakuloviruksissa. Lisäksi genomiin sisältyi alueita, joilla oli 8 tyypillistä bakulovirusten homologista toistosekvenssiä (hrs). Fylogeneettinen analyysi osoitti, että CapoNPV kuului ryhmän I alfabakulovirusten kladin "a" erilliseen haaraan. Geenipariteettikuvausanalyysi ja ORF:ien yleinen samankaltaisuus osoittivat, että CapoNPV on läheisempää sukua ryhmän I alfabakuloviruksille kuin muille bakuloviruksille. Mielenkiintoista on, että CapoNPV:stä puuttuvat fibroblastikasvutekijää (fgf) ja ac30:aa koodaavat geenit, jotka ovat konservoituneita useimmissa lepidopteran ja ryhmän I baculoviruksissa. CapoNPV:n F:n kaltaisen proteiinin sekvenssianalyysi osoitti, että joitakin aminohappoja oli lisätty proteiinin fuusiopeptidialueelle ja pre-transmembraanialueelle. Kaikki nämä ainutlaatuiset piirteet viittaavat siihen, että CapoNPV kuuluu uuteen bakuloviruslajiin. 4 / 12 Kuva 4. CapoNPV:n hrs:n sekvenssikohdistus. Musta tausta osoittaa yli 80 %:n identiteettiä vertailtujen alueiden välillä, tummanharmaa ja vaaleanharmaa yli 50 %:n ja 30 %:n identiteettiä. Palindromit on merkitty kohdistusten alapuolelle. \* CapoNPV:n hypoteettiset ainutlaatuiset geenit (capo31, capo35, capo78 ja capo106) eivät ole mukana.

**Tulos**

Catopsilia pomona -nukleopolyhedroviruksen genomin sekvensointi ja analyysi: Alphabaculovirus I-ryhmän erillinen laji.

**Esimerkki 1.5082**

Taustaa: Multiplex-polymeraasiketjureaktio (mPCR) mahdollistaa virusten talteenoton hengitysteistä potilailta, joilla on yhteisperäinen keuhkokuume (CAP), vaikka niiden kliininen vaikutus on edelleen epävarma. Menetelmät: Otimme retrospektiivisesti mukaan ne peräkkäiset aikuispotilaat, joille oli tehty mPCR-tutkimus 72 tunnin kuluessa siitä, kun heidät oli otettu yhdelle tehohoitoyksikölle (ICU), sekä ne potilaat, joilla oli lopullinen CAP-diagnoosi. Neljä etiologista ryhmää ryhmiteltiin: bakteeri, virus, sekamuotoinen (virus-bakteeri) ja ei etiologiaa. Komplisoitunutta kulkua (sairaalakuolema tai mekaaninen hengityskone > 7 päivää) kuvaavana yhdistelmäkriteerinä käytettiin yhdistettyä kriteeriä. Alaryhmäanalyysissä verrattiin bakteeriperäistä ja virus- ja bakteeriperäistä CAP:aa sairastavia potilaita, joiden bakteeripatogeenit olivat samat. : 174 potilaasta (132 miestä [76 %], ikä 63 [53-75] vuotta, SAPSII 38 [27;55], PSI-pisteiden mediaani 106 [78;130]) bakteeri-, virus-, seka- ja muu etiologia keräsivät 46 (26 %), 53 (31 %), 45 (26 %) ja 30 (17 %) potilasta. Virusinfektoituneilla potilailla oli korkea kreatiinikinaasipitoisuus seerumissa, alhainen verihiutaleiden määrä ja suuntaus useammin alveolaarisiin ja interstitiaalisiin infiltraatteihin. Komplisoitunut kulku oli yleisempää sekaryhmässä (31/45, 69 %) verrattuna bakteeri- (18/46, 39 %), virus- (15/53, 28 %) ja ei-etiologiseen ryhmään (12/30, 40 %) (p < 0,01). Monimuuttuja-analyysissä sekainfektio (virus-bakteeri) oli itsenäisesti yhteydessä komplisoituneeseen kulkuun (viite: bakteeripneumonia; OR, 3,58; CI 95 %, 1,16-11; p = 0,03). Bakteeripotilaiden alaryhmäanalyysi vahvisti nämä tulokset. Päätelmät: Virus-bakteeri -koinfektio aikuisten vaikean CAP:n aikana liittyy heikentyneeseen esitykseen ja monimutkaiseen kulkuun.

**Tulos**

Virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektio vaikuttaa vaikean yhteisperäisen keuhkokuumeen esiintymiseen ja muuttaa sen ennustetta.

**Esimerkki 1.5083**

Namibian gepardipopulaatio on maailman suurin vapaana elävä populaatio, ja se on keskeinen populaatio lajin terveydentilaa koskevan tutkimuksen kannalta. Käytimme serologisia menetelmiä ja kvantitatiivista reaaliaikaista PCR:ää testataksemme vapaana ja vankeudessa eläviä namibialaisia gepardeja kissan leukemiaviruksen (FeLV) esiintymisen varalta. Kyseessä on gammaretrovirus, joka voi olla erittäin aggressiivinen populaatioissa, joiden geneettinen monimuotoisuus on vähäistä, kuten gepardien tapauksessa. Arvioimme myös vasta-aineiden esiintymistä muita gammaretroviruksia vastaan ja vasteita kotikissoille kehitetylle FeLV-rokotteelle. Jopa 19 prosentilla vapaana elävistä gepardeista, 27 prosentilla vankeudessa elävistä rokottamattomista gepardeista ja 86 prosentilla vankeudessa rokotetuista gepardeista oli positiivinen FeLV-vasta-ainetesti. FeLV-vasta-ainepositiiviset vapaana elävät gepardit testattiin positiivisiksi myös Rauscherin hiirileukemiaviruksen vasta-aineiden osalta. FeLV:tä ei kuitenkaan voitu havaita kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä eikä käänteistä transkriptaasiaktiivisuutta voitu havaita tuotevahvistetulla käänteisen transkriptaasin määrityksellä gepardien plasmassa tai perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmien supernatanteissa. Gammaretrovirusten vasta-aineiden esiintyminen kliinisesti terveissä näytteissä voi johtua joko matalapatogeenisen retroviruksen aiheuttamasta infektiosta tai endogeenisten retrovirussekvenssien ilmentymisestä. Voimakkaat humoraaliset immuunivasteet FeLV-rokotukseen osoittavat, että gepardit voivat reagoida rokotteeseen ja että rokottaminen FeLV-infektiota vastaan voi olla hyödyllistä, jos FeLV-infektiosta tulee joskus uhka, kuten on nähty Iberian ilveksellä ja Floridan panttereilla.

**Tulos**

Gammaretrovirukselle spesifiset vasta-aineet vapaana ja vankeudessa elävillä Namibian gepardeilla.

**Esimerkki 1.5084**

Taustaa: Eimeria spp. -tartuntojen aiheuttama kokkidioosi karitsoilla aiheuttaa lisääntynyttä kuolleisuutta ja huomattavia tuotantotappioita, ja antikokkidioosit ovat tärkeitä tartunnan torjunnassa. Siipikarjassa ja sioissa on raportoitu resistenssiä antikokkiidien suhteen, ja äskettäin kuvasimme toltratsuriilin heikentyneen tehon lampaiden Eimeria spp. -tartunnassa joillakin norjalaisilla lammastiloilla käyttämällä äskettäin kehitettyä ulosteen ookystien määrän vähentämistestiä (FOCRT). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli käyttää kontrolloitua tehokkuustutkimusta toltratsuriilin tehon arvioimiseksi resistentiksi epäiltyä kenttäisolaattia vastaan. Menetelmät: Kaksikymmentä 17-22 päivän ikäistä karitsaa, jotka oli kasvatettu suojattuina kokkidioosille altistumiselta, infektoitiin kenttäisolaatilla, joka sisälsi 100 000 Eimeria spp:n ookystaa. Tämä isolaatti saatiin tilalta, jonka aiemmin laskettu lääkkeen teho oli 56 prosenttia (95 prosentin luottamusväli: -433,9-96,6 prosenttia). Päivänä 7 tartunnan jälkeen 10 karitsalle annettiin suun kautta 20 mg/kg toltratsuriilia (Baycox Sheep vet., Bayer Animal Health), kun taas loput 10 karitsaa (kontrollit) saivat fysiologista suolaliuosta. Kliiniset tutkimukset suoritettiin ja painonnousu kirjattiin. Päivittäiset ulostenäytteet pisteytettiin ripulin osalta asteikolla 1-5, ja ookystien erittyminen määritettiin muunnetulla McMasterin tekniikalla. Ookystat tunnistettiin morfologisesti lajin tasolle. Karitsat lopetettiin 17-24 päivän kuluttua tartunnasta, ja niille tehtiin ruumiinavaus. Tulokset: Testattu Eimeria-isolaatti oli resistentti toltratsuriilille, ja resistenssiä esiintyi sekä patogeenisissä että ei-patogeenisissä lajeissa. Lisäksi näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja ulostepistemäärässä, kasvussa, bruttopatologiassa tai histologisissa muutoksissa. Patogeeninen E. ovinoidalis oli hallitseva laji, eikä E. ovinoidaliksen yksilöllisessä esiintyvyydessä hoidon jälkeen havaittu merkittävää eroa hoidettujen (66,9 %) ja kontrollikaritsojen (61,9 %) välillä. Muita tunnistettuja lajeja olivat E. crandallis/weybridgensis, E. parva, E. marsica, E. faurei, E. pallida, E. ahsata ja E. bakuensis. Päätelmät: Tämä tutkimus vahvistaa lampaiden Eimeria spp.:n toltratsuriiliresistenssin; lisäksi tiedot tukevat FOCRT:n käyttöä asianmukaisena välineenä antikokkidien tehon kenttäarvioinnissa. Koska antikokkidiaalisia hoitovaihtoehtoja on rajoitetusti, näillä tuloksilla voi olla merkittäviä vaikutuksia lammastaloudelle erityisesti Pohjois-Euroopassa.

**Tulos**

Kontrolloitu tehokkuustutkimus, jossa vahvistetaan toltratsuriiliresistenssi lampaiden Eimeria spp:n kenttäisolaatissa.

**Esimerkki 1.5085**

Tutkiaksemme tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) virulenssiin liittyviä kriittisiä geenejä vertasimme virulentin YN-kannan ja sen heikennetyn aYN-kannan genomisekvenssejä. Mutaatioiden kasautumista S-geeniin ja liitännäisgeeniin 5a havaittiin, mikä viittaa mahdolliseen rooliin viruksen patogeenisuuden menettämisessä. Kaksi rekombinantti-IBV:tä (rIBV), joissa S-geeni tai 5a korvattiin aYN:n vastaavilla alueilla, pelastettiin tämän spekulaation todentamiseksi. Alkioiden kuolleisuusaika/ -nopeus osoitti, että rYN-S-aYN:llä ja rYN-5a-aYN:llä oli heikentynyt fenotyyppi in ovo. Replikaatiomääritys in ovo ja in vitro osoitti, että rIBV:t olivat samanlaisia replikaatiomalleja kuin villityyppiset rIBV:t. Molemmat rIBV:t osoittivat vähentynyttä kuolleisuutta, kudosvaurioita ja kudosvirustittereitä kanassa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että S-geeni ja 5a:n lisägeeni ovat vastuussa virulentin IBV:n heikentämisestä. Viruksen heikentämisestä vastaavien geenien tuntemus helpottaa tulevien rokotteiden kehittämistä IBV:tä vastaan.

**Tulos**

S-geeni ja 5a:n lisägeeni ovat vastuussa virulentin tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronaviruksen heikentämisestä.

**Esimerkki 1.5086**

Tässä luvussa osoitetaan kudostyyppisen plasminogeeniaktivaattorin (t-PA), urokinaasityyppisen plasminogeeniaktivaattorin (u-PA) ja plasminogeeniaktivaattori-1:n (PAI-1) esiintyminen nenän limakalvolla. On ehdotettu, että limakalvosoluissa syntetisoituva t-PA erittyy nopeasti ja muuttaa allergisessa nuhassa esiintyvää vetistä nenäeritystä ja että u-PA:n aktiivisuus voi auttaa suurten nenäeritysmäärien kulkua vähentämällä sen viskositeettia. Lisäksi selvitämme fibrinolyyttisten komponenttien ja allergian patologian välistä suhdetta erityisesti nenäallergian ja nenän kudosmuutosten kehittymisen aikana. Villityyppiset (WT) hiiret voivat kehittää nenäallergian ovalbumiinin (OVA) herkistymisen vuoksi, mutta PAI-1-puutteelliset hiiret (PAI-T^") eivät voi. Spesifisten immunoglobuliinien IgGl ja IgE tuotanto seerumissa ja interleukiinien IL-4 ja IL-5 tuotanto pernasoluviljelmien supernatantissa lisääntyivät merkittävästi WT-OVA-hiirillä. PAI-l"^" -hiirillä nämä reaktiot puuttuivat, ja spesifinen IgG2a seerumissa ja interferoni-y pernasoluviljelyssä lisääntyivät merkittävästi. Histopatologisesti WT-OVA-hiirillä esiintyi merkittävää kalvosolujen hyperplasiaa ja eosinofiilien infiltraatiota nenän limakalvolla, mutta PAI-l"^" -hiirillä näitä ei esiintynyt. Nämä tulokset osoittavat, että WT-OVA-hiirten immuunivaste voidaan luokitella hallitsevaksi Th2-vasteeksi, joka edistäisi kollageenin kertymistä. Sitä vastoin PAI-l"^" -hiirten Th2-vaste oli alasreguloitunut ja immuunivaste siirtyi Th2-dominantista reaktiosta Thl-dominanttiin reaktioon. Nämä havainnot viittaavat siihen, että PAI-1:llä on tärkeä rooli trombolyysin lisäksi myös immuunivasteessa.

**Tulos**

Fibrinolyysin rooli nenänielussa TAKAYUKI SEJIMA JA YOICHI SAKATA^

**Esimerkki 1.5087**

Taustaa: Kawasakin tauti (KD) on yksi yleisimmistä sairauksista Koreassa. KD:n kliinisten piirteiden ja laboratoriolöydösten muutoksia arvioitiin 10 vuoden aikana. Menetelmät: Tarkastelimme KD-potilaiden sairauskertomuksia ja vertasimme kahden KD-potilasryhmän kliinisiä ja laboratorio-ominaisuuksia: vuosina 2000-2004 otetut potilaat (ryhmä A, 284 tapausta) ja vuosina 2010-2014 otetut potilaat (ryhmä B, 331 tapausta). Tulokset: KD-potilaita oli yhteensä 615 (keski-ikä: 29,7 kuukautta; miesten ja naisten suhde = 1,6:1), mukaan lukien 228 epätäydellistä KD-potilasta. Epätäydellisillä KD-potilailla oli lievemmät arvot joissakin laboratorioindekseissä. Kuumeen kesto ennen sairaalaan tuloa ja kokonaiskuumeen kesto oli pidempi ryhmässä A kuin ryhmässä B. Epätäydellisen KD:n osuus oli suurempi ryhmässä B, mutta sepelvaltimoleesioiden (CAL) esiintyvyys oli pienempi. Laboratorioindeksien osalta C-reaktiivisen proteiinin ja seurantatutkimuksen verihiutaleiden arvot olivat alhaisemmat ja hemoglobiini- ja albumiiniarvot korkeammat ryhmässä B. Samat kliiniset ja laboratoriolöydökset vahvistettiin KD:n alaryhmissä; niissä, joiden kuumeen kesto oli sama, 5 tai 6 päivää ja jotka olivat samanikäisiä, niissä, joilla oli täydellinen KD, ja niissä, joilla oli epätäydellinen KD kahtena eri ajanjaksona. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että KD:n kliiniset piirteet ovat ajan myötä yleensä lievempiä ja ilmenevät siten, että epätäydellisen KD:n esiintyvyys on suurempi, CAL:ien esiintyvyys pienempi ja laboratoriolöydökset lievempiä viimeaikaisilla korealaisilla KD-potilailla verrattuna heidän aiempiin kollegoihinsa.

**Tulos**

Kawasakin taudin kliinisten ja laboratorio-ominaisuuksien muutokset ajan myötä Daejeonissa, Koreassa.

**Esimerkki 1.5088**

FilmArray Respiratory Panel (RP) (Idaho Technology, Inc., Salt Lake City, UT, USA) suorituskykyä arvioitiin takautuvasti vastasyntyneiltä kerätyistä hengitystietutkimusnäytteistä kahdessa neonatologian viiteyksikössä. FilmArray RP -määrityksen avulla 121/152 (79,6 %) näytettä oli positiivisia vähintään yhden hengitystieviruksen suhteen, kun taas 31/152 (20,4 %) oli negatiivisia. FilmArray RP:n tulokset olivat yhteneväiset 68/72 (94,4 %) hengitystietulehdusnäytteessä, jotka testattiin laboratoriossa kehitetyillä reaaliaikaisilla PCR-määrityksillä, kun taas 4/72 (5,6 %) näytteessä FilmArray RP:n määritys osoitti ylimääräisen viruksen (2 ihmisen rinovirusta/enterovirusta ja 2 bocavirusta). Lisäksi FilmArray RP:n tulokset 70:ssä 80:stä (87,5 %) testatusta hengitystietutkimusnäytteestä olivat yhteneväiset Seegene Seeplex RV15® -määrityksen (Seegene, Inc., Soul, Etelä-Korea) kanssa, kun taas 10/80:ssa (12,5 %) tulokset eivät olleet yhteneväiset. FilmArray RP:n etuja ovat hengitystievirusten nopea havaitseminen (1 tunti), yhdellä määrityksellä havaittavien taudinaiheuttajien suuri määrä ja lyhennetty työaika.

**Tulos**

FilmArray®-hengityspaneelin suorituskyky vastasyntyneiden hoitoyksiköistä otetuissa hengitysnäytteissä

**Esimerkki 1.5089**

Rakenne- ja funktionaalisen genomiikan vaatimukset, jotka koskevat suuria määriä liukoisia, oikein taitettuja proteiineja heterologisissa isännissä, ovat saaneet apua proteiinien tuotannon ja puhdistuksen kehittymisestä. Escherichia coli, joka on suosituin isäntä rekombinanttiproteiinien ilmentämisessä, asettaa monia haasteita, jotka on voitettava, jotta heterologisia proteiineja voidaan ilmentää liikaa. Näihin haasteisiin kuuluvat kohdeproteiinien proteolyyttinen hajoaminen, proteiinien vääränlainen taittuminen, huono liukoisuus ja hyvien puhdistusmenetelmien välttämättömyys. Geenifuusiotekniikoilla on pystytty parantamaan heterologista ilmentymistä voittamalla monet näistä haasteista. Tässä katsauksessa käsitellään geenifuusioiden kykyä parantaa ekspressiota, liukoisuutta, puhdistusta ja vähentää proteolyyttistä hajoamista. Myös suurinta haittaa, proteiinifuusion pilkkomista, käsitellään. Keskitytään äskettäin kuvattuun SUMO-fuusiojärjestelmään ja niihin parannuksiin, joita tämä tekniikka on tuonut perinteisiin geenifuusiojärjestelmiin verrattuna. 

**Tulos**

SUMO-fuusioteknologia diYcult-to-express proteiineja varten

**Esimerkki 1.5090**

Tyypin I interferonit (IFN:t) ovat välttämättömiä virustautien poistumisessa, mutta ei ole tehty selvää eroa viruksen ja solun suoran vuorovaikutuksen ja sekundaarisen IFN-tuotannon säätelemien geenien välillä. Tässä tutkimuksessa selvitimme erilaista geenien säätelyä freteissä IFN-α2b:n ihonalaisen annon yhteydessä ja SARS-CoV-infektion aikana. In vivo -kokeet osoittivat, että IFN-α2b aiheuttaa STAT1-fosforylaatiota ja runsaslukuisten IFN-vastausgeenien (IRG), kemokiinireseptoreiden ja muiden fagosytoosiin ja leukosyyttien transendoteeliseen migraatioon osallistuvien geenien ylössäätelyä. SARS-CoV:n aiheuttaman infektion aikana ei ainoastaan erilaiset IRG:t säännelty ylöspäin, vaan myös huomattavasti laajempi valikoima geenejä, jotka osallistuvat solujen migraatioon ja tulehdukseen. Tämä työ mahdollisti useiden SARS-CoV:n aikana esiintyvien molekulaaristen allekirjoitusten erittelyn, jotka ovat osa voimakasta IFN:n antiviraalista vastetta. Nämä allekirjoitukset voivat olla hyödyllisiä merkkiaineita, joiden avulla voidaan arvioida IFN-vasteen tilaa virusinfektion aikana ja eri virusten erityispiirteitä.

**Tulos**

Varhaiset geeniekspressiotapahtumat freteissä SARS-koronaviruksen aiheuttaman infektion ja suoran interferoni-alfa2b-stimulaation seurauksena.

**Esimerkki 1.5091**

Animal Health Ireland on laatinut selkeät ohjeet naudan virusripulin (BVD) torjumiseksi irlantilaisissa nautakarjoissa. Näitä suuntaviivoja laadittaessa kävi selväksi, että tarvitaan puitteet alueelliselle ja/tai kansalliselle BVD:n torjunnalle, jotta BVD:n torjuntaa voitaisiin lisätä tiloilla ja vähentää taudin yleistä esiintyvyyttä. Tässä asiakirjassa arvioitiin BVD:n taloudellisia vaikutuksia, taudin epidemiologisia näkökohtia ja sen torjuntaa, BVD:n torjuntamalleja sekä BVD:n torjuntaohjelmista saatuja kansainvälisiä kokemuksia. Tekninen tietämys ja koeteknologia BVD:n hävittämiseksi on olemassa. Monet maat ovatkin onnistuneet taudin torjunnassa, ja muut maat ovat aloittamassa taudin torjuntaa. PI-karjan tunnistaminen ja nopea hävittäminen on kaikkien torjuntaohjelmien perusta. Tällaisten eläinten kauppaa on rajoitettava. Tiineet ja mahdollisesti tiineet PI-sikiöt muodostavat merkittävän uhan. Kansainvälinen kokemus osoittaa, että järjestelmälliset, hyvin koordinoidut ohjelmat ovat menestyksekkäimpiä, kun taas vapaaehtoiset ohjelmat voivat aluksi edetä hyvin, mutta lopulta epäonnistua. Viljelijäyhteisön on hyväksyttävä kaikki ehdotetut ohjelmat, ja ilman sen tukea epäonnistuminen on todennäköistä. Jotta viljelijät voisivat sitoutua ohjelmaan ja luoda kysyntää BVD:n torjunnalle, heille on ensin tiedotettava asiasta. On todennäköistä, että taloudellisten menetysten pysäyttäminen ja tuottavuuden parantaminen ovat ensisijainen motivaattori tilakohtaisella tasolla.

**Tulos**

BVD:n hävittämistä koskevia näkökohtia Irlannin karjankasvatusalalla

**Esimerkki 1.5092**

Taustaa: Viimeisten kolmen vuoden aikana 96 epäiltyä siipikarjatilaa Kiinan eri maakunnista diagnosoitiin lintujen tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta (IB) koskevan tutkimuksen yhteydessä. Lopulta 221 IBV-kantaa vahvistettiin kääpiöalkio-testillä ja RT-PCR-määrityksellä. Viruksen talteenottokokeissa 187 isolaattia aiheutti lintujen kuoleman tai nefriitin, mikä vastasi kliinisiä tietoja. Tulokset: Rokotetuilla tiloilla Kiinassa äskettäin esiintyneiden nefropatogeenisen IB-viruksen kenttäisolaattien epidemiologisen analyysin perusteella rokottamiseen käytettiin YL6-kantaa, jota arvioitiin vasta-ainetitterillä ja haastetesteillä. Immuunisuojaustesti osoitti, että viimeaikaisiin kenttäkantoihin perustuvan rokotteen käytännön soveltaminen voisi helpottaa merkittävästi nefropatogeenisen IB:n hallintaa. Päätelmät: Tutkimuksemme tarkoituksena oli laatia ohjeet nefropatogeenisen IBV:n aiheuttaman taudin torjumiseksi Kiinassa.

**Tulos**

Nefropatogeenisen lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen epidemiologia ja immunoproteksiini Etelä-Kiinassa.

**Esimerkki 1.5093**

Vuosien 1977-1978 influenssaepidemia ei todennäköisesti ollut luonnollinen tapahtuma, sillä viruksen geneettinen sekvenssi oli lähes identtinen vuosikymmeniä vanhojen kantojen sekvenssien kanssa. Vaikka on olemassa useita hypoteeseja, jotka voisivat selittää epidemian alkuperän, mahdollisuus, että vuoden 1977 epidemia johtui laboratorioonnettomuudesta, on viime aikoina saanut suosiota keskusteluissa, jotka käydään influenssavirustutkimuksen bioturvallisuusriskeistä (GOF), perusteluna sille, miksi tällaista tutkimusta ei pitäisi tehdä. GOF-tutkimuksen rahoittamista on nyt lykätty Yhdysvalloissa, kunnes hyödyt ja riskit, mukaan lukien onnettomuuden mahdollisuus, on analysoitu. Ottaen huomioon tämän historiallisen epidemian merkityksen meneillään oleville poliittisille keskusteluille tarkastelemme uudelleen todisteita siitä, että vuoden 1977 epidemia ei ollut luonnollinen, ja tarkastelemme kolmea mahdollista alkuperää: laboratorioonnettomuus, elävän rokotteen kokeilu tai tarkoituksellinen levittäminen biologisena aseena. Käytettävissä olevan todistusaineiston perusteella vuoden 1977 kanta oli todellakin liian läheisessä yhteydessä vuosikymmeniä vanhoihin kantoihin ollakseen todennäköisesti luonnollinen tapahtuma. Vaikka taudinpurkauksen alkuperää ei voida lopullisesti määritellä ilman lisätodisteita, laboratorioonnettomuushypoteesille on hyvin uskottavia vaihtoehtoja, mikä vähentää vuoden 1977 kokemuksen merkitystä nykyisessä GOF-keskustelussa. Viittaus Rozo M, Gronvall GK. 2015. Vuoden 1977 H1N1-kanta ja gain-offunction-keskustelu. mBio 6(4):e01013-15.

**Tulos**

Vuoden 1977 H1N1-kanta ja Gain-of-Function-keskustelu

**Esimerkki 1.5094**

Taustaa: Se, että lisensoituja monoklonaalisia vasta-aineita (mAb) on vähän tartuntatautien alalla, poikkeaa suuresti siitä, että näitä terapeuttisia aineita on helposti saatavilla muihin sairauksiin. Tavoitteet: Tässä katsauksessa pyritään arvioimaan monoklonaalisiin vasta-aineisiin perustuvien interventioiden potentiaalia tartuntatautien hoidossa. Lähteet: Kirjallisuuskatsaus tehtiin Medline-tietokannan kautta, ja sitä täydennettiin julkaistuilla virallisilla asiakirjoilla, jotka koskivat lisensoituja infektiolääkkeinä käytettäviä mAb:itä. Lisäksi käynnissä olevia tutkimuksia tunnistettiin kliinisten tutkimusten rekisteröintialustasta ClinicalTrials.gov tehdyllä haulla. Sisältö: Määritimme ne muutamat infektiot, joiden hoitoon mAb:t on lisätty terapeuttiseen aseistukseen, ja korostimme niiden potentiaalia helposti saatavilla olevana suojautumisvälineenä biologisia uhkia ja äskettäin ilmaantuneita ja uudelleen ilmaantuvia tartunnanaiheuttajia vastaan. Tarkastelemme mAbien historiallista taustaa ja pääpiirteitä, väitämme niiden mahdollisesti laajempaa sovellettavuutta ja mainitsemme esimerkkejä meneillään olevasta terapeuttisesta kehityksestä. Lisäksi hahmotellaan tekijöitä, jotka estävät mAbien onnistuneen käyttöönoton laajemmassa mittakaavassa, ja esitetään ajatuksia siitä, miten joitakin näistä rajoituksista voitaisiin mahdollisesti poistaa. Vaikutukset: mAb:t voivat olla tärkeitä välineitä sellaisten infektioiden hoidossa tai ennaltaehkäisyssä, joiden esiintyvyys on riittävän yleinen, jotta kysyntä olisi perusteltua ja joiden hoitoon nykyisiä vaihtoehtoja ei pidetä täysin riittävinä. Tulevissa aloitteissa on puututtava kehittämisprosessissa ilmeneviin kohtuuttomiin kustannuksiin. Vaihtoehtoisten menetelmien laajamittaisemman käytön toteutettavuutta on syytä tutkia edelleen. Jotta sääntelyn onnistuminen olisi mahdollisimman todennäköistä, on suositeltavaa käydä varhaisessa vaiheessa vuoropuhelua toimivaltaisten viranomaisten kanssa. E. Pelfrene, Clin Microbiol Infect 2019;25:60.

**Tulos**

Monoklonaaliset vasta-aineet infektiolääkkeinä: lupaava tulevaisuus?

**Esimerkki 1.5095**

Taustaa. Bakteeri- ja virusperäisen alempien hengitysteiden infektion erottaminen toisistaan on edelleen haastavaa. Transkriptioprofilointi on lupaava väline LRTI:n diagnosoinnin parantamiseksi. Menetelmät. Teimme kokoveren transkriptioanalyysin 118 potilaalle (mediaani-ikä [interkvartiiliväli], 61 [50-76] vuotta), jotka olivat sairaalahoidossa LRTI:n vuoksi, ja 40 iältään vastaavalle terveelle kontrolliryhmälle (mediaani-ikä, 60 [46-70] vuotta). Sovelsimme luokkavertailuja, modulaarista analyysia ja luokkien ennustamisalgoritmeja bakteeri- ja virusperäisen LRTI:n diagnostisten biosignatuurien tunnistamiseksi ja validoimiseksi. Tulokset. Potilaat luokiteltiin bakteeri- (n = 22), virus- (n = 71) tai bakteeri-virus- LRTI:hen (n = 25) kattavien mikrobiologisten testien perusteella. Verrattuna terveisiin kontrolleihin tilastollisissa ryhmävertailuissa (P < .01; monitestikorjaukset) tunnistettiin 3376 eri tavoin ilmentyvää geeniä potilailla, joilla oli bakteeriperäinen LRTI, 2391 potilailla, joilla oli virusperäinen LRTI, ja 2628 potilailla, joilla oli bakteeri-virusperäinen LRTI. Potilailla, joilla oli bakteeriperäinen LRTI, ilmeni merkittävää tulehdus- ja neutrofiiligeenien yliekspressiota (bakteeri > bakteeri-virus > virus), ja potilailla, joilla oli virusperäinen LRTI, ilmeni merkitsevästi enemmän interferonigeenien yliekspressiota (virus > bakteeri-virus > bakteeri). K-nearest neighbors -algoritmi tunnisti 10 luokittelugeeniä, jotka erottivat bakteeri- ja virusperäisen LRTI:n toisistaan 95 prosentin herkkyydellä (95 prosentin luottamusväli 77 %-100 %) ja 92 prosentin spesifisyydellä (77 %-98 %), kun prokalsitoniinin herkkyys oli 38 % (18 %-62 %) ja spesifisyys 91 % (76 %-98 %). Päätelmät. Transkriptionaalinen profilointi on hyödyllinen väline LRTI:n diagnosoinnissa.

**Tulos**

Transkriptioprofiilin paremmuus verrattuna prokalsitoniiniin bakteeri- ja virusperäisten alempien hengitystieinfektioiden erottamisessa sairaalahoidossa olevilla aikuisilla.

**Esimerkki 1.5096**

Bioaerosoleille altistuminen voi johtaa moniin terveyshaittoihin ja jopa kuolemaan, jos kyseessä ovat erittäin tarttuvat aineet. Ilmeisesti bioaerosolien nopealle havaitsemiselle on suuri tarve, minkä vuoksi ilmanäytteenotto on usein ensimmäinen kriittinen vaihe. Nykyisin saatavilla olevat näytteenottimet edellyttävät kuitenkin usein joko ulkoista virtaa ja/tai niiden näytteenottovirtausnopeus on alhainen, joten ne eivät ole käytännöllinen ratkaisu, kun reagointiaika on tärkeä asia. Tässä tutkimuksessa olemme suunnitelleet ja arvioineet uuden kannettavan suuren tilavuuden bioaerosolinäytteenottimen nimeltä HighBioTrap optimoimalla sen toimintaparametrit. Näytteenottimen virtausnopeus oli 1200 l/min ja imuprosessin nopeus noin 10,2 m/s (S/W = 1,5, T/ W = 1), ja näytteenottimen paino oli noin 1,9 kg. HighBioTrap-näytteenottimen suorituskykyä testattiin sekä valvotuissa laboratorio- että luonnonympäristöissä (ulko- ja sisäympäristöissä yliopistorakennuksessa) yhdessä vertailunäytteenottimen - BioStage-iskulaitteen - kanssa käyttäen erikokoisia aerosolisoituja polystyreenistä (PS) valmistettuja yhtenäisiä mikropalloja, aerosolisoituja bakteereja ja myös ympäröivän ilman hiukkasia. Sekä HighBioTrap- että BioStage-impaktorilla luonnollisissa ympäristöissä kerättyjen viljeltävien bakteeriaerosolihiukkasten mikrobiyhteisörakenteet analysoitiin geenisekvenssimenetelmällä. PS-hiukkasilla saadut kokeelliset tulokset osoittivat, että HighBioTrapin rajakoko on ~2 µm. Laajasti käytetyn iskulaitteen suunnitteluyhtälön ei todettu soveltuvan HighBioTrapin suorituskyvyn ennustamiseen sen suuren Reynoldsin luvun vuoksi. Kun näytteenotossa käytettiin aerosolisoituneita yksittäisiä Pseudomonas fluorescens -bakteerihiukkasia ja Bacillus subtilis -bakteerihiukkasia, HighBioTrapin fyysinen keräystehokkuus oli 10 % ja 20 %. Huolimatta suuremman virtausnopeuden aiheuttamista suuremmista kuivumisvaikutuksista HighBioTrapin osoitettiin saavan suuremman mikrobien monimuotoisuuden kuin BioStage-impaktorin sekä ulko- että sisäympäristöissä samalla näytteenottoajalla (p < 0,01). Tietomme osoittivat myös, että suurin osa kuivumisvaikutuksista on saattanut tapahtua 3-5 minuutin näytteenoton aikana ja että noin 10 m/s:n impaktionopeus saattaa olla lähes optimaalinen impaktionopeus useimpien ympäristön bakteeriaerosolien keräämiseksi siten, että bakteerien viljeltävyys säilyy mahdollisimman hyvin. Tämä työ edistää osaltaan mikrobien näytteenottorasitusta (imeytymisnopeus ja näytteenottoaika) koskevaa tietämystä ja samalla kehitetään kannettavaa suuren tilavuuden näytteenottolaitetta. HighBioTrap-näytteenottolaite voisi olla erittäin tehokas mikrobien aerosolien laadullisessa havaitsemisessa ja analysoinnissa, kuten mikrobien aerosolien monimuotoisuuden tutkimisessa tietyssä ympäristössä tai kun patogeenien määrä on alhainen ja havaitsemisajalla on suuri merkitys.

**Tulos**

Suuren virtauksen kannettava biologinen aerosolilukko (HighBioTrap) mikrobien nopeaa havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.5097**

Alfavirukset, Togaviridae-heimon positiivisen sensorisen, yksisäikeisen RNA-viruksen jäsenet, ovat maailmanlaajuisesti yhä suurempi kansanterveydellinen huolenaihe, kun hyttysten vektorit leviävät uusille maantieteellisille alueille. Alfavirussuvun jäsenet aiheuttavat yleensä kliinisen taudin, jolle on ominaista ihottuma, niveltulehdus ja niveltulehdus (chikungunya-virus, Ross River -virus ja Semliki Forest -virus) tai enkefalomyeliitti (itäisen hevosen enkefaliittivirus, läntisen hevosen enkefaliittivirus ja venezuelalaisen hevosen enkefaliittivirus), vaikka joillakin potilailla, jotka toipuvat akuutista alkutaipaleesta, voi kehittyä pitkäaikaisia seurannaisreaktioita riippumatta siitä, mikä virus on tarttunut. Tutkimukset, joissa tutkitaan taudin luonnollista kulkua ihmisillä ja kokeellista tartuntaa soluviljelmissä ja eläinmalleissa, osoittavat, että isännän genetiikalla on suuri merkitys tartunta-alttiuteen ja kliinisen taudin vakavuuteen. Genomin laajuiset geneettiset seulonnat, mukaan luettuina toimintakadon seulonnat, mikrosarjatutkimukset, RNA-sekvensointi ja kandidaattigeenitutkimukset, ovat selventäneet entisestään isännän perimän merkitystä virusinfektioon reagoimisessa, ja erityisesti immuunivasteen on todettu vaikuttavan merkittävästi lopputulokseen. Tässä katsauksessa kuvataan nykytietämystä mekanismeista, joilla isännän geneettiset tekijät vaikuttavat alfaviruksen patogeneesiin, ja käsitellään uusia tekniikoita, jotka ovat valmiita lisäämään ymmärrystämme viruksen ja isännän genetiikan monimutkaisesta vuorovaikutuksesta tautialttiuteen ja kliiniseen lopputulokseen.

**Tulos**

Alfaviruksen patogeneesin geneettinen hallinta

**Esimerkki 1.5098**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) on krooninen demyelinoiva sairaus, joka vaikuttaa keskushermostoon (CNS) pääasiassa nuorilla aikuisilla. Vaikka sen etiologiaa ei vielä tunneta, nykyiset todisteet viittaavat siihen, että kudosvaurioita välittävät autoimmuuni-T-solut. MS-taudin koe-eläinmallin, kokeellisen allergisen enkefalomyeliitin (EAE), tutkiminen on osoittanut, että myeliinin perusproteiinille (MBP) tai proteolipidiproteiinille (PLP) tyypilliset T-solut välittävät keskushermoston myeliinin tuhoutumista. Viime vuosina EAE:tä koskevat tyylikkäät tutkimukset ovat osoittaneet, että enkefalitogeeniset T-solut tunnistavat MBP:n tai PLP:n lyhyitä peptidejä MHC/HLA-luokan II-molekyylien yhteydessä, ilmentävät rajoitetun määrän T-solureseptorimolekyylejä (TCR) ja erittävät interferoni-~ ja tuumorinekroositekijä-c@3:a. Vaurion kehittymisen patogeneettisten vaiheiden ymmärtäminen molekyylitasolla on johtanut erittäin spesifisiin, kuhunkin yksittäiseen molekyyliin kohdistuviin EAE:ta koskeviin immunoterapioihin. Monet tutkijat ovat toivoneet, että EAE:n immunologisia tapahtumia muistuttavia immunologisia tapahtumia voidaan löytää MS-potilailta ja että EAE:hen tehoavia spesifisiä immunoterapioita voitaisiin soveltaa myös MS-tautiin. Toistaiseksi näyttöä ainutlaatuisesta immunologisesta poikkeavuudesta MS-taudissa ei kuitenkaan ole saatu. Vaikka MBP- ja PLP-spesifisiä T-soluja, joilla on samanlaiset ominaisuudet kuin eläimillä enkefaliteettia aiheuttavilla soluilla, voidaan eristää potilailta, ne eivät ole spesifisiä MS-taudille, vaan niitä esiintyy yhtä usein myös kontrolleissa. Lisäksi spesifisyyden ja TCR-käytön vaihtelu on herättänyt kysymyksiä näiden solujen merkityksestä potilailla. Myeliiniantigeeneihin kohdistuvien T-soluvasteiden merkitys MS-taudissa voidaan todeta vasta sitten, kun on osoitettu, millaisia vaikutuksia on niiden aktiivisuuden kumoamisella trimolekyylikompleksiin (TMC) kohdistuvilla spesifisillä hoidoilla. Tämän vuoksi huomiota on alettu kiinnittää MS-taudin vaurion biologian muuttamiseen sen sijaan, että kohdistettaisiin TMC:n tasolla tapahtuvaan alkuunpanevaan tapahtumaan, ja tämän lähestymistavan onnistumisesta kertoo interferoni-/3:n vaikutus MS-taudin vaurion kehittymiseen. Interferoni-/3:n äskettäinen hyväksyntä relapsoivan ja remissiivisen MS-taudin hoitoon on herättänyt suurta kiinnostusta MS-taudin immunoterapioiden uusien strategioiden tutkimiseen. Kirjeenvaihto osoitteeseen: H. McFarland 2 R. Martin, H. McFarland Tässä lyhyessä katsauksessa esitellään peruskäsitteitä sekä nykyisiä ehdokkaita tällaisiksi uusiksi immunoterapioiksi.

**Tulos**

Springer Seminars in Immunopathology Experimental immunotherapies for multiple sclerosis (Kokeelliset immunoterapiat multippeliskleroosin hoitoon)

**Esimerkki 1.5099**

Tavoite Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia HBoV1:n ja sen samanaikaisen tartunnan yleisiä ominaisuuksia. Menetelmät HBoV1-DNA:n (HBoV1) ja muiden virusten osoittamiseen käytettiin PCR:ää. Monimuuttujaista logistista regressiomallia käytettiin sukulaisvirusten samanaikaisen havaitsemisen mahdollisuuden tutkimiseen. Positiivisuusasteet Nanjingissa olivat 9,38 % (74/789) ja Lanzhoussa 11,62 % (161/1386) (P>0,05). HBoV1-positiivinen ryhmä oli nuorempi kuin negatiivinen ryhmä (P<0,05). Kausittaisia eroja havaittiin, ja tartuntoja esiintyi enemmän joulukuussa ja heinäkuussa. HBoV1-positiivisilla lapsilla [72,34 % (169/235)] oli samanaikainen infektio muiden hengitystievirusten kanssa. Monitekijäinen analyysi ei osoittanut korrelaatioita HBoV1:n ja kliinisen luokituksen, alueen, sukupuolen, iän tai avohoidon tai sairaalahoidon välillä. HBoV1-infektioiden ja ADV:n (OR=1,53, 95 % CI 1,03-2,28), RSV:n (OR=0,71, 95 % CI 0,52-0,98) ja IFVA:n (OR=1,77, 95 % CI 1,00-3,13) välillä havaittiin korrelaatioita. Päätelmät HBoV1:n esiintyminen nenänielun aspiraateissa ei korreloinut alueen tai sukupuolen kanssa, vaikka HBoV1:n esiintyvyys oli suurempi nuoremmilla lapsilla. HBoV1:n ja muiden muuttujien välillä ei ollut korrelaatioita, lukuun ottamatta vuodenaikaa ja ADV-, RSV- tai IFVA-infektioita.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli Ihmisen bocaviruksen havaitseminen akuutteja hengitystieinfektioita sairastavilla lapsilla Lanzhoussa ja Nanjingissa, Kiinassa\*.

**Esimerkki 1.5100**

Myeloidisolut edustavat erilaisia synnynnäisiä leukosyyttejä, jotka ovat ratkaisevassa asemassa, kun immuunivaste viruksia vastaan onnistuu. Nämä solut ovat vastuussa patogeeniin liittyvien molekyylimallien havaitsemisesta ja käynnistävät siten signaalikaskadin, joka johtaa sytokiinien, kuten interferonien, tuotantoon infektioiden lieventämiseksi. Tämän katsauksen tavoitteena on esitellä viimeaikaiset edistysaskeleet tietämyksessämme neutrofiilien ja tulehdusta aiheuttavien monosyyttien rooleista isännän vasteen käynnistämisessä ja koordinoinnissa virusinfektioita vastaan. Keskitytään myelooisten solujen kehitykseen, liikenteeseen ja viruksenvastaisiin mekanismeihin. Vaikka myelooiset solut tunnetaan tulehdusta edistävinä soluina, yhä useampi kirjallisuus osoittaa, että myelooisilla soluilla voi olla myös kriittisiä sääteleviä tai immunosuppressiivisia tehtäviä, erityisesti virusten hävittämisen jälkeen. Lisäksi myeloidisolujen kyky kontrolloida muita synnynnäisiä ja adaptiivisia leukosyyttejä virusinfektioiden aikana asettaa nämä solut keskeisiksi, mutta aliarvostetuiksi patogeenisen tulehduksen välittäjiksi, jotka voivat joskus laukaista sytokiinimyrskyjä. Tässä esitettyjen tietojen pitäisi auttaa tutkijoita integroimaan myelooisten solujen biologiaa uusien ja tehokkaampien viruksiin kohdistuvien hoitojen suunnitteluun.

**Tulos**

virukset Myeloidisolut virusinfektioiden ja tulehduksen aikana

**Esimerkki 1.5101**

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 ubikvitiinin 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 antiviraaliset vaikutukset

**Esimerkki 1.5102**

Vuoden 2019 koronavirustauti on kasvanut pandemiaksi lyhyessä ajassa. Tutkiaksemme tartuntadynamiikkaa ja määrittääksemme sen jälkeen valvontamenetelmät otimme Wuhanin epidemian tutkimustapaukseksi. Valitettavasti olemassa olevat mallit perustuvat parhaan tietämyksemme mukaan yleiseen oletukseen, että kokonaisväestö noudattaa homogeenista alueellista jakaumaa, mikä ei pidä paikkaansa sekä yhteisössä että sairaalassa esiintyvän esiintyvyyden osalta kontaktinopeuden erojen vuoksi. Tämän ongelman ratkaisemiseksi ehdotamme uutta epidemiamallia nimeltä SEIR-HC, joka on uusi epidemiamalli, jossa on kaksi erilaista sosiaalista piiriä. Käyttämällä mallia yhdessä yksinomaisen optimointialgoritmin kanssa COVID-19-epidemian leviämisprosessi Wuhanin kaupungissa toistetaan ja sitten arvioidaan leviämisominaisuudet ja tuntemattomat tiedot. Lisäksi arvioidaan Wuhanissa toteutettuja valvontatoimenpiteitä ja keskustellaan COVID-19:n valvontamenetelmästä, jotta voidaan antaa ohjeita epidemian leviämisen rajoittamiseksi.

**Tulos**

COVID-19:n lähetysdynamiikka ja valvontamenetelmät: mallinnustutkimus.

**Esimerkki 1.5103**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on kissojen yleisin tappava tartuntatauti. FIP:n patogeneesin ymmärtäminen on kuitenkin vielä puutteellista. ORF 3c/ORF 7b -geenien mutaatioilla ehdotetaan olevan merkitystä kuolemaan johtavan FIPV-biotyypin esiintymisessä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin 282 kudosnäytettä 28:sta FIP:hen menehtyneestä kissasta. Yhden kissan sisällä eri elinten virussekvenssit olivat samankaltaisia tai identtisiä, kun taas eri kissojen sekvenssejä vertailtaessa havaittiin suurempia eroja. Yhdellätoista kissalla oli deletioita 3c-geenissä, mikä johti typistettyihin aminohapposekvensseihin. Vain yhdellä kissalla 7b-geenissä oli deletioita. Kolmessa FIP-kissassa voitiin havaita myös koronavirusisolaatteja, joissa oli sekä ehjät 3c-geenit että täyspitkät 7b-geenit. Näin ollen 3c-sekvenssin deletoituminen tai stop-kodonit näyttävät olevan yleinen mutta ei pakottava piirre FIPV:ssä.

**Tulos**

Kissan koronaviruksen 3c- ja 7b-geenien mutaatiot spontaanisti sairastuneilla FIP-kissoilla.

**Esimerkki 1.5104**

Viruksen solureseptorit ja infektio voidaan estää ilmentämällä viruksen reseptoria sitovaa proteiinia. Näin ollen virussolureseptori on houkutteleva kohde viruksenvastaisille strategioille, ja virussolureseptorin tunnistaminen on kriittisen tärkeää virustautien paremman ymmärtämisen ja hallinnan kannalta. Lintujen sarkooma-/leukoosivirusta (ASLV, mukaan lukien kymmenen A-J-alaryhmää) on tutkittu intensiivisesti viruksen sisäänpääsyn ja antiretroviraalisten lähestymistapojen mallijärjestelmänä, ja ASLV:n parissa tehtyjen tutkimusten perusteella on saatu aikaan monia virstanpylväitä. Tässä käytimme DF1-solulinjan ilmentämää viruksen reseptoria sitovaa proteiinia kanan Annexin A2:n (chANXA2) tehokkaaseen tunnistamiseen uudeksi reseptoriksi retrovirus ALV-J:lle (lintuleukoosiviruksen alaryhmä J). Tietomme osoittavat, että chANXA2:n vasta-aineet tai siRNA estivät merkittävästi ALV-J-infektiota ja -replikaatiota, ja chANXA2:n yliekspressio mahdollisti ALV-J:n pääsyn sen ei-sallittuihin soluihin. Tuloksemme eivät ole ainoastaan tunnistaneet chANXA2:ta uudeksi biomarkkeriksi anti-ALV-J:lle, vaan osoittivat myös, että solulinjat, joissa ilmentyy viruksen reseptoria sitova proteiini, voisivat olla tehokkaita välineitä toiminnallisten reseptorien eristämiseen uusien viruksenvastaisten kohteiden tunnistamiseksi.

**Tulos**

Uusien virusreseptoreiden tunnistaminen virusreseptoria sitovaa proteiinia ilmentävän solulinjan avulla.

**Esimerkki 1.5105**

Keuhkoputkien C-fi bereillä ja mekaanisesti herkkien, happoherkkien myelinoituneiden tuntohermojen osajoukolla on keskeinen rooli yskän säätelyssä. Nämä emättimen tuntohermot päättyvät pääasiassa kurkunpäähän, henkitorveen, kariinaan ja suuriin keuhkoputkiin. Muut keuhkoputkien tuntohermot, muita sisäelimiä hermottavat tuntohermot sekä rintakehän seinämää, palleaa ja vatsan lihaksistoa hermottavat somatosensoriset hermot säätelevät yskän kuviointia ja yskänherkkyyttä. Kuvataan hengitysteiden emättimen tuntohermojen alatyyppien ja yskimistä säätelevien ekstrapulmonaalisten tuntohermojen reagointikykyä ja morfologiaa. Aivorungon ja ylempien aivojen ohjausjärjestelmät, jotka käsittelevät tätä aistitietoa, ovat monimutkaisia, mutta nykyinen ymmärryksemme niistä on huomattava ja lisääntyy. Näiden hermojärjestelmien merkitys kliinisille ilmiöille, kuten yskänhädälle ja psykologisille menetelmille dystasian hoidossa, on suuri, ja nykyaikaiset kuvantamismenetelmät ovat paljastaneet mahdollisia hermosubstraatteja joillekin yskän piirteille ihmisessä. CHEST 2014; 146 ( 6 ): 1633 -1648 LYHENTEET : ATP 5 adenosiinitrifosfaatti ; GERD 5 gastroesofageaalinen refluksitauti ; GIT 5 gastrointestinaalinen trakti ; nTS 5 nucleus tractus solitarius ; RAR 5 nopeasti sopeutuva reseptori ; SAR 5 hitaasti sopeutuva reseptori ; TRPA1 5 transientti reseptoripotentiaali A1 ; TRPM8 5 transientti reseptoripotentiaali M8 ; TRPV1 5 transientti reseptoripotentiaali vanilloidi 1 [ Näyttöön perustuva lääketiede ].

**Tulos**

Yskän anatomia ja neurofysiologia CHEST-ohje ja asiantuntijapaneelin raportti

**Esimerkki 1.5106**

Zika on virustauti, jota levittävät pääasiassa Aedes-suvun hyttyset. Viime vuosina se on laajentunut maantieteellisesti ja muuttunut hyttysten levittämästä endeemisestä taudista Aasian ja Afrikan päiväntasaajan alueella epidemiaksi, joka aiheuttaa laajoja taudinpurkauksia useilla maailman alueilla. Viimeaikaisten zikaviruksen (ZIKV) aiheuttamien taudinpurkausten myötä Amerikassa tauti on noussut kansanterveyslaitosten ja kansainvälisen tutkijayhteisön huomion keskipisteeksi erityisesti sen vuoksi, että tauti liittyy aikuisten neurologisiin häiriöihin ja että raskauden aikana ZIKV:lle altistuneiden äitien sikiöillä ja vastasyntyneillä on todettu vakavia neurologisia ja silmänpainopuutoksia. Viimeisten kolmen vuoden aikana on julkaistu lukuisia tutkimuksia, joissa on selvitetty viruksen rakennetta, sen leviämistä ja vaikutuksia ihmissoluihin. On kehitetty monia erilaisia eläinmalleja, jotka toistavat useita ZIKV-taudin piirteitä ja sen neurologisia seurauksia. Lisäksi useita rokotekandidaatteja kehitetään nyt aktiivisesti prekliinisessä vaiheessa, ja kolme niistä on jo edennyt vaiheen I kliinisiin tutkimuksiin. Samoin monia erilaisia virus- ja solukomponentteihin kohdistuvia yhdisteitä testataan in vitro ja kokeellisissa eläinmalleissa. Tässä katsauksessa pyritään käsittelemään tämän nopeasti kasvavan kirjallisuuden nykytilaa monitieteellisestä näkökulmasta sekä esittämään yleiskatsaus kansanterveyden vastauksesta zikaan ja tämän taudin ehkäisy- ja hoitonäkymistä.

**Tulos**

Zika-virus: Mitä olemme oppineet viimeaikaisen epidemian alkamisen jälkeen?

**Esimerkki 1.5107**

Taustaa. Eläinmallit viittaavat siihen, että influenssainfektio edistää pneumokokkien tarttumista nenänieluun. Arvioimme tätä yhteyttä influenssan ja muiden hengitystievirusten kanssa pienillä lapsilla. Menetelmät. Tapaus-verrokkitutkimus sisällytettiin prospektiiviseen kohorttitutkimukseen, jossa tutkittiin Andien <3-vuotiaiden lasten akuutteja hengitystiesairauksia (RESPIRA-PERU-tutkimus). Viikoittaiset kotikäynnit tehtiin ARI:n tunnistamiseksi ja nenänäytteiden ottamiseksi virusmääritystä varten reaaliaikaisen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion avulla. Kuukausittaiset nenänielunäytteet otettiin pneumokokkikolonisaation arvioimiseksi. Määritimme, lisäsivätkö NP-näytteiden välisenä aikana esiintyneet erityiset hengitystievirusperäiset ARI-episodit riskiä uusien pneumokokkiserotyyppien hankkimiselle NP:stä. Tulokset. Kaikkiaan 729 lasta osallistui 2128 seurantajaksoon, joista 681 oli pneumokokin hankintajaksoja (uusi serotyyppi, jota ei havaittu aiemmassa näytteessä), 1029 ei-hankintajaksoja (ei kolonisaatiota tai jatkuva kolonisaatio samalla serotyypillä kuin aiemmassa näytteessä) ja 418 määrittelemätöntä jaksoa. Pneumokokin hankintariski kasvoi influenssa-ARI:n (mukautettu kertoimen suhde [AOR], 2,19; 95 prosentin luottamusväli [CI], 1,02-4,69) ja parainfluenssa-ARI:n (AOR, 1,86; 95 prosentin CI, 1,15-3,01) jälkeen verrattuna jaksoihin, joissa ei ollut ARI:tä. Muut virusinfektiot (hengitystieinfektio, ihmisen metapneumovirus, ihmisen rinovirus ja adenovirus) eivät olleet yhteydessä hankintaan. Päätelmät. Influenssa- ja parainfluenssa-ARI:t näyttivät helpottavan pneumokokin hankkimista pienten lasten keskuudessa. Koska hankkiminen lisää pneumokokkitautien riskiä, nämä havainnot ovat keskeisiä pneumokokkitautien ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Influenssa- ja parainfluenssainfektioiden merkitys pienten lasten nenänielun kautta tapahtuvassa pneumokokin tarttumisessa.

**Esimerkki 1.5108**

Multipartitismi kuuluu virosfäärin oudoimpiin elämäntapoihin. Multipartisittien virusten genomit ovat segmentoituneet eri kapsidien ympäröimiksi paloiksi, jotka siirtyvät toisistaan riippumatta. Koska kaikkien segmenttien on kohdattava isännässä täydentyäkseen ja saattaakseen viruskierron päätökseen, moniosaiset virukset joutuvat taistelemaan genomitiedon häviämistä vastaan. Tämä on tämän strategian ilmeinen haittapuoli, mutta sen todellisista eduista ei ole päästy yksimielisyyteen. Tässä katsauksessa esitämme tyhjentävän yhteenvedon kaikista tähän mennessä kuvatuista moniosaisista viruksista. Näyttöön perustuen keskustelemme eri ryhmien mahdollisesta mekanistisesta ja evolutiivisesta alkuperästä sekä niiden keskinäisistä suhteista. Väitämme, että virusten kaikkialla esiintyviä vuorovaikutussuhteita toisiin, toisiinsa liittymättömiin viruksiin ja subvirusmaisiin elementteihin voidaan pitää uskottavana ensimmäisenä askeleena kohti moniosaisuutta. Olemme samaa mieltä näkemyksestä, jonka mukaan virosfääri on syvästi kietoutunut geenien jakamisen verkosto, ja väitämme, että multipartitismin voima perustuu sen dynaamiseen ja opportunistiseen luonteeseen, koska se mahdollistaa välittömät sopeutumisreaktiot ympäristön muutoksiin. Näin ollen sen menestyksen syitä olisi ehkä syytä pohtia itse multipartitismissa sopeutumismekanismina, jolle sen evolutiivisesti lyhytikäiset tuotteet (eli moniosaisten viruslajien nykyinen kokonaisuus) ovat alisteisia. Lopuksi pohdimme, miten ymmärryksemme multipartitismista paranisi käyttämällä systeemibiologian käsitteitä ja välineitä.

**Tulos**

Moniosaiset virukset: adaptiivinen temppu vai evolutiivinen herkku?

**Esimerkki 1.5109**

Useimmat virusinfektiot indusoivat syklo-oksygenaasi-2:n (COX-2) ilmentymistä ja sitä seuraavaa prostaglandiini E 2:n (PGE 2 ) tuotantoa soluissa, mikä on tulehdusreaktio, joka saattaa olla haitallinen viruksen lisääntymiselle ja patogeneesille. Tätä vastetta denguevirusinfektiossa ei ole vielä selvitetty. Triptolidilla ja tetrandriinilla, kahdesta yleisesti käytetystä kiinalaisesta yrtistä peräisin olevilla yhdisteillä, on molemmilla anti-inflammatorisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia, jotka perustuvat osittain COX-2:n ilmentymisen modulaatioon, ja näin ollen niillä voi olla viruslääkkeitä estäviä vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ensinnäkin immuunivastetta denguevirusinfektiolle COX-2:n ilmentymisen ja PGE 2 -tuotannon osalta ihmisen keuhkosoluissa (A549), maksasoluissa (HepG2) ja dendriittisoluissa. Toiseksi arvioimme triptolidin ja tetrandriinin mahdollisia viruksenvastaisia vaikutuksia denguevirusinfektioon COX-2:n, PGE 2:n, transkriptiotekijöiden ilmentymisen ja virustuotannon suhteen. Havaitsimme, että denguevirusinfektio lisäsi COX-2:n ilmentymistä ja PGE 2 -tuotantoa A549-soluissa samalla tavoin kuin dendriittisoluissa, mutta ei HepG2-soluissa. Dengueviruksen infektoimissa A549-soluissa aktivoituivat myös ydintekijä κB (NF-κB) ja aktivaattoriproteiini 1 (AP-1), ja triptolidi (0,5-4 ng/ml) esti molemmat annosriippuvaisesti. Tetrandriinilla (1-10 μM) ei ollut samanlaisia immunosuppressiivisia vaikutuksia, ja lisäksi se lisäsi korkeammissa pitoisuuksissa NF-κB- ja AP-1-aktiivisuutta, COX-2-ekspressiota ja PGE 2 -tuotantoa. Odottamatta tetrandriini, mutta ei triptolidi, vaimensi kuitenkin annosriippuvaisesti dengueviruksen tuotantoa A549-soluissa PGE 2 -tasosta riippumatta. Tuloksemme viittaavat siihen, että triptolidi ja tetrandriini voivat heikentää dengueviruksen aiheuttamaa infektiota ihmisen keuhkosoluissa, mutta eri reittejä käyttäen.

**Tulos**

Triptolidin ja tetrandriinin erilaiset vaikutukset COX-2:n, NF-κB:n ja AP-1:n aktivoitumiseen ja virustuotantoon dengueviruksen infektoimissa ihmisen keuhkosoluissa.

**Esimerkki 1.5110**

Taustaa Joulukuusta 2019 lähtien uusi koronavirusepidemia on ilmaantunut Wuhanin kaupungissa Kiinassa ja levinnyt nopeasti muille alueille. Helmikuun 20. päivään 2020 mennessä Kiinassa oli ilmoitettu yhteensä 2055 hoitohenkilökuntaan kuuluvaa henkilöä, joilla oli vahvistettu SARS-Cov-2:n aiheuttama koronavirusdiagnoosi 2019 (COVID-19). Pyrimme tutkimaan uuden koronavirustartunnan saaneen hoitohenkilökunnan epidemiologisia, kliinisiä ominaisuuksia ja ennustetta. Tähän retrospektiiviseen tutkimukseen otettiin mukaan 64 vahvistettua tapausta, joissa uusi koronavirustartunnan saanut hoitohenkilökunta otettiin vastaan Union Hospitalissa, Wuhanissa 16.1.2020-15.2.2020 välisenä aikana. Tutkittavista poimittiin kaksi ryhmää oireiden keston perusteella: ryhmä 1 (≤10 päivää) ja ryhmä 2 (>10 päivää). Epidemiologiset ja kliiniset tiedot analysoitiin ja niitä verrattiin ryhmien välillä. Kaplan-Meierin kaavion avulla tarkasteltiin sairaalasta kotiutumisasteen muutosta. Coxin regressiomallia käytettiin sairaalasta kotiutumiseen liittyvien tekijöiden tunnistamiseen. Mukana olleen hoitohenkilökunnan keski-ikä oli 35 vuotta. Naisia oli 64 prosenttia ja sairaanhoitajia 67 prosenttia. Kukaan ei ollut altistunut Huanan-merieläinten tukkumarkkinoille tai luonnonvaraisille eläimille. Pieni osa kohortista oli ollut kosketuksissa näytteisiin (5 %) sekä kuumeklinikan (8 %) ja eristysosaston (5 %) potilaisiin. Kuume (67 %) oli yleisin oire, jota seurasivat yskä (47 %) ja väsymys (34 %). Oireiden ilmaantumisen ja sairaalaan pääsyn välinen aika oli keskimäärin 8,5 päivää. Vastaanottohetkellä 80 prosentilla hoitohenkilökunnasta todettiin epänormaali IL-6-taso ja 34 prosentilla lymfosytopenia. Rintakehän tietokonetomografiassa ilmeni pääasiassa molemminpuolisia (61 %), septaalisia/subpleuraalisia (80 %) ja lasimaasälpäisiä (52 %) opasiteetteja. Tutkimusjakson aikana yhtään potilasta ei siirretty teho-osastolle tai kuollut, ja 34 (53 %) oli kotiutettu. Korkeampi painoindeksi (BMI) (≥ 24 kg/m 2 ) (HR 0,14; 95 % CI 0,03-0,73), kuume (HR 0,24; 95 % CI 0,09-0,60) ja korkeammat IL-6-pitoisuudet sairaalaan tullessa (HR 0,31; 95 % CI 0,11-0,87) olivat epäsuotuisia kotiuttamisen tekijöitä. Tulkinta Tässä tutkimuksessa COVID-19-tartunnan saaneella hoitohenkilökunnalla on suhteellisen lievemmät oireet ja suotuisa kliininen kulku, mikä voi osittain johtua heidän . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen pysyvästi. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija . https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033118 doi: medRxiv esipainos lääketieteellinen asiantuntemus, nuorempi ikä ja vähemmän perussairauksia. Pienempi BMI, kuumeoireiden puuttuminen ja normaalit IL-6-pitoisuudet sairaalaan tullessa ovat suotuisia kotiuttamiselle hoitohenkilökunnan kannalta. Lisätutkimuksia olisi kohdistettava SARS-CoV-2-infektion tarkkojen mallien tunnistamiseen hoitohenkilökunnan keskuudessa.

**Tulos**

COVID-19-tartunnan saaneen hoitohenkilökunnan epidemiologiset, kliiniset ominaisuudet ja tulokset Wuhanissa, Kiinassa: A Retrospektiivinen tapaussarjan analyysi

**Esimerkki 1.5111**

Influenssarokotteet, jotka kohdistuvat hyvin vaihteleviin pintaglykoproteiineihin hemagglutiniiniin ja neuraminidaasiin, aiheuttavat haittaa rokotusten ottamisesta joka vuosi. Tästä syystä tarvitaan universaalien rokotteiden kehittämistä, jotka kohdistuvat konservoituneisiin viruskomponentteihin. Tässä tutkimuksessa tuotimme A/PR/8/34-influenssaviruksen nukleoproteiinia (NP) koodaavan rekombinanttisen adenovirusrokotteen (rAd), jota kutsutaan nimellä rAd/NP. BALB/c-hiiret immunisoitiin intranasaalisesti tai sublingvaalisesti rAd/NP-rokotteella, minkä jälkeen ne altistettiin tappaville annoksille heterologisia ja homologisia influenssaviruksia. Havaitsimme, että rAd/NP:n intranasaalinen immunisointi sai aikaan voimakkaat limakalvon IgA-vasteet sekä voimakkaammat CD8 T-soluvasteet immunodominantille K d -rajoitetulle NP 147-155 -epitoopille kuin sublingvaalinen immunisointi. Tärkeää on, että vain yksittäinen intranasaalinen mutta ei sublingvaalinen rAd/NP-immunisaatio antaa voimakkaan suojan sekä homologisia että heterologisia influenssavirushaasteita vastaan. Nämä tulokset viittaavat siihen, että rekombinantti rAd/NP voisi olla universaali rokotekandidaatti limakalvoille annettavaksi influenssavirusta vastaan.

**Tulos**

Limakalvorokotus nukleoproteiinia koodaavalla rekombinantilla adenoviruksella antaa tehokkaan suojan influenssaviruksen aiheuttamaa infektiota vastaan.

**Esimerkki 1.5112**

tai aktinomysiini D (5nM) johti merkittävästi pienempiin IE- ja pp65-mRNA- ja proteiinitasoihin ihmisen fibroblasteissa varhaisessa vaiheessa infektion jälkeen. Tämä aluksi viivästynyt replikaatio kompensoitui myöhemmin replikaatioprosessin aikana, jolloin se ei vaikuttanut merkittävästi virustuotantoon. Pol I:n esto vähensi myös HSV-1:n ICP0- ja gB-transkriptioita, mikä viittaa siihen, että jotkin herpesvirukset käyttävät Pol I:tä varhaiseen transkriptioonsa. Sitä vastoin Pol I:n esto ei vaikuttanut MCMV:n transkriptioon. Yhteenlaskettuna tuloksemme edistävät parempaa ymmärrystä RNA Pol I:n välittämien nukleolaaristen tapahtumien ja herpesvirusten, erityisesti HCMV:n, välisestä toiminnallisesta vuorovaikutuksesta, jonka patogeeninen vaikutus ulottuu synnynnäisistä epämuodostumista ja mahdollisesti tappavista infektioista immunosuppressiopotilaiden keskuudessa aina HCMV:n kehittyvään onkomodulatoriseen rooliin ihmisen kasvaimissa.

**Tulos**

Ihmisen sytomegalovirus ja Herpes simplex tyyppi I -virus voivat käyttää RNA-polymeraasi I:tä välittömien varhaisgeenien transkriptioon.

**Esimerkki 1.5113**

Rhinoviruksen oireettomien infektioiden merkitystä lähikontaktien väliseen tartuntaan ei tunneta. Testasimme terveydenhuollon työntekijöitä, yhden lapsen ja perheenjäsenen muodostamaa paria sekä immuunipuutteisia potilaita (n = 191). HRV:tä havaittiin 22,9 %:lla oireilevista ja 3,6 %:lla oireettomista tapauksista, mikä viittaa vähäisempään tartuntaan kontaktien keskuudessa. Rhinovirusinfektiot ovat yleisimpiä flunssan aiheuttajia (18). Se on yleisin virusperäisten hengitystieinfektioiden aiheuttaja erilaisissa väestöryhmissä, mukaan lukien aikuiset ja lapset, ja uudemmissa tutkimuksissa HRV:t on yhdistetty vakavampiin alempien hengitysteiden sairauksiin muuten terveillä pienillä lapsilla (11-12), immuunipuutteisilla (4,6) ja iäkkäillä potilailla. (5,13, 23). Brasiliassa on vain vähän HRV-tutkimuksia, Arruda et.al. (1991), toteutti ensimmäisen brasilialaisen tutkimuksen, jossa havaittiin 45,5 prosentin osuus oireilevista lapsista Fortaleza -CE:ssä. Toinen Salvadorissa (BA) toteutettu tutkimus osoitti myös korkean esiintyvyyden (48,5 %) (Souza ,2003). Ainoa tutkimus

**Tulos**

IHMISEN RINOVIRUSINFEKTIOT OIREILEVILLA JA OIREETTOMILLA HENKILÖILLÄ.

**Esimerkki 1.5114**

Vuodesta 1999 lähtien olemme kehittäneet kaksi laskennallista mutaatiomenetelmää proteiinien primaarirakenteen analysoimiseksi, joiden menetelmiä ja vaikutuksia tarkasteltiin vuonna 2002. Ensimmäinen lähestymistapamme on proteiinissa olevien aminohappoparien ennustettavien ja ennustamattomien osuuksien laskeminen ja toinen on proteiinissa olevien aminohappojen jakautumisjärjestyksen laskeminen. Molemmat lähestymistavat tarjoavat kvantitatiivisia mittareita proteiinin esittelyyn, joita olemme käyttäneet tutkiessamme useita proteiineja, joissa on lukuisia mutaatioita, kuten p53-proteiineja. Viime aikoina olemme keskittyneet analysoimaan proteiineja, jotka mutatoituvat usein ajan myötä, kuten influenssa A -virusten hemagglutiniinit. Tässä katsauksessa esitämme yhteenvedon tuloksistamme ja niiden vaikutuksista hemagglutiniinimutaatioihin yhdessä joidenkin uusien tietojen kanssa. Lähestymistapamme valaisevat influenssaviruksen hemagglutiniinien geneettisen heterogeenisuuden todellista luonnetta; toisin sanoen proteiinien vaihtelevuus on erittäin tärkeää sen aminohapporakenteen kannalta. Näiden lähestymistapojen avulla voimme seurata influenssaviruksen hemagglutiniinien uusia mutaatioita ja voimme ennustaa niiden mutaatioita tulevaisuudessa.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen hemagglutiniinin mutaatiotrendi: katsaus laskennallisen mutaation näkökulmasta.

**Esimerkki 1.5115**

Tässä alihyödynnettyjä mausteita käsittelevän luvun toisessa osassa käsitellään lyhyesti yhdeksää maustetta, jotka ovat mango-inkivääri, tuoksuva pandan, vaaleanpunainen pippuri, rue, sumakki, savolainen ja wasabi. Kunkin mausteen morfologia, kemiallinen koostumus sekä lääkinnälliset ja kulinaariset käyttötarkoitukset esitellään lyhyesti. Lisäksi esitetään lyhyet tiedot 12 vähemmän tunnetusta mausteesta, jotka ovat sinisarviapila, boldonlehdet, kameleontti, sikeli, krassi, epatsootti, sarviapilajuuri, gale, sitruunamyrteeri, meksikolaisen pippurin lehti, tasmanialainen pippuri ja vesipippuri.

**Tulos**

Muut yrtit ja mausteet: mango-inkivääristä wasabiin.

**Esimerkki 1.5116**

G-kvadrupleksit (G4) ovat nukleiinihappojen sekundaarirakenteita, jotka säätelevät soluprosesseja epigeneettisesti. Ihmisen immuunikatoa aiheuttavassa lentsiviruksessa 1 (HIV-1) dynaamiset G4:t sijaitsevat ainutlaatuisessa viruksen LTR-promoottorissa. HIV-1:n LTR G4:ien taittuminen estää viruksen transkriptiota; G4-ligandien aikaansaama stabilointi tehostaa tätä vaikutusta. Soluproteiinit muokkaavat viruksen transkriptiota indusoimalla tai purkamalla LTR G4:n taittumista. Laajensimme tässä tutkimuksemme LTR G4s:n läsnäolosta kaikkiin lentiviruksiin. G4:t 5′-LTR U3 -alueella olivat täysin konservoituneita kädellisten lentiviruksissa. G4:ää esiintyi myös naudan infektoimassa lentiviruksessa. Kaikissa muissa kuin kädellisten lentiviruksissa oli viitteitä vähemmän stabiileista G4:istä. Kädellisten lentiviruksissa mahdollisuus taittua G4:ksi oli hyvin konservoitunut kantojen välillä. LTR G4-sekvenssit olivat hyvin samankaltaisia fylogeneettisesti sukua olevissa kädellisviruksissa, kun taas ne erosivat yhä enemmän viruksissa, jotka erosivat varhain yhteisestä esi-isästä. Kädellisten lentovirusten LTR G4:n ja Sp1/NFκB-sitoutumiskohtien välillä havaittiin vahva korrelaatio. Kaikki LTR G4:t taittuivat: niiden monimutkaisuus arvioitiin polymeraasipysäytysmäärityksellä. Tietomme tukevat lentivirusten 5′-LTR G4-alueen roolia virustranskription ohjauskeskuksena, jossa G4:ien taittuminen/taittumattomuus ja useiden tekijöiden rekrytointi sekä sekvenssin että rakenteen perusteella voi tapahtua.

**Tulos**

G-kvadrupleksin muodostavien sekvenssien vakiintunut esiintyminen lentiovirusten pitkässä terminaalireplikaatiopromoottorissa.

**Esimerkki 1.5117**

Taustaa: Keuhkoputkentulehdus on yleinen alempien hengitysteiden infektio imeväisiässä. Tämän katsauksen tavoitteena on esitellä virusperäisen bronkioliitin kliininen profiili, eri aiheuttajavirukset ja taudin vaikeusaste suhteessa viruksen etiologiaan. Tietolähteet: Tietokannoista, kuten PubMedistä ja Google Scholarista, etsittiin artikkeleita, jotka käsittelivät bronkioliitin kliinisiä piirteitä ja sen virusetiologiaa. Analysoitiin tämän katsauksen kannalta olennaisimmat artikkelit. Tulokset: Tällä hetkellä bronkioliitille on kaksi päämääritelmää, jotka eivät ole identtisiä: eurooppalainen ja amerikkalainen määritelmä. Yleisin keuhkoputkentulehdusta aiheuttava viruspatogeeni on hengitystieoireyhtymävirus, joka tunnistettiin vuonna 1955; nykyään monet muut virukset, kuten rinovirus, adenovirus, metapneumovirus ja bocavirus, on yhdistetty keuhkoputkentulehduksen etiologiaan. Useissa tutkimuksissa on pyritty selvittämään bronkioliitin vaikeusasteen ja havaitun viruksen tai havaittujen virusten tyypin välistä yhteyttä. Tulokset eivät kuitenkaan olleet yhteneväisiä. Päätelmät: Toistaiseksi bronkioliitin diagnoosi pysyy kliinisenä. Aiheuttavien hengitystiepatogeenien eristäminen ei näytä vaikuttavan taudin vaikeusasteen ennusteeseen. World J Pediatr 2017;13(4):293-299.

**Tulos**

Virusperäinen bronkioliitti imeväisiässä Imeväisiässä esiintyvän virusperäisen bronkioliitin etiologia ja kliiniset piirteet.

**Esimerkki 1.5118**

Siklosporiini A:n (CsA) vaikutuksia kroonisen virusinfektion aiheuttamiin neuropatologisiin vaurioihin on testattu hiiren hepatiittivirus 3 (MHV3) -infektion kokeellisessa mallissa. Päivittäiset CsA-injektiot (50 mg/kg) estivät MHV3:n aiheuttaman ependymiitin, aivokalvontulehduksen. hydrokefaliitin ja vaskuliitin ilmentymistä, Vaikutus säilyi, vaikka CsA-hoito aloitettiin 15 päivän kuluttua virusinfektiosta, mutta se hävisi, jos CsA-hoito annettiin myöhemmin tai lyhyemmän ajanjakson ajan. CsA-hoito ei vaikuttanut kroonisesti infektoituneiden hiirten aivojen virustittereihin. Ensimmäisen viikon aikana MHV3-infektion jälkeen CsA-hoito lisäsi sekä akuutin kuoleman prosenttiosuutta (31 vs. 10 %) että virustittereitä infektoituneiden hiirten aivoissa ja maksassa. Tässä mallissa CsA-hoidon ajoitus näytti olevan kriittinen tekijä tasapainon kannalta sen CNS-vaurioihin kohdistuvan suotuisan vaikutuksen ja akuutin kuolleisuuden lisääntymisen riskin välillä.

**Tulos**

Siklosporiini A:n vaikutus keskushermoston kokeelliseen krooniseen virusinfektioon.

**Esimerkki 1.5119**

Rokottaminen on tehokkain strategia influenssan ehkäisemiseksi ja torjumiseksi. Kausi-influenssarokotteiden oikea-aikainen tuotanto ja käyttöönotto perustuu influenssan epidemiologian ymmärtämiseen sekä maailmanlaajuiseen tautien ja virologisen valvonnan seurantaan. Kausi-influenssarokotteista saadut kokemukset ohjasivat influenssapandemiarokotteiden alustavaa kehittämistä. Viime vuosikymmenen aikana pandemiainfluenssarokotteisiin tehdyt suuret investoinnit ovat johtaneet huomattavaan edistykseen ja tuottaneet tietoa, jota voidaan nyt soveltaa vakiintuneen mallin tarkentamiseen. Kriittisiä ja täydentäviä näkökohtia pandemiainfluenssarokotteisiin liittyen ovat muun muassa eläinten influenssavirusten pandemiapotentiaalin arvioinnin parantaminen, pandemiainfluenssarokotteiden ennakoiva kehittäminen ja käyttöönotto sekä rokotteiden tuotantoon ja antamiseen käytettävien uusien alustojen ja strategioiden soveltaminen.

**Tulos**

Rokotteita pandemiapotentiaalisia influenssa A -viruksia vastaan koskevan lähestymistavan tarkentaminen.

**Esimerkki 1.5120**

Van Zaane, D., IJzerman, 3. ja De Leeuw, P.W., 1986. Rokotuksen ja rotavirusinfektion jälkeinen suoliston vasta-ainevaste vasikoilla, joille on annettu ternimaitoa rotavirusvasta-aineella tai ilman sitä. Vet. Immunol. Immunopathol., 11:45-63. Rokotettujen ja/tai rotaviruksen saaneiden vasikoiden suoliston ja systeemistä vasta-ainevastausta tutkittiin käyttämällä rotaviruksen IgG1-, IgG2-, IgM- ja IgA-vasta-aineiden osoittamiseksi isotyyppispesifisiä ELISA-menetelmiä. Konjugoituina tai kiinnittyvinä vasta-aineina käytettiin naudan immunoglobuliinin isotyyppien monoklonaalisia vasta-aineita, joiden spesifisyys on osoitettu. Viisi päivää sen jälkeen, kun 5 päivän ikäinen gnotioottinen vasikka oli saanut rotaviruksen suun kautta (dpi), IgM-rotavirusvasta-aineita erittyi ulosteeseen, ja viisi päivää myöhemmin IgA-rotavirusvasta-aineita. IgM-rotavirusvasta-aineiden titterin nousu tapahtui samaan aikaan, kun rotaviruksen erittymistä ei enää pystytty havaitsemaan. Ulosteen IgM- ja IgA-rotavirusvasta-ainetitterit laskivat alhaiselle tasolle 3 viikon kuluessa tartunnasta. IgG 1- ja IgG 2 -rotavirusvasta-aineita ei havaittu ulostenäytteissä. Seerumissa havaittiin kaikkien neljän isotyypin rotavirusvasta-aineita, alkaen IgM:stä 5 dpi:n kohdalla. Kaksi SPF-vasikkaa, joille syötettiin ternimaitoa, jossa ei ollut rotavirusvasta-aineita, rokotettiin modifioidulla elävällä rotavirusrokotteella, ja niille annettiin virulentti rotavirus 6 päivää myöhemmin. Rokotuksen jälkeen vasikat osoittivat vasta-ainevasteen, joka oli samanlainen kuin tartunnan saaneen gnotioottisen vasikan vastaus. Suoliston IgM-rotavirusvasta-aineita erittyi ennen haastepäivää tai haastepäivänä, ja ne näyttivät olevan yhteydessä suojaan virulentin viruksen aiheuttamaa haastetartuntaa ja rotaviruksen aiheuttamaa ripulia vastaan. Kolmella kontrollivasikalla, joille oli annettu vain haaste, vasta-ainemallit muistuttivat myös gnotioottisen vasikan vasta-ainemalleja, ja jälleen IgM-rotavirusvasta-aineiden ilmaantuminen osui samaan aikaan rotaviruksen havaitsemisjakson päättymisen kanssa. Kahta muuta :3 SPF-vasikoiden ryhmää kohdeltiin samalla tavalla, mutta vasikoita ruokittiin rotavirusvasta-aineita sisältävällä ko]ostrumilla ensimmäisten 48 tunnin aikana. Nämä vasikat erittivät passiivisesti hankittuja IgG 1 ja IgG 2 -rotavirusvasta-aineita ulosteeseensa 2-6 päivän kuluttua syntymästä. Rokotuksen jälkeen IgM- tai IgA-vasta-aineaktiivisuutta ei ollut havaittavissa seerumissa tai ulosteessa. Kun vasikat haastettiin, kaikki vasikat saivat ripulin ja erittivät rotavirusta. Seitsemän-10 päivän kuluttua haasteesta havaittiin lyhytaikaisesti matalia IgM-rotavirusvasta-ainepitoisuuksia. Nämä tiedot osoittavat, että nuorten vasikoiden suoliston vasta-ainereaktio suolistovirustartuntaan liittyy IgM-vasta-aineiden erittymiseen, jota IgA-vasta-aineet seuraavat välittömästi. Tätä vastetta ei esiinny tai se on heikentynyt vasikoilla, joilla on passiivisesti hankittuja spesifisiä vasta-aineita, mikä saattaa selittää sen, ettei suolistoa suojaavaa immuunivastetta saatu aikaan rotavirusvasta-aineita sisältävää ko]ostrumia saaneiden vasikoiden suun kautta rokotettaessa vasikoita modifioidulla elävällä rotaviruksella.

**Tulos**

TERNIMAITOA ROTAVIRUSVASTA-AINEELLA TAI ILMAN ROTAVIRUSVASTA-AINETTA SAANEIDEN VASIKOIDEN SUOLISTON VASTA-AINEVASTE ROKOTUKSEN JA ROTAVIRUSTARTUNNAN JÄLKEEN

**Esimerkki 1.5121**

Diagnostinen elektronimikroskooppi (DEM) oli olennainen osa virusdiagnostiikkaa, kunnes kehitettiin erittäin herkät nukleiinihappojen monistustekniikat (NAT). DEM:n yksinkertaista negatiivista värjäystekniikkaa sovellettiin laajalti isorokkodiagnostiikassa, kunnes ihmiselle ominainen taudinaiheuttaja hävitettiin maailmanlaajuisesti vuonna 1980. Sittemmin isorokkouhka, joka saattaa ilmaantua uudelleen laboratorio-olosuhteissa, molekyylimanipulaation, synteettisen biologian tai bioterrorismin kautta, ei ole täysin hävinnyt, ja se olisi suuri ongelma rokottamattomassa väestössä. Myös muut eläimissä esiintyvät rokkovirukset voivat muuttua ihmispatogeeneiksi. Nopeiden tulostensa ansiosta (vain muutama minuutti näytteen saapumisen jälkeen), koska se ei vaadi erityisiä reagensseja ja koska se on "avoin näkymä", DEM on edelleen tärkeä osa virusdiagnostiikkaa, erityisesti koska sillä voidaan helposti ja luotettavasti erottaa isorokkovirus tai mikä tahansa muu ortopoksivirussuvun (OPV) jäsen parapoksiviruksista (PPV) ja paljon yleisimmistä ja vähemmän vakavista herpesviruksista (herpes simplex ja varicella zoster). Valmistusta, rikastamista, tutkimista, sisäisiä standardeja ja sopivia organisaatioita käsitellään, jotta voidaan tehdä selväksi sen jatkuva arvo diagnostisena menetelmänä. lapsuudessa oli selvää, että hänellä oli nyt vesirokko. Kansallista hälytystä ei tarvittu, ja siitä olisi seurannut laaja levottomuus. EM-diagnoosin nopeus ja varmuus antoivat opetuksen, joka on edelleen ajankohtainen. Tästä episodista voidaan ottaa neljä arvokasta oppia: (1) käyttökelpoinen diagnoosi voidaan tehdä muutamassa minuutissa näytteen saapumisesta; (2) diagnostinen EM (DEM) ei vaadi erityisiä reagensseja (kuten alukkeita tai vasta-aineita) tai erikoislaitteita. Tarvittiin vain elektronimikroskooppi, mikroskoopin tukiristikot, värjäys ja pätevä virologi, joka tuntee asiaankuuluvien virusten ulkonäön; (3) Näkö on uskottava - tieto siitä, miltä aiheuttajavirus näyttää, on hyödyllinen vahvistus muille myöhemmin tehtäville testeille; (4) Muut, vakavammat syyt voitiin sulkea pois. Koska on huolestuttavaa, että rokkovirusinfektiot saattavat ilmaantua uudelleen joko olemassa olevien eläinvirusten leviämisen kautta alttiisiin ihmisiin [1] [2] [3] [4] [5] , vanhan materiaalin selviytymisen ja karkaamisen kautta [6-8], molekyylimanipulaation ja synteettisen biologian kautta [9] tai jopa bioterrorismin kautta [10-12], tarvitaan tarkkaa ja nopeaa diagnoosia. Tässä asiakirjassa esitellään DEM:n mahdollisuuksia ja etuja sekä sitä, miten DEM voi auttaa organisoidussa tulevassa varautumisessa. Virukset 2018, 10, x 8 of 30 at Library of the RKI for help with the acquisition of published information, and Lars Möller, ZBS 4, RKI for his kind help to prepare an online-version of our manuscript. Kiitokset kuuluvat myös Anna-M. Eis-Hübingerille, Bonn, ja Bernhard Pfeiffille, jotka antoivat tietoja kuolemaan johtaneesta CPXV-tapauksesta ja toimittivat ystävällisesti kuvia. Kiitämme Gudrun Wibbeltiä, IZW Berlin, Pierre Formentya, WHO Geneve, ja Cynthia Goldsmithia, CDC, avuliaasta avusta CPXV:n ja MPXV:n zoonoosien kliinisten kuvien hankinnassa. Hermann Meyer, München, toimitti hg:lle helposti inaktivoituja MPXV-näytteitä Kongon demokraattisesta tasavallasta. Kiitämme Klaus Eisendleä, Bolzano, ja Friedrich A. Bahmeria, Bremen, diagnostisten PPV-näytteiden toistuvasta toimittamisesta. Kiitokset kuuluvat myös monille kliinisille kollegoille, joiden kanssa meillä oli ilo työskennellä yhdessä noin 60 vuoden ajan.

**Tulos**

virukset Orthopoksavirusten nopea virusdiagnoosi elektronimikroskoopilla: Valinnainen vai välttämätön?

**Esimerkki 1.5122**

Koronavirukset tarttuvat eläimiin ja ihmisiin aiheuttaen monenlaisia sairauksia. Koronavirusten monimuotoisuus monissa nisäkäslajeissa johtuu suhteellisen korkeista mutaatio- ja rekombinaatiomääristä replikaation aikana. Tämä koronavirusten dynaaminen luonne voi helpottaa lajien välistä tarttumista ja kudos- tai solutrooppisuuden siirtymistä isännässä, mikä johtaa virulenssin huomattavaan muuttumiseen. Kissan suolistoperäinen koronavirus (FECV) aiheuttaa kissoille epämääräistä tai lievää suolistotulehdusta, mutta FECV:n mutaatio FIP-virukseksi (FIPV) voi aiheuttaa erittäin kuolemaan johtavan taudin, jota kutsutaan kissan tarttuvaksi vatsakalvotulehdukseksi (FIP). FIP:n patogeneesi liittyy läheisesti immuunivasteisiin ja siihen liittyy T-solujen köyhtyminen, mikä on yhteistä joillekin muille koronaviruksille, kuten Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -virukselle. Erittäin virulenttien koronavirusinfektioiden kasvava riski ihmisissä tai eläimissä edellyttää tehokkaita viruslääkkeitä, mutta tällaisia lääkkeitä ei ole vielä saatavilla. Olemme aiemmin raportoineet 3C:n kaltaiseen proteaasiin (3CLpro) kohdistuvista inhibiittoreista, joilla on laaja-alainen aktiivisuus tärkeitä ihmisen ja eläinten koronaviruksia vastaan. Tässä arvioimme 3CLpro-inhibiittorimme terapeuttista tehoa laboratoriokissoilla, joilla oli FIP. Kokeellinen FIP on 100-prosenttisesti kuolemaan johtava, kun tietyt kliiniset ja laboratorio-oireet ilmenevät. Havaitsimme, että viruslääkehoito johti kissojen täydelliseen toipumiseen, kun hoito aloitettiin taudin sellaisessa vaiheessa, joka muuten olisi hoitamattomana kohtalokas. Antiviraaliseen hoitoon liittyi kuumeen, askiteksen, lymfopeniaan ja karkeisiin sairausmerkkeihin nopea paraneminen, ja kissat palasivat normaaliin terveydentilaansa 20 päivän tai lyhyemmän ajan kuluessa hoidosta. Myös virustitterit vähenivät kissoilla merkittävästi. Nämä tulokset osoittavat, että FIP:n immuunivälitteisen tulehdussairauden eteneminen edellyttää viruksen jatkuvaa lisääntymistä. Nämä havainnot voivat antaa tärkeitä tietoja terapeuttisten strategioiden suunnittelusta ja viruksenvastaisten yhdisteiden valinnasta eläinten ja ihmisten tärkeiden koronavirusten jatkokehitystä varten.

**Tulos**

Laajakirjoisen koronaviruksen proteaasin estäjän vaikutus kissojen kuolemaan johtavan koronavirusinfektion etenemisen pysäyttämiseen.

**Esimerkki 1.5123**

Taustaa: Lastenhoitokeskuksiin liittyvät suolistoperäiset taudinpurkaukset on dokumentoitu hyvin kansainvälisesti ja Kanadassa. Nykyisessä kirjallisuudessa keskitytään tunnistamaan mahdollisia riskitekijöitä suolistosairauksien leviämiselle ja leviämiselle, mutta siinä ei tutkita, miksi nämä riskitekijät toteutuvat, miten lastenhoitokeskusten henkilökunta ymmärtää ja hallitsee riskin tai millaisia haasteita heillä on suolistosairauksiin reagoimisessa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten CCC:n henkilökunta ymmärtää, tuntee ja toimii suolistosairauksien ja niiden puhkeamisen suhteen, ja kartoittaa haasteita, joita henkilökunta kohtaa niitä hallitessaan. Menetelmät: Etelä-Ontariossa sijaitsevien säänneltyjen CCC:iden henkilöstön kanssa toteutettiin fokusryhmiä. Keskusteluryhmiä pidettiin viisi, ja niihin osallistui 40 henkilöä. Haastatteluissa käytettiin avointa haastattelutapaa. Tiedot analysoitiin sisällönanalyysin avulla. Tulokset: CCC-henkilöstöllä on tärkeä rooli suolistosairauksien ehkäisyssä ja hoidossa. Henkilökunta käytti syvällistä tietoa lapsista, keskuksesta ja omista kokemuksistaan auttaakseen tekemään suolistosairauksiin liittyviä päätöksiä. Päätökset ja toimet saattavat poiketa julkisen terveydenhuollon virkamiesten antamista ohjeista erityisesti silloin, kun he joutuvat kohtaamaan ajan, rahan, henkilökunnan ja vanhempien asettamia haasteita. Johtopäätökset: CCC:n henkilökunta tukeutui kokemukseen ja arvostelukykyyn koordinoidusti julkisen terveydenhuollon tietojen kanssa päätöksenteon tueksi suolistosairauksien ja taudinpurkausten hallinnassa. Kansanterveysviranomaisten CCC-henkilöstölle antamien neuvojen ja ohjeiden on oltava johdonmukaisia mutta joustavia, jotta niitä voidaan mukauttaa erilaisiin tilanteisiin ja jotta ne täyttävät lainsäädännön ja kansanterveyden vaatimukset. Tutkimusten mukaan varhaiskasvatus on tärkeää lapsen terveen kehityksen kannalta [1], ja kansanterveys voi olla ensisijainen kumppani ja tukija varhaiskasvatusohjelmien toteuttamisessa yhteisössä [2].

**Tulos**

BMC Public Health Gatekeepers of health: Kvalitatiivinen arviointi lastenhoitokeskusten henkilökunnan näkökulmista, käytännöistä ja haasteista suolistosairauksien ehkäisyssä ja hallinnassa lastenhoitokeskuksissa.

**Esimerkki 1.5124**

T-solureseptoreiden monimuotoisuuden analysointi tarjoaa kliinisesti merkityksellisen ja herkän merkkiaineen repertuaarin häviämiselle, lisääntymiselle tai vinoutumiselle. Spectratyping on laajalti käytetty tekniikka, jolla mitataan globaalia TCR-diversiteettiä analysoimalla CDR3-fragmenttien pituuksia kussakin Vβ-perheessä. TCR Vβ CDR3 -monimuotoisuuden kokonaisnäkemyksen saamiseksi TCR Vβ CDR3 -monimuotoisuudesta on kuitenkin yleisesti käytetty suuria T-solumääriä, mikä on rajoittanut spektratyypitysanalyysejä silloin, kun T-solujen määrä on rajallinen kliinisessä ympäristössä, kuten elinsiirtojen jälkeen. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että sata tuhatta T-solua riittää vankkaan ja hyvin toistettavaan mittaukseen globaalista TCR Vβ -repertuaarin monimuotoisuudesta kahdenkymmenen Vβ-perheen välillä ihmisen perifeerisessä veressä. Osoitamme myös, että pienemmän solumäärän käyttö ei johda havaitun monimuotoisuuden vähenemiseen vaan pikemminkin siihen, että toistettujen spektrityyppien mallit eivät ole toistettavissa. Lopuksi raportoimme tässä helppokäyttöisen mutta herkän menetelmän, jolla voidaan kvantifioida potilasnäytteiden repertuaaridiversiteetti vertaamalla sitä standardirepertuaariprofiiliin, jonka olemme luoneet viideltätoista normaalilta luovuttajalta. Esitämme esimerkkejä, joissa tätä menetelmää käytetään tilastollisesti arvioitaessa muutoksia globaalissa TCR Vβ -repertuaarin monimuotoisuudessa, joita voi tapahtua T-alaryhmien immuunirekonstituution aikana hematopoieettisten kantasolusiirtojen tai immuunijärjestelmää moduloivien hoitojen jälkeen. TCR Vβ CDR3 -repertuaarin monimuotoisuus ihmisen perifeerisessä veressä; spektratyyppi; immuunirekonstituutio; hematopoieettinen kantasolusiirto Vastaava kirjoittaja: Sarfraz A. Memon, M.D., Kokeellisen elinsiirron ja immunologian osasto,

**Tulos**

T-solureseptorien monimuotoisuuden kvantitatiivinen analyysi ihmisen perifeerisen veren kliinisissä näytteissä.

**Esimerkki 1.5125**

Hengenvaarallisia RNA-viruksia ilmaantuu säännöllisesti ja usein arvaamattomalla tavalla. Silti ne hyvin harvat lääkkeet, joita on saatavilla tunnettuja RNA-viruksia vastaan, ovat joskus vaatineet vuosikymmenien tutkimustyötä. Voimmeko valmistautua toistaiseksi tuntemattomien virusten puhkeamiseen? VIZIER-hanke (VIral enZymes InvolvEd in Replication) (http://www.vizier-europe.org/) on perustettu kehittämään tieteellisiä perusteita tämän yhteiskunnallisen haasteen torjumiseksi. VIZIER-hankkeessa tutkitaan kaikkein konservoituneimpia virusentsyymejä (replikaatiokoneiston entsyymejä eli replikaaseja), jotka on valittu luetteloon viruksista, jotta voidaan kattavasti kattaa RNA-virusten monimuotoisuus ja tuottaa kriittistä tietoa, jota voidaan tehokkaasti hyödyntää kaikkien uusien RNA-virusten tutkimuksen käynnistämiseksi. VIZIER on monitieteinen hanke, johon kuuluu i) bioinformatiikka toiminnallisten alueiden määrittelemiseksi, ii) virusgenomiikka karakterisoitujen virusgenomien määrän lisäämiseksi ja määriteltyjen kohteiden valmistelemiseksi, iii) proteomiikka kohteiden ilmentämiseksi, puhdistamiseksi ja karakterisoimiseksi, iv) rakennebiologia niiden kiderakenteiden selvittämiseksi ja v) pre-lead-discovery, jonka avulla ehdotetaan aktiivisia viruslääkemolekyylejä (telineitä).

**Tulos**

VIZIER-hanke: Varautuminen patogeenisiin RNA-viruksiin

**Esimerkki 1.5126**

Vaikka HIV-infektiota vastaan suunnatuissa antiretroviraalisissa hoidoissa on tapahtunut huomattavaa edistystä ja menestystä, HIV:tä ei voida parantaa, sillä se voi säilyä ihmiskehossa latentissa muodossaan ja aktivoitua uudelleen suotuisissa olosuhteissa. Tämän vuoksi tutkijat keskittyvät edelleen uusiin antiretroviraalisiin lääkkeisiin, joilla on erilaisia toimintatapoja. Erityisesti uusia johtavia rakenteita etsitään luonnollisista lähteistä. Tähän mennessä on tunnistettu useita merieliöistä peräisin olevia yhdisteitä lupaaviksi HIV-infektion hoitoaineiksi. Siksi tässä asiakirjassa luodaan katsaus vuosina 2013-2018 ensimmäisen kerran tunnistettuihin meriluonnontuotteisiin, joita voitaisiin mahdollisesti käyttää tai optimoida edelleen uusina antiretroviraalisina aineina. Tämä putki sisältää antiretroviraalisten aktiivisuuksien systematisoinnin useille merellisten rakenteiden luokille, mukaan lukien kitosaani ja sen johdannaiset, sulfaattiset polysakkaridit, lektiinit, bromotyrosiinijohdannaiset, peptidit, alkaloidit, diterpeenit, florotanniinit ja ksantonit sekä HAART-hoidon adjuvantit, kuten kalaöljy. Keskustelemme kriittisesti lupaavimpien uusien merellisten HIV:n vastaisten yhdisteiden rakenteista ja vaikutuksista.

**Tulos**

molekyylit Uudet antiretroviraaliset rakenteet merieläinten organismeista

**Esimerkki 1.5127**

Taustaa: Vaikka perusterveydenhuolto ja erityisesti yleislääkärit ovat eturintamassa influenssapandemiaan reagoitaessa, ei ole olemassa järjestelmällisen suunnittelun ohjausta tai käytettävissä olevien suunnitelmien arviointia yleislääkäritoiminnan kannalta. Tavoitteena oli kehittää kehys, joka helpottaa yleislääkäritoiminnan suunnittelua, ja sen avulla arvioitiin Australiasta, Englannista, Yhdysvalloista, Uudesta-Seelannista ja Kanadasta peräisin olevia pandemiasuunnitelmia. Menetelmä/päähavainnot: Sovelsimme Haddonin matriisia kehitellessämme kehystä ja täytimme sen solut monimenetelmällisen tutkimuksen avulla, johon sisältyi vertaisarvioitua ja harmaata kirjallisuutta, yleislääkäreiden, sairaanhoitajien ja johtavien päätöksentekijöiden haastatteluja sekä työpöytäsimulaatioharjoituksia. Käytimme kehystä analysoidaksemme 89 julkisesti saatavilla olevaa oikeudellista suunnitelmaa samankaltaisilla johtotasoilla viidessä maassa. Viitekehyksessä määritellään neljä toiminnallista osa-aluetta: influenssan ja muiden tarpeiden kliininen hoito, kansanterveydelliset vastuut, sisäinen ympäristö ja yleislääketieteen makroympäristö. Yhdessäkään suunnitelmassa ei käsitelty kaikkia neljää osa-aluetta. Useimmissa suunnitelmissa joko jätettiin huomiotta tai käsiteltiin epämääräisesti muita kuin influenssan kliinisiä tarpeita ja yleislääketieteen panosta kansanterveyteen seurantaa laajemmin. Yleislääkärien välistä yhteistyötä käsiteltiin vain harvoissa suunnitelmissa, ja vielä harvemmin käsiteltiin yleislääkärien ja laajemman terveydenhuoltojärjestelmän välisiä suhteita. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen tutkimus, joka tarjoaa puitteet yleislääkäreiden suunnittelun ohjaamiseksi influenssapandemiaa varten. Puitteet auttoivat tunnistamaan käytettävissä olevien suunnitelmien kriittiset puutteet. Yleislääketieteen tehokas osallistuminen suunnitteluun on haastavaa erityisesti silloin, kun perusterveydenhuollon hallintorakenteet ovat heikot. Esitämme vaikutuksia käytäntöön ja tutkimukseen.

**Tulos**

Yleislääketieteen käytäntö ja influenssapandemia: Suunnittelukehys ja suunnitelmien vertailu viidessä maassa.

**Esimerkki 1.5128**

KIRJEET, joiden mukaan SARSia koskevien kansanterveydellisten interventiotoimenpiteiden tehokkuuden kvantitatiivinen arviointi on vaikea tehtävä mallintajille. Jotta malleista saataisiin käyttökelpoisia tiettyjen interventiotoimenpiteiden vaikutusten arvioimiseksi ja meneillään olevan epidemian tulevan kehityksen ennustamiseksi, tarvitaan parempaa tietoa viruksen leviämismekanismeista, patogeneesistä ja epidemiologisista tekijöistä. Kaikki vuoden 2003 SARS-epidemiasta tehdyt takautuvat analyysit, jotka parantavat tietämystämme SARSin epidemiologiasta, ovat tervetulleita.

**Tulos**

SARSin epi-demiologia ja kumulatiivinen tapauskäyrä

**Esimerkki 1.5129**

Maailman terveysjärjestö on julistanut vasta löydetyn SARS-CoV-2:n aiheuttaman pandemian. Koska SARS-CoV-2:n RNA:n uuttamiseen käytettävien reagenssien kysyntä on kasvanut molekyylidiagnostiikkaa varten, on olemassa maailmanlaajuinen riski, että uuttamiseen tarvittavia paketteja ja/tai reagensseja on liian vähän. Koska havaitsemisherkkyys on 97,4 % (95 % CI=86,2-99,9 %), kuvaamme yksinkertaisen, nopean ja vaihtoehtoisen työnkulun SARS-CoV-2:n molekyylitunnistukseen, jossa näytteet yksinkertaisesti lämpökäsitellään 5 minuutin ajan 98˚C:ssa ennen RT-qPCR-reaktiota.

**Tulos**

Otsikko: Vaihtoehtoinen työnkulku SARS-CoV-2:n molekyylitunnistukseen - pakeneminen NA:sta.

**Esimerkki 1.5130**

Transkriptiotekijöiden (TF) välittämän geeniekspression hallinnan ymmärtäminen on edelleen suuri haaste laskennallisen ja kokeellisen biologian rajapinnassa. TF:n sitoutumiskohtien spesifisyyttä ennustavat laskennalliset tekniikat ovat usein epäluotettavia. Toisaalta kattava kokeellinen validointi on vaikeaa ja aikaa vievää. Esittelemme yksinkertaisen strategian, joka parantaa huomattavasti laskennallisen sitoutumiskohtien ennustamisen luotettavuutta ja tarkkuutta. Arvioimme ensinnäkin TFBS-ennusteiden toistuvuutta yleisesti käytetyillä näytteenottomenetelmillä. Huomaamme, että valtaosa tuloksista on biologisesti merkityksettömiä. Tulosten klusterointi nukleotidin sijainnin perusteella parantaa kuitenkin ennustusvoimaa. Lisäksi havaitsemme, että aseman perusteella tapahtuva klusterointi lisää kestävyyttä pitkien tai epätäydellisesti valittujen syöttösekvenssien suhteen. Paikannukseen perustuvaa klusterointia voidaan käyttää myös mekanismina, jolla voidaan yhdistää useiden näytteenottomenetelmien tulokset ja parantaa tarkkuutta verrattuna kuhunkin lähestymistapaan yksinään. Lopuksi ennustamme ja validoimme säätelysekvenssejä, jotka ovat osittain vastuussa nisäkkäiden A-tyypin g-aminovoihapporeseptorin (GABA A R) alayksikön geenien transkriptionaalisesta valvonnasta. Sijaintiklusterointi on hyödyllinen keino parantaa laskennallisia sitoutumiskohtien ennusteita, ja sitä voidaan mahdollisesti soveltaa nisäkkäiden geeniekspression ymmärtämiseen. Erityisesti nisäkkäiden GABA A R -alayksiköiden geeniperheen ennustetut säätelymekanismit voivat avata uusia tutkimusväyliä tämän farmakologisesti tärkeän välittäjäainereseptorijärjestelmän ymmärtämiseksi.

**Tulos**

Paikannusryhmittely parantaa laskennallista sitoutumiskohtien havaitsemista ja tunnistaa uusia cis-säätelykohteita nisäkkäiden GABA A -reseptorin alayksiköiden geeneissä.

**Esimerkki 1.5131**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on merkittävä uusi tartuntatauti. SARS-virukseen liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) tartunnan saaneilla ihmisillä on ensisijaisesti keuhkotulehdus, mutta heille voi kehittyä myös maksan, ruoansulatuskanavan ja munuaisten patologiaa. Me rokotimme marmosetteja (Callithrix jacchus) kehittääksemme SARSin pienen kädellisen mallin. Kaksi C. jacchus -ryhmää rokotettiin intratrakeaalisesti SARS-CoV:tä sisältävällä soluviljelmän supernatantilla. Ajan kuluessa tapahtuvaa patogeneesiä koskevassa tutkimuksessa eläimiä arvioitiin 2, 4 ja 7 päivän kuluttua tartunnasta morfologisten muutosten ja viruksen replikaation todisteiden varalta. Kaikille eläimille kehittyi multifokaalinen mononukleaarinen interstitiaalinen pneumoniitti, johon liittyi monitumaisia synsyktiosoluja, turvotusta ja bronkioliittia useimmissa eläimissä. Virusantigeeni paikallistui immunohistokemiallisesti pääasiassa infektoituneisiin alveolimakrofageihin ja tyypin 1 keuhkosoluihin. Virus-RNA:ta havaittiin kaikilla eläimillä ruumiinavauksessa saaduista keuhkokudosuutteista. Virus-RNA:ta havaittiin myös henkitorven imusolmukkeessa ja sydänlihaksessa yhdessä tulehduksellisten muutosten kanssa joillakin eläimillä. Useimmilla eläimillä havaittiin maksatulehdus, joka ilmeni pääasiassa multifokaalisena lymfosyyttisenä hepatiittina, johon liittyi yksittäisten hepatosyyttien nekroosia. Nämä havainnot osoittavat, että marmosetti on lupaava kädellinen SARS-CoV:n patogeneesin tutkimiseen. (Am J Pathol 2005, 167:455-463).

**Tulos**

Immunopatologia ja infektiosairaudet Pneumoniitti ja monielinjärjestelmäsairaudet vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen tartuttamilla marseteilla (Callithrix jacchus).

**Esimerkki 1.5132**

Muiden kirjoittajien tutkimustulokset osoittavat, että altistuminen sisäilman maalien kemiallisille päästöille on yhteydessä aikuisten astmaoireisiin. Ensimmäisinä elinvuosinaan lapset ovat alttiita obstruktiivisille hengitystiesairauksille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää asunnon uudelleenmaalauksen vaikutusta imeväisten hengitystieoireisiin kahden ensimmäisen elinvuoden aikana. Leipzigin allergiariskilapsia koskeva tutkimus (Leipzig Allergy Risk Children Study, LARS) on syntymäkohorttitutkimus, jonka sisäänottokriteerit ovat seuraavat: kaksoispositiivinen perheen atopia-anamneesi, napanuoraverestä saatu IgE > 0,9 kU/l tai alhainen syntymäpaino välillä 1500 ± 2500 g. LARSin yhteydessä 186 riskilapsen vanhempaa täytti kyselylomakkeen, joka koski heidän lastensa hengitystieoireita ja asunnon uudelleen sisustamista ensimmäisen ja toisen elinvuoden lopussa. Yhteensä 22 % lapsista kärsi obstruktiivisesta keuhkoputkentulehduksesta kerran tai useammin ensimmäisen elinvuotensa aikana, ja 11 %:lla tämä sairaus ilmeni toisen elinvuotensa aikana. Asunnon uudelleen sisustaminen vaikutti merkittävästi obstruktiivisen keuhkoputkentulehduksen ilmaantumiseen ensimmäisen (OR 4,1 95%CI 1,4 ± 11,9) ja toisen elinvuoden aikana (OR 4,2 95%CI 1,4 ± 12,9). (OR-arvot on oikaistu napanuoraveren IgE > 0,9 kU/l, syntymäpainon 2500 g, miehen sukupuolen ja vanhempien kaksoispositiivisen atopia-anamneesin, kosteuden, tupakoinnin tai lemmikkieläimen asunnossa huomioon ottaen). Samanaikainen kontaminaatio remonttitoimista ja lisäaltistukset, kuten tupakointi, lemmikki tai kosteus asunnossa, lisäsivät obstruktiivisen keuhkoputkentulehduksen riskiä ensimmäisenä vuonna (OR 9,1; 95 %:n CI 2,3 ± 34,8) sekä toisena vuonna (OR 5,1; 95 %:n CI 1,6 ± 15,6). Tietomme viittaavat siihen, että asunnon uudelleen sisustaminen liittyy akuuttien tulehdusten kehittymiseen, mutta ei krooniseen vaikutukseen hengitysteihin atopiariski-ikäisillä lapsilla. Altistuttaessa useammalle kuin yhdelle ympäristötekijälle havaittiin selviä vaikutuksia.

**Tulos**

International Journal of Hygiene and Environmental Health Asuntojen uudelleen sisustaminen edistää obstruktiivista keuhkoputkentulehdusta atopian riskiryhmään kuuluvilla lapsilla ± LARS-tutkimuksen tulokset

**Esimerkki 1.5133**

Ihmisen perimän alueiden kopiolukuvaihtelut (CNV) on yhdistetty useisiin sairauksiin. Esittelemme matemaattisesti järkevän ja laskennallisesti tehokkaan algoritmin, jolla voidaan analysoida tarkasti CNV:t DNA-näytteessä käyttämällä nanofluidista laitetta, joka tunnetaan nimellä digitaalinen array. Tätä numeerista algoritmia hyödynnetään kopioluvun vaihtelun ja siihen liittyvän tilastollisen luottamusvälin laskemiseen, ja se perustuu todennäköisyysteorian ja tilastotieteen tuloksiin. Annamme myös kaavoja, joita voidaan käyttää läheisinä approksimaatioina.

**Tulos**

DNA-näytteen kopioluvun vaihtelun matemaattinen analyysi digitaalisen PCR:n avulla nanofluidisella laitteella

**Esimerkki 1.5134**

Useimmat ihmisillä esiintyvät uudet tartuntataudit ovat eläinperäisiä. Vaikka zoonoottiset taudit ovat peräisin ensisijaisesta säiliöstä, useimmissa teoreettisissa tutkimuksissa on kuitenkin keskitytty pääasiassa yhden isännän prosesseihin, joko yksinomaan ihmisiin tai yksinomaan eläimiin, ottamatta huomioon eläimistä ihmisiin tapahtuvan tartunnansiirron merkitystä uusien tartuntatautien dynamiikan ymmärtämisessä. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, mikä merkitys leviävällä siirrolla on tautipesäkkeiden lukumäärän ja koon selittämisessä. Ehdotamme yksinkertaista stokastista altis-tartunnan saaneiden-saatujen-palanneiden mallia, jossa satunnainen isäntä saa toistuvan tartunnan säiliöstä (esim. ihminen zoonoosilajin tartuttamana), ja jossa otetaan huomioon kaksi

**Tulos**

Epidemian stokastinen dynamiikka, kun epidemia leviää toistuvasti endeemisestä reservoarista

**Esimerkki 1.5135**

Echinacea on yksi yleisimmin käytetyistä kasviperäisistä valmisteista, mutta sen hyödystä flunssan ehkäisyssä ja hoidossa on kiistaa. Niinpä teimme meta-analyysin, jossa arvioimme echinacean vaikutusta flunssan esiintyvyyteen ja kestoon. Meta-analyysiin otettiin mukaan 14 ainutlaatuista tutkimusta. Flunssan ilmaantuvuus ilmoitettiin kertoimena (OR) ja 95 prosentin CI:nä, ja flunssan kesto ilmoitettiin painotettuna keskihajontana (WMD) ja 95 prosentin CI:nä. Painotetut keskiarvot ja keskihajonnat laskettiin satunnaisvaikutusten mallilla (DerSimonian-Laird-menetelmä). Heterogeenisuutta arvioitiin Q-statistiikalla ja L'Abbé-diagrammien tarkastelulla, ja julkaisuvirheitä arvioitiin Eggerin painotetun regressiotilaston ja suppilodiagrammien visuaalisen tarkastelun avulla. Echinacea vähensi flunssan puhkeamisen todennäköisyyttä 58 % (OR 0-42; 95 % CI 0-25-0-71; Q-statistiikka p<0-001) ja flunssan kestoa 1-4 päivää (WMD -1-44, -2-24 -0-64; p=0-01). Vastaavasti merkittävät vähennykset säilyivät alaryhmäanalyyseissä, jotka rajoitettiin Echinaguardin/Echinacinin käyttöön, lisäravinteiden samanaikaiseen käyttöön, kylmälle altistumismenetelmään, Jadad-pisteisiin, jotka olivat alle 3, tai fiksoidun tehokkuuden mallin käyttöön. Julkaistut todisteet tukevat echinacean hyötyä flunssan esiintyvyyden ja keston vähentämisessä.

**Tulos**

Echinacean arviointi flunssan ehkäisyssä ja hoidossa: meta-analyysi.

**Esimerkki 1.5136**

Sen jälkeen, kun sikojen epidemiallinen ripulivirus (PEDV) puhkesi toukokuussa 2013, yhdysvaltalaiset sianlihantuottajat ovat menettäneet lähes viisi miljoonaa pikkupossua. Pyrkiessämme ymmärtämään PEDV:n evoluutiota Yhdysvalloissa ja mahdollisesti kehittämään torjuntastrategian, vertasimme tartunnan saaneesta porsaasta eristetyn PEDV-kannan genomisekvenssejä sen in vitro mukautettuun versioon. Alkuperäistä PEDV-kantaa kasvatettiin Vero-soluissa ja se läpäistiin 10 kertaa sarjamuodossa MARC145-solulinjassa. Alkuperäisen PEDV-kannan ja in vitro passivoidun viruksen sekvenssianalyysi osoittaa, että soluviljelyssä tapahtuva adaptaatio muuttaa erityisesti PEDV-piikkiproteiinia, kun taas avoimen lukukehyksen 1a/b (ORF1a/b) koodaama polyproteiini, nukleoproteiini, NS3B (ORF3) sekä kalvo- ja kuoriproteiinit pysyvät muuttumattomina.

**Tulos**

Porcine Epidemic Diarrhea Virus Genome Sequences of Porcine Epidemic Diarrhea Virus: In vivo ja in vitro -fenotyypit

**Esimerkki 1.5137**

Respiratory Pathogen 13 Detection Kit (13× kit) pystyy osoittamaan samanaikaisesti 11 hengitystievirusta, Mycoplasma pneumoniae (MP) ja Chlamydia yhdellä reaktiolla. Käyttämällä 572:ta sairaalahoidossa olleelta lapselta kerättyä nenänielun aspiraattia arvioitiin 13×-pakkauksen kliinistä suorituskykyä 11 hengitystieviruksen havaitsemisessa verrattuna rutiinikäytössä olevaan 2-putki-multipleksikäänteistranskriptio-PCR-määritykseen (2-putki-määritys), jota käytetään Kiinan maakunnallisissa tautien torjunta- ja ennaltaehkäisykeskuksissa. 13×-pakkauksen kliinistä suorituskykyä MP:n ja klamydian havaitsemiseksi arvioitiin kaupallisilla reaaliaikaisilla kvantitatiivisilla PCR-pakkauksilla (qPCR) tai sekvensoinnilla. Testattujen virusten osalta määrityksen yhdenmukaisuus oli 95,98 % ja kappakerroin 0,89. Kaikki 13×-kitin avulla havaitut MP- ja klamydiapositiiviset näytteet vahvistettiin oikeiksi positiivisiksi. 13×-pakkauksen hyödyntäminen kliinisissä tilanteissa auttaa lääkäreitä arvioimaan kliinistä tulosta virustyypin tai monitieinfektioiden mukaan ja rajoittamaan antibioottien käyttöä.

**Tulos**

Kliininen arviointi uudesta yhden putken multiplex-käänteistranskriptio-PCR-määrityksestä 11 hengitystieviruksen, Mycoplasma pneumoniae:n ja Chlamydian samanaikaiseen havaitsemiseen sairaalahoidossa olevilla lapsilla, joilla on akuutti hengitystieinfektio.

**Esimerkki 1.5138**

Nuorten nautaeläinten herpesvirus 5 (BHV5) -infektioon liittyy usein kuolemaan johtava neurologinen sairaus, ja siksi se on houkutteleva malli viruksen aiheuttaman meningoenkefaliitin patogeneesin tutkimiseen. Kun BHV5 on replikoitunut nenän limakalvolla, se tunkeutuu keskushermostoon (CNS) pääasiassa hajuradan kautta. Synnynnäinen immuunivaste, jonka isännän kasvot laukaisevat viruksen replikaatiolle hajureittiä pitkin, tunnetaan huonosti. Hiljattain on osoitettu, että BHV5:llä kokeellisesti tartunnan saaneiden lehmien keskushermostossa on havaittu konservoitujen patogeeniin liittyvien molekyylimallien, kuten Tollin kaltaisten reseptorien (TLR), säätelyä. Uusi näkökulma isännän ja patogeenin vuorovaikutuksen ymmärtämiseen on syntynyt selvittämällä mikroRNA-verkostoa (miRNA), joka on vuorovaikutuksessa synnynnäisen immuunivasteen kanssa neurotrooppisten virusinfektioiden aikana. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että TLR:ien 3, 7 ja 9 ilmentymisen ja miR-155:n transkription välillä on yhteys 16:n akuutista BHV5:n aiheuttamasta neurologisesta sairaudesta kärsivän lehmän hajulohkoissa (OB). OB:t analysoitiin virusantigeenien ja genomin, miR-155:n ja TLR 3, 7 ja 9:n ilmentymisen varalta ottaen huomioon kolme pääaluetta: hajureseptorineuronit (ORN), glomerulaarinen kerros (GL) ja mitraalisolukerros (ML). BHV5-antigeenit ja glykoli-C-geeniä vastaavat virusgenomit havaittiin kaikilla OBs-alueilla fluoresoivalla vasta-ainemäärityksellä (FA) ja PCR:llä. TLR 3-, 7- ja 9-transkriptiot olivat ylössäätyneet ORN- ja ML-kerroksissa, mutta vain ORN-kerroksissa havaittiin positiivinen korrelaatio TLR3:n ja miR-155:n transkription välillä. ML:ssä miR-155 korreloi positiivisesti kaikkien tutkittujen TLR:ien kanssa. Tässä tulokset osoittavat, että miR-155-transkriptio BHV5-infektoituneessa OB-kudoksessa liittyy TLR-ekspressioon erityisesti ORN-kerroksissa, mikä voi olla uusi ikkuna lisätutkimuksille.

**Tulos**

Tollin kaltaisten reseptorien 3, 7 ja 9 transkriptioon liittyvä miR-155:n ilmentyminen BHV5-tartunnan saaneiden nautojen luontaisesti tartuttamissa hajulohkoissa.

**Esimerkki 1.5139**

Lepakot ovat koronavirusten ja muiden zoonoosipotentiaalia omaavien virusten luonnollisia varastoalueita. Floridassa on kotoperäisiä, ei-vaeltavia brasilianlepakoiden (Tadarida brasiliensis) populaatioita, jotka useimmiten oleskelevat kolonioissa keinotekoisissa rakennelmissa. Toisin kuin Brasiliassa ja Meksikossa, Floridan lepakoiden levittämiä viruksia ei ole tutkittu riittävästi. Raportoimme alfa-koronaviruksen RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) geenisekvenssin havaitsemisesta kahden 19:stä eri T. brasiliensis -lajin lepakon ulosteesta, jotka olivat yleisen terveydentilansa kannalta arvioituja pyydystettyjä/vapautettuja lepakoita. RdRp-sekvenssi on samankaltainen mutta ei identtinen aiemmin havaittujen sekvenssien kanssa, jotka on löydetty kahden eri lepakkolajin (T. brasiliensis ja Molossus molossus) ulosteista Brasiliassa. Muiden vastaavaa työtä tekevien kokemusten mukaan yritykset eristää virus soluviljelmistä eivät onnistuneet. Oletamme, että tätä ja hyvin sukua olevaa alfakoronavirusta kantavat brasilialaiset vapaapyrstölepakot, jotka elävät laajalla ekologisesti ja alueellisesti rajatulla alueella. Koska useat ihmisiin vaikuttavat koronavirukset ovat peräisin lepakoista, tutkimuksemme herättää kysymyksen, ovatko työssämme havaitun kaltaiset koronavirukset vielä havaitsematta olevia ihmisten ja muiden eläinten kuin lepakoiden taudinaiheuttajia.

**Tulos**

Alphacoronavirus vRNA:n havaitseminen brasilialaisen vapaapyrstölepakon (Tadarida brasiliensis) ulosteesta yhdestä Floridan yhdyskunnasta, Yhdysvallat.

**Esimerkki 1.5140**

Tavoitteet: Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Kiinan aikuisväestön terveydentilan muutosta vuosien 2003 ja 2008 välillä nopean talouskasvun ja terveydenhuoltojärjestelmän parantamisen vuoksi. Menetelmät: Analysoitiin Kiinan kolmannen ja neljännen kansallisen terveyspalvelututkimuksen tiedot, jotka kattoivat 141 927 asukasta vuonna 2003 ja 136 371 asukasta vuonna 2008, jotka olivat .18-vuotiaita. Tulokset: Kiinalaiset vastaajat ilmoittivat vuonna 2008 todennäköisemmin sairaudesta kuin vuonna 2003. Tupakointi väheni hieman miesten ja naisten keskuudessa, ja säännöllinen liikunta parani huomattavasti. Stratifioidut analyysit paljastivat merkittäviä väestöryhmittäisiä eroja kroonisten sairauksien esiintyvyydessä vuosien 2008 ja 2003 suhteellisissa osuussuhteissa: naisten, iäkkäiden, Han-kansalaisten, naimattomien ja leskien, lukutaidottomien, maaseudun ja Kiinan itäosien asukkaiden keskuudessa oli muita ryhmiä enemmän kasvua. Päätelmät: Kiinalaisilla aikuisilla oli vuonna 2008 huonompi terveydentila kroonisten sairauksien osalta kuin vuonna 2003. Kiinan terveydenhuoltouudistus kohtaa tulevina vuosina entistä monimutkaisempia haasteita, jotka johtuvat kiinalaisten aikuisten terveydentilan heikkenemisestä.

**Tulos**

Aikuisväestön terveydentilan muutokset Kiinassa alkaen

**Esimerkki 1.5141**

Influenssa A -viruksen (IAV) alatyyppispesifisyys määräytyy sen kahden pintaglykoproteiinin, hemagglutiniinin (HA) ja neuraminidaasin (NA) perusteella. HA:lle on olemassa 16 eri alatyyppiä (H1-H16) ja NA:lle yhdeksän. H1N1 IAV:n epidemiset kannat vaihtuvat usein ja aiheuttavat vuotuisia kausiluonteisia epidemioita sekä satunnaisia pandemioita, kuten vuoden 1918 surullisenkuuluisa influenssapandemia. Äskettäinen pandemian A/H1N1 IAV:n (H1N1pdm-virus) leviäminen ihmisiin korostaa jälleen H1N1 IAV:n aiheuttamaa kansanterveydellistä huolta. Useissa tutkimuksissa on tunnistettu tiettyjen HA-alatyyppien sisällä konservoituneita epitooppeja, joita voidaan käyttää diagnostiikassa. H1N1 IAV:n immuunispesifisiä epitooppeja ei ole kuitenkaan arvioitu täysin. Tässä tutkimuksessa H1N1pdm-viruksen HA-proteiinin lineaarisia epitooppeja tunnistettiin peptidiskannauksella käyttäen päällekkäisten peptidien kirjastoja H1N1pdm-potilaiden toipilasseerumia vastaan. Yhden epitoopin, P5:n (aa 58-72), todettiin olevan immunodominantti potilailla ja aiheuttavan korkeatitterisiä vasta-aineita hiirillä. Moninkertaiset sekvenssikohdistukset ja in silico -kattavuusanalyysi osoittivat, että tämä epitooppi on erittäin konservoitunut influenssa H1 HA:ssa [kattavuus 91,6 % (9 860/10 767)] ja puuttuu lähes kokonaan muista alatyypeistä [kattavuus 3,3 % (792/23 895)]. Tämä aiemmin tuntematon lineaarinen epitooppi sijaitsee HA:n viiden tunnetun antigeenikohdan ulkopuolella. Tähän epitooppiin perustuva peptidi-ELISA-menetelmä kehitettiin, ja se korreloi hyvin (x 2 = 51,81, P,0,01, Pearsonin korrelaatiokerroin R = 0,741) hemagglutinaation estotestin kanssa. Erittäin konservoitunut H1-alatyypille spesifinen immunodominantti epitooppi voi muodostaa perustan uusien määritysten kehittämiselle H1N1 IAV:n serodiagnostiikkaa ja aktiivista seurantaa varten.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen hemagglutiniiniproteiinissa olevan erittäin pitkälle säilyneen H1-alatyypille spesifisen, diagnostista potentiaalia omaavan epitoopin tunnistaminen.

**Esimerkki 1.5142**

Amaryllidaceae-alkaloidin lykoriinin C-renkaan hydroksyyliryhmien suora kemoselektiivinen differentiaalinen funktionalisointi, joka mahdollistaa 1,2-hydroksyyliryhmien valikoivan manipuloinnin. Synteettisistä ja luonnollisista lykoriinialkaloideista koostuva minikirjasto valmistettiin ja niiden apoptoosia indusoivaa vaikutusta tutkittiin ihmisen leukemiasoluissa (Jurkat). Tämän mielenkiintoisen, apoptoosia aiheuttavan farmakofoorin luonteesta saadaan lisätietoa, mukaan lukien vaatimus molemmista vapaista hydroksyyliryhmistä rengas-C:ssä.

**Tulos**

Lykoriinin farmakofoorin rakenne-aktiivisuustutkimukset: Apoptoosin voimakas aiheuttaja ihmisen leukemiasoluissa.

**Esimerkki 1.5143**

Taustaa: HIV-1:n RNA-genomin nukleotidikoostumus on vinoutunut ja siinä on ylimäärin As:ää. Tämän silmiinpistävän ilmiön selittämiseksi on esitetty useita hypoteeseja, mutta HIV-1-genomin A-lukua ei ole toistaiseksi manipuloitu systemaattisesti. Syynä tähän varaukseen on todennäköisyys, että tunnetut ja tuntemattomat sekvenssimotiivit kärsivät tällaisesta massiivisesta mutaatiomenetelmästä, mikä johtaa replikaatiokyvyttömiin virusmutantteihin. Esittelemme ensimmäisen yrityksen lisätä ja vähentää A-lukua HIV-1 RNA:n suhteellisen pienessä polymeraasi (pol) -geenin segmentissä. Mutaatiovaikutuksen minimoimiseksi kehitettiin uusi mutaatiomenetelmä, joka perustuu HIV-1-isolaateissa esiintyvään luonnolliseen sekvenssivaihteluun. Tämän fylogenian ohjaaman mutageneesin avulla pystyttiin luomaan replikaatiokykyisiä HIV-1-mutantteja, joiden paikallinen A-luku oli merkittävästi lisääntynyt tai vähentynyt. Villityypin (wt) viruksen paikallinen A-luku (40,2 %) kasvoi 46,9 prosenttiin tai pieneni 31,7 ja 26,3 prosenttiin. Nämä HIV-1-variantit replikoituvat tehokkaasti in vitro huolimatta siitä, että pol-muutokset aiheuttavat melko syvällisen muutoksen HIV-SIV-sekvenssiavaruudessa. Kun nämä tulokset ulotetaan koskemaan koko 9 kb:n RNA-genomia, voidaan varovaisesti ehdottaa, että A-rikkaan allekirjoituksen ei tarvitse säilyä. Tämä tutkimus antoi myös viitteitä siitä, että hiljaiset koodonimuutokset, erityisesti G:stä A:ksi, määrittävät alatyyppikohtaiset sekvenssiesimerkit.

**Tulos**

HIV-1 sietää muutoksia pol-geenin pienen segmentin A-lukumäärässä.

**Esimerkki 1.5144**

Taustaa: Eläinten ulosteet koostuvat monien eri mikro-organismien, kuten bakteerien ja virusten, yhteisöstä. Sikojen ulosteissa esiintyvien virusten monimuotoisuudesta on saatavilla vain vähän tietoa. Tässä kuvataan protokolla, joka on optimoitu virushiukkasten kokonaisfraktion puhdistamiseksi sikojen ulosteista. Puhdistettujen DNA- ja RNA-virusten genomit monistettiin samanaikaisesti PCR:llä, ja niille tehtiin syväsekvensointi, jota seurasi bioinformatiikan analyysi. Menetelmän tehokkuutta seurattiin käyttämällä prosessikontrollia, joka koostui kolmesta bakteriofagista (T4, M13 ja MS2), joilla oli erilainen morfologia ja genomityyppi. Näytteeseen lisättiin määritellyt määrät bakteriofageja, ja niiden määrää arvioitiin kvantitatiivisella PCR:llä valmistusprosessin aikana. Tulokset: Menetelmää sovellettiin viiden sian yhdistettyyn ulostenäytteeseen. Näytteestä saatiin 69 613 sekvenssilukua. Kaikki lisätyt bakteriofagit tunnistettiin lukujen sekvenssianalyysin avulla. Kaikkiaan 7,7 prosentissa lukemista havaittiin merkittäviä sekvenssi-identiteettejä julkaistujen virussekvenssien kanssa. Ne olivat pääasiassa peräisin bakteriofageista (73,9 %) ja nisäkkäiden viruksista (23,9 %); 0,8 % sekvensseistä oli identtisiä kasvivirusten kanssa. Runsaimmin havaitut sikavirukset olivat kobuvirus, rotavirus C, astrovirus, enterovirus B, sapovirus ja picobirnavirus. Lisäksi tunnistettiin sekvenssejä, jotka olivat identtisiä simpanssin ulosteeseen liittyvän pyöreän ssDNA-viruksen kanssa. Koko genomin analyysi osoittaa, että tämä virus, joka on alustavasti nimetty sian ulosteeseen liittyväksi pyöreäksi ssDNA-virukseksi (PigSCV), edustaa uutta sikavirusta. Vakiintunut protokolla mahdollistaa DNA- ja RNA-virusten samanaikaisen havaitsemisen sikojen ulosteista, mukaan lukien toistaiseksi tuntemattomien virusten tunnistaminen. Sitä voidaan soveltaa tutkimuksissa, joissa tutkitaan tautien etiologiaa, epidemiologiaa ja ekologiaa. Toteutettu prosessinvalvonta toimii laadunvalvontana, varmistaa menetelmän vertailukelpoisuuden ja sitä voidaan käyttää menetelmän optimoinnissa.

**Tulos**

Sian ulosteissa esiintyvien DNA- ja RNA-virusten samanaikainen tunnistaminen prosessinohjautuvalla syväsekvensoinnilla.

**Esimerkki 1.5145**

Immuunijärjestelmään liittyvät tekijät, kuten komplementtiradan aktivoituminen, liittyvät yhä useammin skitsofrenian etiologiaan ja patofysiologiaan. Komplementtiproteiini, C1q, sitoutuu immunoglobuliineista ja antigeeneistä koostuviin immunokomplekseihin ja auttaa niiden puhdistamisessa. Skitsofreniassa tapahtuvan C1q-aktivaation antigeenisiä ärsykkeitä ei tunneta. Skitsofreniaa sairastavilla henkilöillä on raportoitu ruoka-aineyliherkkyyttä, jolle on ominaista kohonneet IgG-vasta-aineet naudanmaidon kaseiineille ja vehnägluteeneille. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, missä määrin nämä elintarvikkeet saattavat muodostaa komplementin C1q-immuunikompleksien antigeenikomponentin henkilöillä, joilla on hiljattain alkanut skitsofrenia (n=38), joilla ei ole hiljattain alkanutta skitsofreniaa (n=61) ja joilla ei ole psykiatrisia kontrolleja (n=63). C1q-seropositiivisuus liittyi merkitsevästi molempiin skitsofreniaryhmiin (hiljattain alkanut skitsofrenia, odds ratio (OR)=8,02, p≤0,008; ei hiljattain alkanut skitsofrenia, OR=3,15, p≤0,03) verrattuna kontrolleihin (logistiset regressiomallit, jotka on korjattu iän, sukupuolen, rodun ja tupakointistatuksen suhteen). Kaseiini- ja/tai gluteeni-IgG:n sitoutuminen C1q:hen oli merkitsevästi lisääntynyt ryhmässä, jossa tauti ei ollut puhjennut hiljattain, verrattuna kontrolleihin (OR=4,36, p≤0,01). C1q-kaseiiniin/gluteeniin liittyvien immuunikompleksien merkittävät määrät ja C1q:n korrelaatiot ruoansulatuskanavan tulehduksen merkkiaineen kanssa muussa kuin hiljattain alkaneessa skitsofreniassa viittaavat siihen, että ruoka-antigeenien määrä systeemisessä verenkierrossa on kohonnut, kenties tautiin liittyvän suoliston muuttuneen läpäisevyyden kautta. Henkilöillä, jotka ovat taudin puhkeamisen alkuvaiheessa, C1q-aktivaatio voi heijastaa immuunikompleksien muodostumista muiden kuin kaseiiniin tai gluteeniin liittyvien antigeenien kanssa, C1q-autovasta-aineiden esiintymistä ja/tai immuunikompleksin komponenttien dissosioitunutta tilaa. Yhteenvetona voidaan todeta, että komplementin aktivaatio voi olla hyödyllinen biomarkkeri skitsofrenian diagnosoimiseksi taudin varhaisessa vaiheessa. Tulevissa prospektiivisissa tutkimuksissa olisi arvioitava kaseiini- ja gluteenittoman ruokavalion vaikutuksia C1q-aktivaatioon skitsofreniassa.

**Tulos**

Komplementti C1q:n immuunikompleksien muodostuminen maitokaseiinien ja vehnägluteenien kanssa skitsofreniassa NIH Public Access Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.5146**

On kiireellisesti kehitettävä tehokkaita rokotteita keuhkoruttoa vastaan, joka on erittäin tappava ja tarttuva tauti, jonka aiheuttaa gramnegatiivinen Yersinia pestis -bakteeri. Tässä osoitamme, että uusi DNA-rokote, joka ilmentää Y. pestis -bakteerin muunnettua V-antigeenia (LcrV), jossa on ihmisen kudosplasminogeeniaktivaattorin (tPA) signaalisekvenssi, sai aikaan voimakkaan V-spesifisen vasta-ainevasteen BALB/c-hiirissä. Tämä tPA-V-DNA-rokote suojasi hiiriä intranasaaliselta altistumiselta tappaville Y. pestis -annoksille. Vertailun vuoksi villiä V-tyypin antigeenia ilmentävä DNA-rokote oli paljon tehottomampi. Ainoastaan tPA-V muodosti spontaanisti oligomeerejä ja sai aikaan korkeamman IgG2a-vasta-ainevasteen immunisoiduissa hiirissä, mikä viittaa lisääntyneeseen T H 1 -tyyppiseen soluvälitteiseen immuunivasteeseen. Tietomme osoittavat, että antigeenin muokkaus on tehokas keino saada aikaan korkealaatuinen suojaava immuunivaste konformaatioherkkiä antigeenejä vastaan. Nämä tulokset tukevat sitä, että optimoiduilla DNA-rokotteilla on potentiaalia suojata bakteeripatogeeneja vastaan enemmän kuin yleisesti tunnustetaan.

**Tulos**

DNA-rokote, joka tuottaa LcrV-antigeenia oligomeereissä, suojaa hiiriä tehokkaasti tappavalta ruttoruton limakalvohaasteelta.

**Esimerkki 1.5147**

Kenneth L. Meyer on Yhdysvaltain ulkoministeriön ulkoasiainhallinnon virkamies, joka työskentelee tällä hetkellä Rooman Tri-Missionissa Italiassa. Yli 17 vuoden aikana hän on palvellut Aasiassa, Euroopassa, Lähi-idässä ja Yhdysvalloissa. Tässä artikkelissa esitetyt mielipiteet ovat hänen omia mielipiteitään eivätkä välttämättä vastaa Yhdysvaltain hallituksen mielipiteitä. Tiivistelmä: Pandemia on yksi tuhoisimmista maailmanlaajuiselle turvallisuudelle kuviteltavissa olevista iskuista. Kuten historia osoittaa, tämä katastrofi ja sen jälkivaikutukset voivat nykymaailmassa luoda kohtauksen, joka ei eroa Ilmestyskirjan kuvauksesta, jossa vaalea hevonen ja sen ratsastaja Kuolema kylvävät tuhoa "miekalla ja nälällä ja rutolla". Omien etujemme ja turvallisuutemme suojelemiseksi on välttämätöntä, että Yhdysvallat ryhtyy ennaltaehkäiseviin toimiin mahdollista pandemiaa vastaan. Tässä artikkelissa väitetään, että yksi tärkeä hillitsemisen ala on ilmastonmuutos, joka on vuorovaikutuksessa maailman väestön kasvavan kaupungistumisen kanssa. Nämä kaksi tekijää yhdessä lupaavat massiivisia häiriöitä globaalille turvallisuudelle, ja niiden tuhoisan potentiaalin vuoksi on ratkaisevan tärkeää, että Yhdysvaltojen kansallisen turvallisuuden ammattilaiset ottavat tämän pahimman mahdollisen tulevaisuuden huomioon politiikkoja ja strategioita kehittäessään. Jos laajamittainen pandemia todella puhkeaa, kuten monet tutkijat pitävät mahdollisena, olemmeko valmistautuneet käsittelemään sitä? Olemmeko ryhtyneet tarvittaviin toimiin pahimman mahdollisen tilanteen lieventämiseksi? Tässä artikkelissa esitetään myös, että ennaltaehkäisypyrkimysten johtavan toimijan olisi oltava Yhdysvaltain armeija, jolla on ulottuvuus ja resurssit, joita muilla ei ole. Biologiset uhat - olivatpa ne sitten luonnossa syntyneitä, vahingossa tapahtuneita tai tarkoituksellisia - kuuluvat vakavimpiin uhkiin, joita Yhdysvallat ja kansainvälinen yhteisö kohtaavat. -Yhdysvaltojen kansallinen biopuolustusstrategia 1 Vakaiden kansainvälisten järjestelmien kirous on niiden lähes täydellinen kyvyttömyys ennakoida kuolemaan johtavia haasteita. -Henry Kissinger 2

**Tulos**

Ilmastonmuutoksen ja kaupungistumisen aiheuttaman pandemian superuhan kohtaaminen

**Esimerkki 1.5148**

Taustaa Joulukuussa 2019 Wuhanissa, Kiinassa, ilmeni uuden koronaviruksen (SARS-CoV-2) aiheuttama keuhkokuume. Tapausten määrä on lisääntynyt nopeasti, mutta tietoja SARS-CoV-2-pneumonian kliinisistä ominaisuuksista ilman liitännäissairauksia verrattuna normaaleihin kontrolleihin kiinalaisessa Han-väestössä on vain vähän. Tavoitteenamme on kuvata SARS-CoV-2 -keuhkokuumeen epidemiologiset ja kliiniset ominaisuudet ilman liitännäissairauksia verrattuna normaaliin kontrolliryhmään kiinalaisessa Han-väestössä. Menetelmät Retrospektiivinen, monikeskustutkimus 69 peräkkäisestä sairaalahoitopotilaasta, joilla oli varmistettu SARS-CoV-2-pneumonia, Tutkimusjoukkoon kuului 69 sairaalahoitopotilasta, joilla oli varmistettu SARS-CoV-2-pneumonia ilman liitännäissairauksia, ja 14 117 normaalia kontrollia. Potilaista 50,7 % oli miehiä ja 49,3 % naisia. 1,5 % potilaista oli oireettomia tapauksia, 63,8 % potilaista oli lieviä tapauksia ja 36,2 % potilaista oli vakavia tai kriittisiä tapauksia. Verrattuna lieviin potilaisiin (n=44), vaikeat tai kriittiset potilaat (n=25) olivat huomattavasti vanhempia (mediaani-ikä 67 vuotta [IQR, vs. 49 vuotta [IQR, 36-60]; p<0,01). Kuumetta oli 98,6 prosentilla potilaista. Toiseksi yleisin oire oli yskä (62,3 %), väsymys (58,0 %), yskökset (39,1 %) ja päänsärky (33,3 %). Inkubaatioajan mediaani oli 4 päivää (IQR 2-7). Leukosyyttien määrä oli 74,1 % ja lymfosyyttien määrä 45,9 % normaaleista kontrolleista. Lymfosyyttien tyhjenemisilmiö (PLD) havaittiin vakavissa tai kriittisissä tapauksissa 100 prosentissa. Laktaattidehydrogenaasi-, D-dimeeri-, prokalsitoniini- ja interleukiini-6-tasot erosivat merkittävästi lievien ja vakavien tai kriittisten tapausten välillä. Rintakehän tietokonetomografiakuvissa havaittiin molemminpuolisia laikkumaisia kuvioita (49,3 %), paikallisia laikkumaisia varjostumia (29,0 %) ja lasimaasälpäpeitettä (21,7 %). 7,3 %:lla potilaista diagnosoitiin ARDS, 7,3 %:lla potilaista diagnosoitiin akuutti sydänvaurio (troponiini I >28 pg/ml) ja 4,4 %:lla potilaista diagnosoitiin sieni-infektio tai sokki. 4,3 % potilaista kotiutettiin, 1,5 % potilaista oli kuollut ja 1,5 % potilaista oli toipunut. Johtopäätökset Tässä 69 potilaan monikeskustapaussarjassa, jossa ei ollut liitännäissairauksia, täysi Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/antaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint 3 kuvataan oireettomien, lievien, vakavien ja kriittisten tapausten kirjo. Potilaista 50,7 % oli miehiä ja 49,3 % naisia. 1,5 % potilaista oli oireettomia tapauksia, 63,8 % potilaista oli lieviä tapauksia ja 36,2 % potilaista oli vaikeita tai kriittisiä tapauksia. 4,3 % potilaista on kotiutettu, 1,5 % potilaista on kuollut ja 1,5 % potilaista on toipunut. Niistä 25 potilaasta, joilla oli vaikea tai kriittinen sairaus, 12,0 %:lle potilaista tehtiin ei-invasiivinen mekaaninen ventilaatio, 8,0 %:lle potilaista tehtiin invasiivinen mekaaninen ventilaatio ja 4,0 % potilaista kuoli. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

SARS-CoV-2 -keuhkokuumeen kliiniset ominaisuudet verrattuna kiinalaisen han-väestön kontrolliryhmiin.

**Esimerkki 1.5149**

Virusinfektioita sairastaa vuosittain kolmesta viiteen miljoonaa potilasta. Yleisesti käytetyt viruslääkkeet ovat usein teholtaan rajallisia ja niillä on vakavia haittavaikutuksia, mutta kasviuutteita on käytetty lääkinnällisiin tarkoituksiin jo muinaisista ajoista lähtien, ja ne tunnetaan niiden viruslääkkeistä ja siedettävämmistä sivuvaikutuksista. Näin ollen luontoon perustuva lääkehoito voi olla asianmukainen vaihtoehto virussairauksien hoidossa. Tätä silmällä pitäen on kehitetty ja käytetty erilaisia farmaseuttisia formulaatioita ja jakelujärjestelmiä, kuten mikkeleitä, nanohiukkasia, nanosuspensioita, kiinteitä dispersioita, mikropalloja ja kiteitä, itse nano- ja mikroemulsioituvia lääkeainejakelujärjestelmiä (SNEDDS- ja SMEDDS-järjestelmiä), luonnontuotteiden antiviraaliseen jakeluun. Nämä erilaiset tekniikat tarjoavat tehokkaan ja luotettavan lääkkeellisten fytokemikaalien toimituksen. Kun otetaan huomioon viruslääkehoidon haasteet ja mahdollisuudet, tässä katsauksessa esitetään todennettuja tietoja lääkekasveista ja niihin liittyvistä kasviperäisistä aineista, joilla on viruslääkkeisiin liittyvää aktiivisuutta, sekä sovellettuja strategioita näiden kasviuutteiden ja biologisesti aktiivisten fytokemikaalien toimittamiseksi.

**Tulos**

Lääkekasveista peräisin olevien fytokemikaalien antiviraalinen vaikutus: Sovellukset ja lääkkeiden jakelustrategiat

**Esimerkki 1.5150**

Lukuisien patogeenisten virusten lisääntyminen riippuu isännän proteaaseista, jotka ovat sen vuoksi nousseet potentiaalisiksi viruslääkkeiden kohteiksi. Joissakin tapauksissa, esimerkiksi influenssavirusten osalta, niiden toiminta viruksen leviämissyklin aikana tunnetaan suhteellisen hyvin, kun ne pilkkovat ja aktivoivat viruksen pintaglykoproteiineja. Muiden virusten, kuten Ebola-viruksen, kohdalla isäntäproteaasien tehtävä replikaation aikana on vielä epäselvä. Isäntäproteaasit voivat myös vaikuttaa virusinfektion patogeenisyyteen aktivoimalla proinflammatorisia sytokiineja. Joidenkin koronavirusten kohdalla ihmisen proteaasit voivat myös toimia ei-proteolyyttisesti, yksinkertaisesti reseptoreina viruksen sisäänpääsyä varten. Tällaisten proteiini-proteiinikontaktien estäminen on kuitenkin haastavaa, koska reseptoripinnat ovat usein litteitä ja niihin on vaikea vaikuttaa pienillä molekyyleillä. Sitä vastoin monilla proteaaseilla on hyvin määritellyt sitoutumistaskut. Siksi niitä voidaan pitää hyvin lääkkeellisinä kohteina, varsinkin jos ne ovat solunulkoisesti aktiivisia. Niiden kokeellisten kiderakenteiden määrä kasvaa jatkuvasti, mikä on tärkeä edellytys rationaaliselle rakenteeseen perustuvalle inhibiittorisuunnittelulle, jossa käytetään laskennallisen kemian välineitä yhdessä klassisen lääkekemian lähestymistapojen kanssa. Lisäksi isäntäproteaaseja voidaan pitää stabiileina kohteina, ja niiden estämisen pitäisi estää nopea resistenssin kehittyminen, jota usein havaitaan, kun käsitellään virusproteiineja. Muussa tapauksessa isäntäproteaasien estäminen voi vaikuttaa myös normaaleihin fysiologisiin prosesseihin, mikä johtaa sivuvaikutusten suureen todennäköisyyteen ja kapeaan terapeuttiseen ikkunaan. Siksi niitä olisi mieluiten käytettävä yhdistelmähoidoissa muiden viruslääkkeiden kanssa. Tällä strategialla pitäisi saada aikaan vahvempi viruslääkkeiden teho, mahdollistaa pienempien lääkeannosten käyttö ja minimoida sivuvaikutukset. Huolimatta lukuisista kokeellisista havainnoista niiden antiviraalisesta aktiivisuudesta ei toistaiseksi ole hyväksytty yhtään pienimolekyylistä isäntäproteaasin estäjää virusinfektioiden hoitoon. Proteaasin estäjät

**Tulos**

Isäntäproteaasin estäjien antiviraalinen potentiaali

**Esimerkki 1.5151**

Virusgenomiin lisätyt raportointigeenit mahdollistavat viruksen replikaation helpon ja nopean kvantifioinnin, mikä on tärkeää viruslääkkeiden tehokkaassa in vitro -seulonnassa tai viruksen leviämisen ja patogeneesin in vivo -analyysissä. Julkaistun suunnitelman perusteella olemme luoneet useita replikaatiokykyisiä influenssa A -viruksia, joissa on joko fluoresoivia proteiineja tai Gaussia-luciferaasia. Raportoijan aktiivisuus voitiin helposti mitata infektoiduissa viljelmissä, mutta Gaussia-luciferaasia koodaava virus oli vakaampi kuin fluoresoivia proteiineja kantavat virukset, ja siksi sitä analysoitiin yksityiskohtaisesti. Gaussia-luciferaasiaktiivisuuden kvantifiointi infektoituneen viljelmän supernatantissa mahdollisti viruksen leviämisen kätevän ja erittäin herkän havaitsemisen, ja entsymaattinen aktiivisuus korreloi infektoituneista soluista vapautuvien infektiivisten hiukkasten määrän kanssa. Lisäksi Gaussia-luciferaasia koodaavan viruksen avulla voitiin herkästi kvantifioida neuraminidaasin estäjän (NAI) zanamiviirin ja isäntäsolujen interferoni-indusoituvien transmembraaniproteiinien (IFITM) 1-3, joiden tiedetään estävän influenssaviruksen pääsyä soluun, antiviraalista aktiivisuutta. Lopuksi virusta käytettiin osoittamaan, että influenssa A -virusinfektio on herkkä endosomaalisen kolesterolin modulaattorille, mikä vastaa käsitystä, jonka mukaan IFITM-proteiinit estävät viruksen pääsyn muuttamalla endosomaalisen kalvon kolesterolitasoja. Yhteenvetona raportoimme uuden influenssa A -reporttiviruksen karakterisoinnista, joka mahdollistaa viruksen leviämisen ja sen estämisen nopean ja herkän havaitsemisen, ja osoitamme, että influenssa A -viruksen pääsy on herkkä endosomaalisen kolesterolitason muutoksille.

**Tulos**

Influenssa A -virus, joka koodaa erittyvää Gaussia-luciferaasia hyödyllisenä välineenä viruksen replikaation ja sen estämisen analysoimiseksi antiviraalisilla yhdisteillä ja soluproteiineilla.

**Esimerkki 1.5152**

Solujen C-tyypin lektiinien on raportoitu helpottavan filovirusinfektiota sitoutumalla filoviruksen glykoproteiinin (GP) glykaneihin. Ei kuitenkaan tiedetä selvästi, välittääkö C-tyypin lektiinien ja GP:n välinen vuorovaikutus kaikkia viruksen sisäänpääsyn vaiheita (eli kiinnittymistä, sisäistymistä ja kalvofuusiota). Tässä tutkimuksessa tuotimme vesicular stomatitis -viruksia, jotka on pseudotyypitetty mutantti-GP:llä, jonka oletettujen reseptorien sitoutumisalueiden rakenteet ovat heikentyneet ja siten niiden kyky infektoida apinan munuaissoluja, joita käytetään rutiininomaisesti virusten levittämiseen, on heikentynyt. Havaitsimme, että mutantti-GP:llä varustettujen virusten infektiivisyys laski C-tyypin lektiiniä ilmentävissä soluissa samansuuntaisesti kuin apinan munuaissoluissa, kun taas näiden GP:iden sitoutumisaktiivisuus C-tyypin lektiineihin ei korreloinut vähentyneen infektiivisyyden kanssa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että filovirusten C-tyypin lektiinivälitteinen tunkeutuminen edellyttää muita solumolekyylejä, jotka voivat osallistua virionin sisäistämiseen tai kalvofuusioon.

**Tulos**

C-tyypin lektiinit eivät toimi funktionaalisina reseptoreina filoviruksen pääsyssä soluihin.

**Esimerkki 1.5153**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) taudinpurkaukset aiemmin Lähi-idässä ja äskettäin Etelä-Koreassa ovat herättäneet vakavaa huolta kaikkialla maailmassa, mikä on vahvistanut tehokkaiden ja turvallisten rokotteiden kehittämisen tärkeyttä MERS-koronavirusta (MERS-CoV) vastaan. Useita rokotekandidaatteja on kehitetty virusvektoreiden, rekombinanttiproteiinien, DNA:n, nanohiukkasten ja rekombinantti-MERS-CoV:n pohjalta, ja jotkut niistä ovat osoittaneet tehoaan koe-eläimissä. Taloudellisen tuen vähäisyys on kuitenkin vaikeuttanut tehokkaiden ehdokkaiden siirtämistä prekliinisestä vaiheesta kliinisiin tutkimuksiin. Tässä esitämme yhteenvedon tällä hetkellä saatavilla olevista MERS-rokoteehdokkaista ja havainnollistamme tulevaa kehitystä koskevia strategioita, joiden tarkoituksena on saada valtion virastot ja suuret lääkeyhtiöt investoimaan enemmän varoja tehokkaiden ja turvallisten MERS-rokotteiden kehittämiseen.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä: nykytilanne ja rokotteiden kehittämisen tulevaisuudennäkymät

**Esimerkki 1.5154**

+ 1 frameshift-mutaatio M5631, joka sijaitsee hiivan mitokondriogenomin sytokromi c -oksidaasi II:n (COXII) geenissä (oxil), suppressoituu spontaanisti huomattavan suuressa määrin (20-30 %). Suppression tuloksena syntyvän täyspitkän villityyppisen COXII:n ansiosta mutanttikanta voi kasvaa "vuotavalla" fenotyypillä käymättömällä väliaineella. Tähän translaation suppressioon osallistuvien tekijöiden ja vuorovaikutusten selvittämiseksi kanta, jossa on frameshift-mutaatio, mutatoitiin MnC12-käsittelyllä, ja eristettiin suuri määrä mutantteja, joissa suppressio rajoittui. Niistä 20 mutantista, joilla oli voimakas, rajoitettu, hengitysvajaus (RD) -fenotyyppi, 6:lla todettiin olevan mutaatioita mitokondriogenomissa. Lisäksi geneettiset analyysit kartoittivat yhden mutaation tRNA pr° -geenin läheisyyteen ja kaksi muuta tRNA-klusterin alueelle, jossa kaksi kolmasosaa kaikista mitokondrioiden tRNA-geeneistä on koodattu. Spontaanin frameshift-suppression rajoitusastetta karakterisoitiin translaatiotasolla mitokondrioiden translaatiotuotteiden in vivo 3SS-merkinnällä ja immunoblottauksella. Tulokset osoittivat, että joissakin näistä mutanttikannoista frameshift-suppressiotuote syntetisoituu samassa määrin kuin vuotavassa emokannassa. On oletettavaa, että näissä kannoissa syntyy suppression seurauksena useampi kuin yksi ÷ 1 -runkosiirtymätuote: yksi on yhtä toimiva kuin villityyppinen COXII, toinen (toiset) on (ovat) epäfunktionaalinen (epäfunktionaalisia) ja estävät vuotavan kasvun ei-fermentoituvassa väliaineessa. Keskustellaan tämän heterogeenisen frameshift-suppression mahdollisesta mekanismista.

**Tulos**

Mitokondrion mutaatiot, jotka rajoittavat spontaania translaation frameshift-suppressiota hiivassa Saccharomyces cerevisiae

**Esimerkki 1.5155**

Olemme tutkineet Bunyaviridae-heimon Phlebovirus-sukuun kuuluvan Punta Toro -viruksen (PTV) membraaniglykoproteiinien oligomerisaatiota ja glykosylaation vaikutusta proteiinien vakauteen ja kuljetukseen. Käyttämällä sakkaroosigradienttisentrifugointia havaittiin, että PTV-infektoitujen tai rekombinantti-transfektoitujen solujen Gl- ja G2-glykoproteiinit sedimentoituivat dimeereiksi DSP-ristikytkennän jälkeen, mikä viittaa siihen, että G 1- ja G2-proteiinit liittyvät dimeereiksi ei-kovalenttisten vuorovaikutusten avulla. Pulssi-chase- ja kaksiulotteinen geelianalyysi osoittavat, että dimerisaatiota tapahtuu vastasyntetisoitujen Gl- ja G2-proteiinien välillä ja että pieni osa G2-proteiineista kootaan G2-homodimeereiksi. Gl- ja G2-proteiinien määrät vähenivät huomattavasti, kun taas nukleokapsidiproteiinin määrät pysyivät lähes muuttumattomina, kun PTV-infektoituja soluja käsiteltiin glykosylaation estäjällä, tunikamysiinillä, mikä osoittaa, että Gl- ja G2-proteiinit ovat epävakaita, jos glykosylaatio estetään.

**Tulos**

Gl- ja G2-glykoproteiinien oligomeerien kokoaminen Punta Toro -viruksen infektoimissa soluissa \*

**Esimerkki 1.5156**

Johdanto: Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa interleukiini-18:n (IL-18) ilmentyminen psoriaasileesioista peräisin olevissa keratinosyyteissä psoriaasileesioista riippumattomista ihosoluista peräisin oleviin keratinosyyteihin verrattuna ja tutkia ilmentymisen muutosta terapeuttisten toimenpiteiden jälkeen. Aineisto ja menetelmät: Tutkimukseen osallistui 16 psoriaasin eri kliinisiä alatyyppejä sairastavaa potilasta. Interleukiini-18-geenin ilmentymisen analyysi tehtiin reaaliaikaisella kvantitatiivisella PCR:llä. Jokaiselta potilaalta otettiin kolme koepalaa. Kaksi otettiin psoriaasi-ihon leesiosta ja kaksi ennen hoidon aloittamista ihosta, jota ei ollut vaurioitunut. Kolmas leesion aiheuttama ihobiopsia otettiin 2 kuukauden hoidon päätyttyä. Hoitona käytettiin paikallisia steroideja tai suun kautta annettavaa systeemistä metotreksaattia. Tulokset: Kaikilla 16 tutkituilla potilailla havaittiin merkitsevästi lisääntynyttä IL-18:n ilmentymistä psoriaasileesioista peräisin olevissa keratinosyyteissä ennen hoitoa ja hoidon jälkeen, kun niitä verrattiin koskemattomasta ihosta peräisin oleviin keratinosyyteihin (p = 0,001 ja p = 0,002 vastaavasti). IL-18:n ilmentyminen iholeesioissa hoidon jälkeen oli merkitsevästi vähäisempää kuin leesion iholla ennen hoitoa (p = 0,023). Kaikkien tutkittujen potilaiden psoriaasi-iholeesioissa IL-18-ekspressio korreloi merkitsevästi taudin keston (r = 0,40 ja p = 0,01) ja psoriaasin kliinisen vaikeusasteen (r = 0,72 ja p = 0,001) kanssa. Päätelmät: IL-18:n lisääntynyt ilmentyminen potilaidemme psoriaasileesioiden keratinosyyteissä ja sen korrelaatio taudin keston ja vaikeusasteen kanssa tukivat käsitystä psoriaasista T-soluvälitteisenä autoimmuunisairautena. Näin voitaisiin luoda terapeuttisia ja ennaltaehkäiseviä lähestymistapoja psoriaasiin, jotka viime kädessä johtavat potilaiden parempiin hoitotuloksiin.

**Tulos**

Interleukiini-18:n ilmentyminen ja hoitovaste psoriaasia sairastavilla potilailla.

**Esimerkki 1.5157**

Tämän 22 päivän mittaisen subakuutin tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida menetelmiä, joilla koiran kiertäviä immunoglobuliineja (IgM, IgG ja IgE) ja valikoituja B- ja T-lymfosyyttipopulaatioita (CD4-auttajat, CD8-suppressorit, pan-T ja pan-B) voidaan testata immunotoksisuuden testausta varten käyttäen elinjärjestelmämenetelmää (konkordanssi). Immunoglobuliinitestauksen haasteaineena oli toistuva immunisointi kuusinkertaisella distemper-rokotuksella (DHLAPP), kun taas leukosyyttien osapopulaatioiden haasteaineena oli syklofosfamidihoito. Immunoglobuliinimittaukset tehtiin kaappaus-entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) ja leukosyyttien immunofenotyypin määritys fluoresiini-isotiosyanaatti/phykoerytriinikonjugaatiolla (virtaussytometria). Näillä menetelmillä tuotettujen tietojen tulkinnan helpottamiseksi otettiin käyttöön joukko parametreja, joita käytettäisiin tyypillisessä sääntelytutkimuksessa. Kehonpainot, ruoankulutus, kliiniset havainnot, täydellinen kliininen kemia ja virtsanäytemittaukset otettiin. Rintalastan luuytimen, pernan, suoliliepeen ja nielun takaosan imusolmukkeiden, kateenkorvan, maksan ja munuaisten brutto- ja mikropatologiset tutkimukset tehtiin. ELISA-menetelmä osoitti hyväksyttävää tutkimuksen sisäistä toistettavuutta IgM:n, IgG:n ja IgE:n osalta, ja arvot olivat hyvässä sopusoinnussa radiaalisen immunodiffuusion yhteydessä ilmoitettujen arvojen kanssa. Immunologinen haaste osoitti biologisen suuntauksen, jossa IgM:n määrä lisääntyi ennen IgG:n määrää, mutta IgE-vasteessa ei ollut havaittavaa suuntausta, eikä lymfosyyttien osapopulaatioissa ollut poikkeavuuksia. Tärkeimmät syklofosfamidiin liittyvät virtaussytometriset havainnot olivat, että B-solujen suhteellinen prosenttiosuus väheni dramaattisesti ja asteittain yhdisteen antamisen jälkeen; se väheni tilastollisesti miehillä päivänä 22 verrattuna päivään - 5. CD4- ja CD8-solujen suhteellinen osuus kasvoi, mutta CD4/CD8-suhde pysyi suhteellisen muuttumattomana, kun veren valkosolujen kokonaismäärä väheni asteittain. Suhteellisen CD4-prosenttiosuuden kasvu (vain miehillä) oli tilastollisesti merkitsevä kahden otoksen t-testin mukaan päivinä 17, 20 ja 22 verrattuna hoitoa edeltävään päivään - 5. Vertailupäivään. CD5-panT:n suhteellinen prosentuaalinen kasvu oli havaittavissa, mutta absoluuttiset luvut vähenivät dramaattisesti. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että immuunijärjestelmän arvioinnissa käytettävä elinjärjestelmämenetelmä, joka sisältää humoraaliset vasta-aineet, lymfosyyttipopulaatioiden laskennan ja lymforetiaalisten elinten patologisen arvioinnin, auttaa tulkitsemaan haitallista toksikologista vastetta. IgG:n mittaamiseen tarkoitetulla ELISA-menetelmällä havaittiin toistuvien rokotusten ja syklofosfamidihoidon aiheuttamat odotetut IgG-, IgM- ja IgE-pitoisuudet. Virtaussytometriamenetelmä oli hyväksyttävä www.elsevier.com/locate/toxlet : S 0 3 7 8 -4 2 7 4 ( 0 0 ) 0 0 0 1 7 3 -9 R.D. Jones et al. / Toxicology Letters 115 (2000) 33-44 34 valittujen koiran lymfosyyttipopulaatioiden mittaamiseen ja B-solujen odotetun vähenemisen havaitsemiseen syklofosfamidikäsittelyn seurauksena. Molemmat menetelmät voidaan lisätä testipatteristoon immunotoksisuuden arvioimiseksi koirien sääntelytutkimuksissa.

**Tulos**

ELISA- ja virtaussytometriamenetelmät toksikologisen arvioinnin suorittamiseksi beaglejen immunisoinnin ja syklofosfamidihaastattelun jälkeen.

**Esimerkki 1.5158**

Tehokkaan limakalvo-rokotevalmisteen kehittämiseksi sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) infektiota vastaan PEDV:n piikkiproteiinin immunodominantti aluetta S1 ja nukleokapsidia N koodaavat DNA-fragmentit lisättiin pPG1- (pintanäytteinen) tai pPG2-plasmidiin (sekretorinen), minkä jälkeen ne muunnettiin elektrotransformaatiolla Lactobacillus casei -bakteeriin (Lc), jotta saatiin neljä rekombinantti-kantaa: PG1-S1, PG2-S1, PG1-N ja PG2-N. Mahansisäisen annostelun jälkeen havaittiin, että elävä Lc:tä ilmentävä S1-proteiini yhdistettynä Lc:tä ilmentävään N-proteiiniin sai aikaan paljon voimakkaamman limakalvovasteen ja systeemisen immuunivasteen kuin edellinen yksinään (P<0,001), mutta hieman heikomman kuin jälkimmäinen yksinään (P>0,05). Lisäksi pintanäytteinen seos (PG1-S1+ PG1-N) osoitti voimakkaampaa immunogeenisuutta kuin sekretorinen seos (PG2-S1+ PG2-N) sekä PEDV:tä neutraloivaa tehoa in vitro (P<0,001). 49. päivänä viimeisen immunisoinnin jälkeen pintanäytteisellä seoksella, sekretorisella seoksella ja negatiivisella kontrollilla immunisoiduista hiiristä valmistettiin pernasoluja, joita stimuloitiin vastaavasti puhdistetulla N- ja S-proteiinilla. ELISA-analyysin tulokset osoittivat, että N-proteiini kykeni indusoimaan korkeamman IL-4- (P<0,001) ja IFN-γ-tason (P<0,001) kuin S1-proteiini immunisoiduissa hiirissä. Kaiken kaikkiaan Lc-ekspressoitu N-proteiini molekulaarisena adjuvanttina tai immunoenergian lisääjänä pystyi tehokkaasti helpottamaan limakalvojen ja systeemisten immuunivasteiden induktiota Lc-ekspressoidulla S1-alueella.

**Tulos**

Korkeatasoiset limakalvovasteet ja systeemiset immuunivasteet, jotka on saatu aikaan antamalla suun kautta Lactobacillus-ekspressoitua sikojen epidemiallisen ripulin viruksen (PEDV) S1-aluetta yhdistettynä Lactobacillus-ekspressoituun N-proteiiniin.

**Esimerkki 1.5159**

Monimuotoisuus ja plastisuus ovat kaksi makrofagien tunnusmerkkiä. M1-makrofagit (klassisesti aktivoituneet makrofagit) ovat pro-inflammatorisia ja niillä on keskeinen rooli isännän puolustautumisessa infektioita vastaan, kun taas M2-makrofagit (vaihtoehtoisesti aktivoituneet makrofagit) liittyvät anti-inflammatorisiin reaktioihin ja kudosten uudelleenmuodostukseen, ja ne edustavat kahta päätepistettä makrofagien aktivoitumisen täydestä spektristä. Makrofagien eri fenotyyppien muuntuminen säätelee tulehdussairauksien käynnistymistä, kehittymistä ja loppumista. Tässä tarkastelimme makrofagien polarisaation merkkejä ja toimintoja infektiossa, ateroskleroosissa, liikalihavuudessa, kasvaimissa, astmassa ja sepsiksessä ja ehdotimme, että makrofagien polarisaation kohdistaminen ja niiden fenotyypin vinouttaminen mikroympäristöön sopeutumiseksi saattaisi olla erittäin lupaavaa tulehdussairauksien hoidossa.

**Tulos**

Makrofagien polarisaatio tulehdussairauksissa

**Esimerkki 1.5160**

Tässä artikkelissa kerrotaan Hongkongin yliopiston kasvatustieteiden tiedekunnan liiketalouden maisterin tutkintoon kuuluvan moduulin suunnittelusta, toteutuksesta ja arvioinnista. Moduulissa käytettiin nimenomaista ongelmalähtöistä oppimista (PBL) tutkimaan haasteita, jotka liittyvät tieto- ja viestintätekniikan käyttöönottoon ja käyttöön hongkongilaisissa toisen asteen koulujen luokkahuoneissa. PBL vaikutti sekä siihen, miten opetussuunnitelmaa kehitettiin, että siihen, miten opiskelijat (n = 18) tutkivat tieto- ja viestintätekniikan integrointiin liiketalouden opetuksen yhteydessä liittyviä aiheita. Arviointi perustui viiteen arviointikysymykseen, jotka koskivat PBL:n toteuttamista, sitä, missä määrin PBL helpotti akateemista keskustelua, sitä, missä määrin uutta tieto- ja viestintätekniikkaa koskevaa tietämystä oli luotu, ohjaajan roolia ja tarjottua verkko-oppimisympäristöä. Arviointi osoitti, että PBL tarjosi käytännöllisen lähestymistavan tieto- ja viestintätekniikan tutkimiseen sekä kasvokkain että verkossa tapahtuvassa oppimisympäristössä, mikä johti "uuteen" tietämykseen haasteista, jotka liittyvät uusien teknologioiden käyttöönottoon ja käyttöön erilaisissa koulutusympäristöissä.

**Tulos**

Tieto- ja viestintätekniikan tutkiminen ongelmalähtöisen oppimisen avulla kasvokkain ja verkossa tapahtuvissa oppimisympäristöissä.

**Esimerkki 1.5161**

Ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) vastaisten rokotteiden suunnittelua on vauhdittanut suuresti havainto siitä, että monille tartunnan saaneille potilaille kehittyy lopulta erittäin voimakkaita, laajasti neutraloivia vasta-aineita (bnAb). Tärkeää on, että nämä bnAbsorbiinit ovat kehittyneet tunnistamaan viruksen kuoriproteiinin (Env) kahden proteiinikomponentin lisäksi myös lukuisia glykaaneja, jotka muodostavat suojaavan esteen Env-proteiinille. Koska Env on isännän glykoproteiineihin verrattuna huomattavasti yliglykosyloitunut, glykaaneista on tullut vasta-ainevasteen kohteita. Tämän vuoksi on tehty huomattavia ponnisteluja biofysikaalisten menetelmien kehittämiseksi ja validoimiseksi, jotta voitaisiin selvittää Env-piikkiglykoproteiinin monimutkainen rakenne ja sen glykaanien ja proteiiniepitopien yhdistelmä. Kuvaamme tässä, miten vankkojen biofysikaalisten menetelmien soveltaminen on muuttanut käsitystämme HIV:n Env-piikin rakenteesta ja toiminnasta ja edistänyt innovaatiota rokotteiden suunnittelustrategioissa, joissa otetaan huomioon olennaiset glykaanikomponentit.

**Tulos**

HIV:n glykaanikilven rakenne ja immuunijärjestelmän tunnistaminen

**Esimerkki 1.5162**

Tässä katsauksessa kerrotaan tutkimuksen edistymisestä ilmassa ja vedessä olevien suurimpien epäpuhtauksien vähentämisessä ympäristökatalyysin avulla. Ilman pilaantumisen torjunnan osalta tarkastellaan ja käsitellään NO x:n selektiivistä katalyyttistä pelkistämistä (SCR) ammoniakin ja hiilivetyjen avulla metallioksidi- ja zeoliittikatalyyttien avulla sekä Hg:n poistamista savukaasuista katalyysin avulla. Haihtuvien orgaanisten yhdisteiden (VOC-yhdisteiden) hapettamista valo- ja lämpökatalyysillä sisäilman laadun parantamiseksi tarkastellaan. Jäteveden käsittelyä varten esitellään epäorgaanisten ja orgaanisten epäpuhtauksien katalyyttistä poistamista jätevedestä. Lisäksi tässä katsauksessa käsitellään ilman ja veden epäpuhtauksien vähentämismenettelyn mekanismia katalyysin avulla. Lopuksi ehdotetaan ympäristön katalyysin tutkimussuuntausta ilman epäpuhtauksien ja jäteveden käsittelyä varten. Avainsanat ilman pilaantumisen torjunta, jäteveden käsittely, DeNO x , selektiivinen katalyyttinen pelkistys (SCR), haihtuvat orgaaniset yhdisteet (VOC), ympäristökatalyysi 2.1 NH 3 -SCR-katalyyttien kehittäminen 2.1. Ympäristökatalyysi 2.1. NH 3 -SCR-katalyyttien kehittäminen.1 NH 3 -SCR:n kemiallinen reaktio ja mekanismi korkeassa lämpötilassa Paikallaan olevissa lähteissä, kuten voimalaitoksissa ja teollisuuskattiloissa, käytettävät kaupalliset katalysaattorit perustuvat korkean lämpötilan SCR-katalysaattoriin (HT-SCR), V 2 O 5 -WO 3 (tai MoO 3 )/TiO 2 , joka toimii korkeassa lämpötilassa 350 °C-430 °C:n lämpötilassa [1]. V 2 O 5 on tärkein aktiivinen komponentti NO x:n katalyyttisessä pelkistämisessä, kun taas WO 3:a käytetään lisäaineena katalyyttisen aktiivisuuden ja lämpöherkkyyden lisäämiseksi.

**Tulos**

Ilman ja veden suurimpien epäpuhtauksien vähentäminen ympäristökatalyysin avulla

**Esimerkki 1.5163**

Immunoglobuliinien Fc-osan reseptorit (FcR:t) ovat vastuussa suurimmasta osasta vasta-aineiden soluvälitteisistä biologisista vaikutuksista. Suurinta osaa FcR-reseptoreista koodaa joukko geenejä, jotka ovat keskittyneet fcr-lokukseen, joka sijaitsee ihmisillä kromosomissa 1 ja hiirillä kromosomissa 1 ja 3. Kahdeksan (ihmisillä) ja kuusi (hiirillä) uutta geeniä löydettiin, jotka ovat sekoittuneet vastaavien fcr-lokusten FcR-geeneihin ja jotka koodaavat FcR:n kaltaisia molekyylejä (FcRL). FcR:t ja FcRL:t ovat geneettisesti, fylogeneettisesti, rakenteellisesti ja toiminnallisesti sukua. FcR:t ja FcRL:t eroavat kuitenkin huomattavasti toisistaan ligandiensa, kudosjakaumansa ja siten myös biologisten toimintojensa suhteen. Niiden biologisten ominaisuuksien järjestelmällinen vertailu johtaa siihen, että FcRL:t eivät ole samanlaisia kuin FcR:t. Ne muodostavat immunoreseptoriperheen sisällä yhden perheen, jonka jäsenet hoitavat erilaisia mutta toisiaan täydentäviä tehtäviä immuniteetissa ohjaamalla eri tavoin synnynnäisiä ja adaptiivisia vasteita.

**Tulos**

Fc-reseptorit ja Fc-reseptorin kaltaiset molekyylit immunoreseptoriperheessä

**Esimerkki 1.5164**

Öljyhiilivetyjen kokonaispitoisuus (TPH) ja polysykliset aromaattiset hiilivedyt (PAH-yhdisteet) ovat merkittäviä epäpuhtauksia, jotka vaikuttavat kansanterveyteen kaupunkialueilla, erityisesti Iranin kaltaisissa kehitysmaissa ja öljyrikkaissa maissa. Tässä tutkimuksessa arvioidaan katupölyn ja suspendoituneen pölyn sisältämien TPH-yhdisteiden ja PAH-yhdisteiden välistä suhdetta ja tutkitaan myrkyllisyystasoa Iranin tärkeimmän petrokemian keskuksen kaupunkiympäristössä. Tätä tarkoitusta varten Asaluyehin piirikunnassa kerättiin 21 katupölynäytettä TPH-analyysiä ja 48 katupölynäytettä PAH-analyysiä varten. Lisäksi seitsemän ilmapölynäytettä otettiin PAH-analyysiä varten. TPH-pitoisuudet vaihtelivat 240 ja 4400 mg kg -1 välillä, ja keskiarvo oli 1371,43 mg kg -1 . Suurin ∑PAH-pitoisuus (6016,3 mg kg -1 ) havaittiin petrokemian kompleksissa, kun taas pienin ∑PAH-pitoisuus (16,93 mg kg -1 ) mitattiin kaupunkialueella. PAH-yhdisteiden kokonaispitoisuuksien keskiarvot katupölyhiukkasissa olivat 491,35 mg kg -1 kesällä ja 304,04 mg kg -1 talvella. Tulokset osoittivat, että PAH-yhdisteiden pitoisuus oli kesällä suurempi. PAH-yhdisteiden lähteet tunnistettiin käyttämällä sekä PAH-yhdisteiden suhdelukuja että vankkoja tilastollisia menetelmiä, kuten yleistettyjä estimointiyhtälöitä (Generalized Estimating Equations, GEE), taaksepäin suuntautuvaa GEE:tä, logistista regressiota, pääkomponenttianalyysiä (PCA) yhdessä moninkertaisen lineaarisen regression (MLR) ja positiivisen matriisin faktoroinnin (PMF) kanssa. Tulokset osoittivat, että PAH-lajit ovat yleensä peräisin pyrogeenisista lähteistä ja noin 0,08 prosenttia TPH:sta oli tyypillisesti PAH-yhdisteitä. PAH-yhdisteiden petrogeeniset lähteet olivat kuitenkin teollisuusalueilla 11,2 kertaa yleisempiä kuin kaupunkialueilla. Myös taaksepäin suuntautuva GEE-malli osoitti, että TPH:hon vaikuttavat enemmän HMW-PAH-yhdisteet, erityisesti indeenit. Arvioitu elinikäinen syöpäriski (ILCR) oli yli 10 -4 , mikä osoittaa, että Asaluyehin asukkaat (erityisesti lapset ja sisätiloissa työskentelevät) altistuvat todennäköisesti syöpäriskille erityisesti ihokosketuksen ja pölyn nielemisen kautta.

**Tulos**

Öljyhiilivetyjen ja polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen kokonaismäärän lähteiden tunnistaminen PM 10 -hiukkasissa ja katupölyssä petrokemian tuotannon hot spotissa: Asaluyehin piirikunta, Iran

**Esimerkki 1.5165**

Kaksoisjuosteisesta RNA:sta riippuvainen proteiinikinaasi (PKR) säätelee viruksen vastaista aktiivisuutta, immuunivasteita, apoptoosia ja neurotoksisuutta. Gliatrooppinen koronavirusinfektio indusoi PKR:n aktivoitumista sekä infektoituneissa että infektoitumattomissa soluissa keskushermostossa (CNS). PKR:n puute lisäsi kuitenkin vain vähän viruksen replikaatiota eikä vaikuttanut IFN-α/β- tai IL-1β-ekspressioon. Vaikka Il-6-, Ccl5- ja Cxcl10-mRNA:n määrä väheni, proteiinitasot pysyivät ennallaan. Lisäksi PKR:n puutos vähensi selektiivisesti IL-10:n tuotantoa CD4- mutta ei CD8-T-soluissa vaikuttamatta CNS-patologiaan. Tulokset osoittavat PKR:n kyvyn tasapainottaa neuroinflammaatiota moduloimalla valikoivasti keskeisiä sytokiineja ja kemokiineja CNS:n residentti- ja CD4 T-soluissa.

**Tulos**

PKR-välitteinen tulehduksen ja IL-10:n säätely viruksen aiheuttaman enkefalomyeliitin aikana.

**Esimerkki 1.5166**

Taustaa: Joulukuun 2019 alusta lähtien vuoden 2019 uusi koronavirus on aiheuttanut keuhkokuume-epidemian Wuhanissa, Hubein maakunnassa Kiinassa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia tekijöitä, jotka vaikuttavat keuhkokuumeen etenemiseen COVID-19-potilailla. Liitännäistuloksia käytetään ennusteen arviointiin ja COVID-19-keuhkokuumeen optimaalisten hoitomuotojen löytämiseen. Menetelmät: Tähän tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, jotka testattiin positiivisiksi COVID-19:n suhteen nukleiinihapon osoittamisen perusteella. Potilaat otettiin vastaan kolmessa Wuhanin tertiäärisairaalassa 30. joulukuuta 2019 ja 15. tammikuuta 2020 välisenä aikana. Yksilölliset tiedot, laboratorioindeksit, kuvantamisominaisuudet ja kliiniset tiedot kerättiin, ja tilastollinen analyysi suoritettiin. Kliinisten tyypitystulosten perusteella potilaat jaettiin etenemisryhmään tai paranemis-/vakautumisryhmään. Jatkuvat muuttujat analysoitiin riippumattomien otosten t-testillä tai Mann-Whitneyn U-testillä. Kategoriset muuttujat analysoitiin käyttäen karsintatestiä tai Fisherin tarkkaa testiä. Logistinen regressioanalyysi tehtiin taudin etenemisen riskitekijöiden tutkimiseksi. : Seitsemänkymmentäkahdeksan potilasta, joilla oli COVID-19:n aiheuttama keuhkokuume, täytti sisäänottokriteerit ja otettiin mukaan tähän tutkimukseen. Tehokkuuden arviointi kahden viikon kuluttua sairaalahoidon jälkeen osoitti, että 11 potilaan (14,1 %) tila oli huonontunut ja 67 potilaan (85,9 %) tila oli parantunut/vakiintunut. Etenemisryhmän potilaat olivat merkitsevästi vanhempia kuin taudin paranemis-/vakiintumisryhmän potilaat (66 [51, 70] vuotta vs. 37 [32, 41] vuotta, U = 4,932, P = 0,001). Etenemisryhmässä oli huomattavasti suurempi osuus potilaista, joilla oli ollut tupakointihistoriaa kuin parantumis-/vakautumisryhmässä (27,3 % vs. 3,0 %,  2 =9,291, P =0,018). Kaikilla 78 potilaalla kuume oli yleisin alkuoire, ja suurin ruumiinlämpö sairaalaan tullessa oli merkittävästi korkeampi etenemisryhmässä kuin paranemis-/vakauttamisryhmässä (38,2 [37,8, 38,6]℃ vs. 37,5 [37,0, 38,4]℃, U=2,057, P =0,027). Lisäksi niiden potilaiden osuus, joilla oli hengitysvajaus (54,5 % vs. 20,9 %,  2 =5,611, P=0,028) ja hengitystaajuus (34 [18, 48] henkeä/min vs. 24 [16, 60] henkeä/min, U=4,030, P=0,004), olivat merkittävästi korkeammat etenemisryhmässä kuin parantamis-/vakauttamisryhmässä. C-reaktiivinen proteiini oli merkitsevästi koholla etenemisryhmässä verrattuna paranemis-/vakauttamisryhmään (38,9 [14,3, 64,8] mg/l vs. 10,6 [1,9, 33,1] mg/l, U=1,315, P=0,024). Albumiini oli merkitsevästi alhaisempi etenemisryhmässä kuin paranemis-/vakauttamisryhmässä (36,62 ± 6,60 g/l vs. 41,27 ± 4,55 g/l, U = 2,843, P = 0,006). Etenemisryhmän potilaat saivat todennäköisemmin korkeatasoista hengitystukea kuin parantamis-/vakauttamisryhmän potilaat ( 2 =16,01, P=0,001 ). Monimuuttujainen logistinen analyysi osoitti, että ikä (OR, 8,546; 95 % CI: 1,62844,864; P = 0,011), tupakointihistoria (OR, 14,285; 95 % CI: 1,57725,000; P = 0,018), kehon maksimilämpötila sairaalaan tullessa (OR, 8,999; 95 % CI: 1,036-78,147, P = 0.046), hengitysvajaus (OR, 8,772, 95 % CI: 1,94240,000; P = 0,016), albumiini (OR, 7,353, 95 % CI: 1,09850,000; P = 0,003) ja C-reaktiivinen proteiini (OR, 10,530; 95 % CI: 1,22434,701, P = 0,028) olivat taudin etenemisen riskitekijöitä. Päätelmät: Tunnistettiin useita tekijöitä, jotka johtivat COVID-19-keuhkokuumeen etenemiseen, mukaan lukien ikä, tupakointihistoria, kehon maksimilämpötila sairaalahoitoon tullessa, hengitysvajaus, albumiini, C-reaktiivinen proteiini. Näitä tuloksia voidaan käyttää COVID-19-keuhkokuumeen hoitokyvyn parantamiseen.

**Tulos**

Analyysi tekijöistä, jotka liittyvät sairauden lopputulokseen sairaalahoitoon otetuilla potilailla, joilla on vuoden 2019 uusi koronavirustauti

**Esimerkki 1.5167**

Tavoite Määrittää C. pneumoniaen, rinoviruksen, hengitystieinfektioviruksen (RSV), influenssaviruksen, metapneumoviruksen, adenoviruksen, parainfluenssaviruksen ja koronaviruksen esiintymistiheys lasten akuuteissa hengitystieinfektioissa. Menetelmät Tähän tutkimukseen otettiin mukaan sata yhdeksän hengitystieinfektiota sairastavaa lapsipotilasta. C. pneumoniaen, RSV-antigeenin ja influenssaviruksen osoittamiseen käytettiin reaaliaikaista PCR-, DFA- ja soluviljelymenetelmää. Muiden virusten havaitsemiseksi käytettiin multipleksi-PCR:ää. Tulokset Näytteissä ei havaittu C. pneumoniae -DNA:ta. Virus havaittiin 43 tapauksessa kurkunpään pyyhkäisynäytteistä (43/ 109, 39,4 %). Havaittujen virusten esiintymistiheysjärjestys oli seuraava: rinovirukset 14,7 %, RSV B 7,3 %, influenssa A 6,4 %, metapneumovirus 3,6 %, adenovirus 3,6 %, coronavirus 0,9 %, parainfluenssavirus tyyppi 3, 0,9 %, parainfluenssavirus tyyppi 4, 0,9 % ja RSV A 0,9 %. PCR- ja DFA-menetelmien herkkyys RSV-infektioiden diagnosoinnissa oli 100 % ja 100 %. PCR- ja DFA-menetelmien spesifisyys RSV-infektioiden osalta oli 97 % ja 100 %. PCR- ja soluviljelymenetelmien herkkyys influenssavirusinfektioiden osalta oli 100 % ja 100 %. PCR- ja DFA-menetelmien spesifisyys RSV-infektioiden osalta oli 96 prosenttia ja 100 prosenttia. Johtopäätökset Viruksen aiheuttajien esiintyvyydeksi todettiin 39,4 prosenttia. Influenssavirukset ja RSV olivat yleisiä. Myös metapneumovirus oli yleinen (3,6 %). C. pneumoniae ei ollut yleinen lasten akuutin hengitystiesairauden aiheuttaja.

**Tulos**

Yleisten virusten esiintyvyys akuuttien hengitystieinfektioiden etiologiassa

**Esimerkki 1.5168**

► Tässä syntymäkohorttitutkimuksessa on dokumentoitu ARI:n vaikutus imeväisen keuhkojen toimintakokeiden indekseihin, mikä näkyy merkittävästi alhaisempina imeväisen keuhkojen toimintakokeiden (IPFT) indekseinä pakotetun uloshengityksen tilavuuden ja virtausnopeuden osalta sekä korkeampina hengitystievastusta kuvaavina indekseinä. ► Hengitystieinfektioiden ja rinoviruksen lisäksi myös ihmisen koronavirus- ja ihmisen metapneumovirusinfektiot liittyivät merkitsevästi IPFT-indeksien heikkenemiseen. ► Tämä on yksi ensimmäisistä Aasiassa tehdyistä prospektiivisista syntymäkohorttitutkimuksista, joissa on osoitettu objektiivisesti yhteys imeväisiässä esiintyneiden, etiologiasta riippumatta esiintyneiden ARI-infektioiden ja virtauksen rajoittumista ja lisääntynyttä resistenssiä ilmentävien heikentyneiden IPFT-indeksien välillä kolmen vuoden iässä. Johdanto Imeväisiässä esiintyvillä akuuteilla hengitystieinfektioilla voi olla pitkäaikaisia vaikutuksia kehittyvään hengityselimistöön. Suunnittelimme prospektiivisen kohorttitutkimuksen selvittääksemme imeväisikäisen ARI:n vaikutusta keuhkojen toimintakokeiden indekseihin 3 vuoden iässä. Menetelmät Normaalien, täysiaikaisten vastasyntyneiden kohorttia seurattiin 6 kuukautta ja ARI-episodien aikana. Imeväisten keuhkojen toimintakokeet (IPFT) suoritettiin lähtötilanteessa ja jokaisella seurantakäynnillä käyttäen vuorokausihengityksen virtaus-tilavuus-silmukkaa, nopeaa thorako-abdominaalista kompressiota (RTC) ja korotettua tilavuutta sisältävää RTC-manööveriä. Kunkin ARI-episodin aikana nenänielun aspiraatista testattiin hengitystiepatogeenit reaaliaikaisella PCR:llä. Tulokset Seuloimme 3421 vastasyntynyttä; 310 otettiin mukaan; IPFT tehtiin 225:lle (pojille: 125 (55,6 %)) 3 vuoden kuluttua. Imeväisikäisenä 173 imeväisellä todettiin 470 ARI-episodia. Kolmen vuoden iässä lapsilla, joilla oli todettu imeväisiässä jokin ARI-episodi, oli pienempi pakotettu uloshengitystilavuus 1 s:ssa (FEV 1,0 ), pakotettu uloshengitystilavuus 0,75 s:ssa (FEV 0,75 ), pakotettu uloshengitystilavuus 0,5 s:ssa (FEV 0,5 ), pakotettu uloshengitysvirtaus 25-75 %:ssa FVC:stä (FEF 25-75 ) ja maksimaalinen uloshengitysvirtaus 25 %:ssa FVC:stä (MEF 25 ) verrattuna lapsiin, joilla ei todettu imeväisiässä ARI-episodeja. Uloshengitysvirtauksen (TEF) suhde 25 % tai 50 %:ssa uloshengitystilavuudesta ja huippu-TEF:n suhde (TEF 50 tai TEF 25 /huippu-TEF) 3 vuoden iässä oli merkitsevästi lisääntynyt lapsilla, joilla oli imeväisiässä ollut ARI. Johtopäätökset Imeväisikäinen ARI liittyy keuhkojen toimintaindeksien, kuten lisääntyneen resistanssin ja pienentyneen pakotetun uloshengitysvirtauksen ja -tilavuuden, heikkenemiseen 3 vuoden iässä.

**Tulos**

Imeväisikäisten akuuttien hengitystieinfektioiden vaikutus keuhkojen toimintakokeeseen 3 vuoden iässä: prospektiivinen syntymäkohorttitutkimus Lasten keuhkosairaudet

**Esimerkki 1.5169**

Taustaa: Adenovirus tyyppi 55 on ihmisen hengitystieinfektioiden taudinaiheuttaja, joka on liittynyt useisiin hengitystieinfektioiden puhkeamisiin sotilas- ja kouluväestössä. Tässä tutkimuksessa kuvaamme ensimmäistä HAdV55:n aiheuttamaa sairaalatautipesäkettä, joka on dokumentoitu Guangdongissa, Kiinassa. Aktiivista seurantaa suoritettiin mukana olleella neurokirurgisella vuodeosastolla. Neurokirurgisen osaston koko henkilökunnalta ja potilailta tutkittiin, oliko heillä ollut kuumetta (≥38 °C) tai suurentuneita nielurisoja taudinpurkauksen aikana. Kaikista tapauksista kerättiin kurkunäytteet ja demografiset tiedot. Kullekin näytteelle tehtiin yleisten hengitystievirusten määritykset käyttäen yksivaiheista käänteistä transkriptio-polymeraasiketjureaktiota. HAdV-positiiviset näytteet inokuloitiin Hep-2-soluihin eristämistä varten. Heksongeenit, kuitugeenit, pentongeenit ja koko genomi sekvensoitiin. Rakennettiin fylogeneettinen puu. Tunnistettiin 43 tapausta, joista 24 oli laboratoriossa vahvistettuja tapauksia ja 19 mahdollisia tapauksia. Sairaanhoitajilla oli korkein tartuntatauti, 36,4 prosenttia. Lääkäreiden tartuntatiheys oli 20,0 % ja sairaalahoitajien 16,7 %. HAdV55 oli ainoa taudinaiheuttaja, joka tunnistettiin tässä taudinpurkauksessa. Seitsemän eristetyn HAdV55-taudinaiheuttajan hekson-, kuitu- ja penton-geenit sekvensoitiin. Kaikki nämä geenit osoittivat 100-prosenttista homologiaa ja kuuluivat HAdV55 [P14H11F14]-klusteriin, mikä osoittaa, että HAdV55 oli ainoa viruskanta taudinpurkauksessa. Vaikka epidemiatutkimus ei ollutkaan ratkaiseva, se osoitti, että sairaanhoitajat toivat tautipesäkkeen sairaalan ulkopuolisista lähteistä. Oli todennäköistä, että tartunta oli siirtynyt henkilökunnasta sairaalapotilaisiin. sairaalainfektio, ihmisen adenovirus tyyppi 55, hengitystiesairaus | 329 YI et al.

**Tulos**

Adenovirustyypin B55-infektioryhmä Guangdongin yleissairaalan neurokirurgisella vuodeosastolla Kiinassa Taustaa: Ihmisen adenovirus tyyppi 55 on ihmisen hengitystiepatogeeni, joka on uudelleen ilmaantumassa.

**Esimerkki 1.5170**

COVID-19 on levinnyt Kiinasta muualle maailmaan reilussa kolmessa kuukaudessa, ja se on kehittynyt pandemiaksi, joka aiheuttaa useita humanitaarisia ja tieteellisiä haasteita. Tässä tutkimuksessa tutkittiin tartunnan maantieteellistä leviämistä ja korreloitiin sitä Kiinan, Italian ja Yhdysvaltojen ympärillä kiertävän Sentinel-5-satelliitin vuosittaisten ilmanlaatuindeksien kanssa. Väestön koon huomioon ottaen havaittiin, että virustartuntoja oli enemmän niillä alueilla, joilla esiintyi hiilimonoksidia (CO) ja typpidioksidia (NO2). Korkeampi kuolleisuus korreloi myös huonon ilmanlaadun kanssa, nimittäin korkeiden PM2.5-, CO- ja NO2-arvojen kanssa. Italiassa huonon ilmanlaadun ja SARS-CoV-2:n ilmaantumisen ja sen aiheuttaman kuolleisuuden välinen yhteys oli selvin. Samoin kuin tupakointi, saastuneilla alueilla asuvat ihmiset ovat alttiimpia SARS-CoV-2-infektioille ja aiheuttamalle kuolleisuudelle. Tämä viittaa edelleen ilmastonmuutoksen haitalliseen vaikutukseen epidemioiden ehkäisyssä.

**Tulos**

Ensimmäiset todisteet SARS-CoV-2:n aiheuttamasta korkeammasta sairastuvuudesta ja kuolleisuudesta alueilla, joilla ilmanlaatu on heikompi.

**Esimerkki 1.5171**

Sian epidemiaripulivirus (PEDV) ja sian deltacoronavirus (PdCV) aiheuttavat toisistaan erottamattomia kliinisiä oireita ja patologisia muutoksia sioilla. Tässä tutkimme PEDV:n ja PdCV:n antigeenistä suhdetta. Esitämme ensimmäiset todisteet siitä, että konservoidut epitoopit virusten nukleokapsidiproteiineissa reagoivat ristiin toistensa kanssa, vaikka viruksen neutralisaation ristireaktiivisuutta ei havaittu. Käytännössä näiden kahden hyvin samankaltaisen sikataudin ehkäiseminen edellyttää erillisten virusspesifisten rokotevalmisteiden kehittämistä.

**Tulos**

Kaksisuuntainen antigeeninen ristireaktiivisuus sikojen epidemiallisen ripuliviruksen ja sikojen deltacoronaviruksen välillä.

**Esimerkki 1.5172**

Koronaviruksilla on suuret positiivisjuosteiset RNA-genomit, jotka ovat 5′-kapseloituja ja 3′-polyadenyloituja. Genomin 5′-päässä olevat kaksi kolmasosaa sisältävät kaksi avointa lukukehystä (ORF), 1a ja 1b, jotka yhdessä muodostavat viruksen replikaasigeenin ja koodaavat kahta suurta polyproteiinia, jotka virusproteaasit prosessoivat 15-16 ei-rakenteelliseksi proteiiniksi, joista suurin osa osallistuu viruksen RNA-synteesiin. Genomin 3′-terminaalisessa kolmanneksessa sijaitsevat ORF:t koodaavat rakenne- ja liitännäisproteiineja, ja ne ilmentyvät 5′-johtajan sisältävistä subgenomisista mRNA:ista, jotka syntetisoidaan epäjatkuvaksi transkriptiona kutsutulla prosessilla. Coronaviruksen proteiinisynteesiin ei liity ainoastaan cap-riippuvaisia translaatiomekanismeja, vaan siinä käytetään myös säätelymekanismeja, kuten ribosomaalista frameshiftingiä. Coronaviruksen replikaation tiedetään vaikuttavan solutranslaatioon, johon liittyy stressin aiheuttamien signaalireittien aktivoituminen ja jossa käytetään virusproteiineja, jotka vaikuttavat solun mRNA:n translaatioon ja RNA:n vakauteen. Tässä luvussa kuvataan tämänhetkistä käsitystämme koronaviruksen mRNA:n translaatioon liittyvistä mekanismeista ja muutoksista isännän mRNA:n translaatiossa, joita on havaittu koronaviruksen infektoimissa soluissa.

**Tulos**

Viruksen ja solun mRNA:n kääntäminen koronaviruksen tartuttamissa soluissa.

**Esimerkki 1.5173**

Flavivirukset nystyävät endoplasmiseen retikulumiin ja kulkeutuvat eritysreitin kautta, jossa lievästi hapan ympäristö käynnistää hiukkasten uudelleenjärjestäytymisen ja mahdollistaa prM-proteiinin furiiniprosessoinnin pr:ksi ja M:ksi. Perifeerinen pr-peptidi pysyy sidottuna virukseen matalassa pH:ssa ja estää viruksen ja membraanin vuorovaikutuksen. Eksosytoosin yhteydessä pr:n vapautuminen neutraalissa pH:ssa viimeistelee viruksen kypsymisen infektiiviseksi hiukkaseksi. Yhdessä nämä todisteet viittaavat siihen, että pr saattaa suojata flaviviruksen fuusioproteiini E:tä eksosytoosireitin matalan pH:n ympäristössä. Tässä kehitimme in vitro -järjestelmän, jolla rekonstruoimme dengueviruksen (DENV) pr:n vuorovaikutuksen liukoisten typistettyjen E-proteiinien kanssa. Matalassa pH:ssa rekombinantti pr sitoutui sekä E:n monomeerisiin että dimeerisiin muotoihin ja esti niiden kalvoon asettumisen. Eksogeeninen pr oli vuorovaikutuksessa kypsän tarttuvan DENV:n kanssa ja esti spesifisesti viruksen fuusion ja infektion. E:n H244:n, pr-E:n rajapinnassa olevan erittäin konservoituneen histidiinijäännöksen, alaniinisubstituutio esti pr-E:n vuorovaikutuksen ja vähensi DENV-viruksen kaltaisten hiukkasten vapautumista. H244A-mutantin E-proteiinin taittuminen, kalvoon asettuminen ja trimerisaatio säilyivät, ja hiukkasten vapautuminen voitiin osittain pelastaa neutraloimalla sekretorisen reitin matala pH. Näin ollen pr toimii hiljentääkseen flaviviruksen fuusioaktiivisuuden viruksen erittymisen aikana, ja tämä toiminto voidaan erottaa prM:n chaperonitoiminnasta. Flaviviruksen pr-E-vuorovaikutukseen osallistuvien keskeisten jäännösten sekvenssikonservaatio viittaa siihen, että tämä proteiini-proteiini-rajapinta voi olla hyödyllinen kohde laajakirjoisille inhibiittoreille.

**Tulos**

In vitro- ja in vivo -tutkimukset tunnistavat tärkeitä piirteitä Dengue-viruksen pr-E-proteiinien vuorovaikutuksessa.

**Esimerkki 1.5174**

Taustaa: Melanooma on keuhkoissa useimmiten moninkertaisten kyhmyjen, yksinäisten kyhmyjen tai miliääristen invaasioiden kuvioina. Hyvin harvoin se esiintyy myös "hullunlaattakuviona" (jota kuvataan myös nimellä "päällystyskivi", "lippukivi" tai "laattakivikuvio"), mikä on vielä harvinaisempaa erillisissä kahdenvälisissä kyhmyissä. Tämän kuvion katsotaan johtuvan keuhkojen alveoliproteinoosista, mutta sen yhteys eri sairauksiin on epäselvä. Tapauksen esittely: 60-vuotiaalla miehellä todettiin keuhkomelanooma. Tietokonetomografiassa havaittiin erillisiä kahdenvälisiä kyhmyjä, joita ympäröi "päällystyskuvio". Kirjallisuuskatsauksessa löydettiin yli 40 sairaustyyppiä, joissa keuhkoissa on esiintynyt "päällystyskuvioita" - pääasiassa keuhkojen alveolaariproteinoosi, virusperäinen keuhkokuume, eksogeeninen lipoidinen keuhkokuume, bakteeriperäinen keuhkokuume, keuhkojen alveolaarinen mikroliitti, interstitiaalinen keuhkokuume, ARDS, skvaleenin aspiraatiokeuhkokuume, säteilykeuhkotulehdus, lääkeaineiden aiheuttama keuhkotulehdus, keuhko-optospiroosi, keuhkoveritulppa ja keuhkojen nokardioosi. Päätelmät: Kuvaamme ensimmäisen tapauksen, jossa keuhkomelanooma esiintyi erillisinä molemminpuolisina kyhmyinä, joihin liittyi tietokonetomografiakuvio. Vaikka keuhkojen päällystyskuviot ovat harvinaisia, yli 40 sairauden on raportoitu osoittavan niitä; lääkäreiden olisi harkittava keuhkojen melanoomaa erotusdiagnoosissa potilaille, joilla on tällainen kuvio.

**Tulos**

Keuhkomelanooma ja "hullu päällystyskuvio" rintakuvissa: tapausselostus ja kirjallisuuskatsaus

**Esimerkki 1.5175**

Taustaa: Ne liittyvät usein kausiluonteisiin ja/tai sääolosuhteisiin. Alkuperäiskansoilla saattaa olla maailmanlaajuisesti erilainen taakka ARI:n vuoksi kuin muilla kuin alkuperäiskansoilla. Tässä pöytäkirjassa kuvataan järjestelmällisen katsauksen toteuttamisprosessi, jonka tarkoituksena on tutkia, eroavatko ARI:n ja vuodenaikojen tai sääolosuhteiden väliset yhteydet samalla maantieteellisellä alueella asuvien alkuperäiskansojen ja muiden kuin alkuperäiskansojen ryhmien välillä. Menetelmät: Hakusanalla tehdään hakuja PubMed ® -, CAB Abstracts/CAB Direct © - ja Science Citation Index ® -aggregaattoritietokannoista. Kaksi riippumatonta arvioijaa seuloo artikkelit käyttämällä sisäänotto- ja poissulkemisperusteita, joita sovelletaan ensin otsikko- ja tiivistelmätasolla ja sitten koko artikkelin tasolla. Koko artikkelin seulonnan jälkeen säilytetyille artikkeleille tehdään harhaisuusriskin arviointi ja tiedot poimitaan. Heterogeenisuustestejä, meta-analyysejä sekä metsä- ja suppilokuvioita käytetään soveltuvien tutkimusten tulosten synteesiin. Keskustelu ja rekisteröinti: Tässä protokolla-asiakirjassa kuvataan järjestelmälliset tarkastelumenetelmämme asiaankuuluvan ARI-, vuodenaika- ja meteorologisen kirjallisuuden tunnistamiseksi ja analysoimiseksi vankalla raportoinnilla. Tulosten tarkoituksena on parantaa ymmärrystämme mahdollisista yhteyksistä vuodenaikojen ja sääparametrien ja ARI:n välillä ja, jos niitä havaitaan, siitä, vaihteleeko tämä yhteys paikan, väestön tai muiden ominaisuuksien mukaan. Tutkimusprotokolla on rekisteröity PROSPERO-tietokantaan (#38051).

**Tulos**

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen protokolla: vuodenaikojen ja sääolosuhteiden vaikutuksen vertailu akuutteihin hengitystieinfektioihin alkuperäiskansoilla ja muilla kuin alkuperäiskansoilla.

**Esimerkki 1.5176**

Miller-virulentti tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) kanta on tuotettu ja karakterisoitu. Soluviljelmien immunofluoresenssimäärityksessä (CCIF) kolmella peplomeeriproteiiniin (E 2) kohdistuvalla MAbilla oli perinukleaarista fluoresenssia ja neljällä luokittelemattomalla MAbilla oli solukalvon fluoresenssia. Kuusi näistä seitsemästä MAb:sta neutraloi sekä heikennetyn että virulentin TGEV:n, ja seitsemäs (luokittelematon MAb) neutraloi vain jälkimmäisen viruksen. Kahdella MAb:lla, jotka kykenivät sitoutumaan infektoituneiden solujen solukalvoon, oli alhaiset neutraloivien vasta-aineiden titterit (8-72), mutta ne pystyivät erottamaan virulentin ja heikennetyn TGEV:n toisistaan (neutraloivien titterien 9-72-kertaiset erot). Kahdella E 2 -spesifisellä MAb:lla oli korkeammat neutraloivien vasta-aineiden titterit (782-34 117), ja niiden titterit erosivat 4-13-kertaisesti heikennettyjä ja virulentteja TGEV-kantoja vastaan. Viidellä nukleokapsidiproteiinille (N) spesifisellä MAb:lla oli CCIF:ssä sytoplasminen, partikkelimainen fluoresenssi, eivätkä ne neutralisoineet TGEV:tä. TGEV:n virulenttien ja heikennettyjen kantojen vasta-aineiden CCIF-vasta-ainetitterien vertailu osoitti, että useimpien E 2 - ja kaikkien N-spesifisten vasta-aineiden tittereissä oli eroja, ja titterit olivat johdonmukaisesti korkeammat virulenttia TGEV:tä (homologista kantaa) vastaan. Hyperimmuuniantiseerumit, jotka on valmistettu gnotioottisilla sioilla heikennettyä, virulenttia ja hiljattain eristettyä TGEV-kantaa vastaan, saivat immunoprecipitoitua sekä heikennettyjen että virulenttien TGEV-kantojen kolme tärkeintä rakenneproteiinia. E 1- ja E 2 -proteiinien suhteelliset painoerot näiden kahden viruskannan välillä saatiin selville käyttämällä joko hyperimmuuneja sikojen seerumeita tai MAb:eja. Hyperimmuuni seerumit ja MAb:t saivat 48 K:n N-proteiinin lisäksi 44 K:n proteiinia, joka oli koimmunoprecipitoitunut hyperimmuuneilla seerumeilla ja MAb:eilla, mutta pääasiassa heikennetyn TGEV:n lysaateista.

**Tulos**

Monoklonaaliset vasta-aineet tarttuvan gastroenteriittiviruksen virulenttia kantaa vastaan: reaktiivisuuden vertailu virulentin ja heikennetyn viruksen kanssa.

**Esimerkki 1.5177**

Tavoite. Tavoitteena on kuvata innovatiivisen ensihoitopalvelun (EMS) johtamis-, valvonta- ja seurantajärjestelmän nopea kehittäminen ja käyttöönotto, jolla pyritään vähentämään vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) iatrogeenisen leviämisen riskiä terveydenhuollon laitosten, terveydenhuollon työntekijöiden ja potilaiden keskuudessa Ontariossa, Kanadassa, laitosten välisten potilassiirtojen seurauksena. Menetelmät. Terveydenhuollon ja kuljetuslääketieteen sidosryhmistä koostuva työryhmä kehitti ja toteutti lääketieteeseen perustuvan komento-, valvonta- ja seurantakeskuksen kaikkia laitosten välisiä (mukaan lukien akuutti- ja pitkäaikaishoito) potilassiirtoja varten Ontariossa, Kanadassa. Kehittäminen ja toteuttaminen tapahtui kolmessa erillisessä mutta päällekkäisessä vaiheessa: tarpeiden arviointi, suunnittelu ja toteutus sekä laajentaminen ja jatkuva toiminta. Tulokset. Tarpeiden arviointi, suunnittelu ja toteutus saatiin päätökseen alle 48 tunnissa käyttäen olemassa olevaa EMS-infrastruktuuria ja henkilöstöä. Keskus pystyi käsittelemään yli 500 potilassiirtopyyntöä päivässä 36 tunnin kuluessa ja yli 1 100 pyyntöä päivässä kahden viikon kuluessa. Laajentuminen uuteen fyysiseen tilaan mahdollistaa sen, että 40 työntekijää voi käsitellä jopa 1 500 pyyntöä päivässä. SARSin ei ole raportoitu levinneen laitosten välisistä potilassiirroista sen jälkeen, kun keskus aloitti toimintansa 1. huhtikuuta 2003, ja satunnaisten todisteiden mukaan se on tunnistanut jopa 13 uutta SARS-tapausta. Keskus jatkaa toimintaansa osana Ontarion sitoumusta huolellisen kuljetuslääketieteen ja infektioiden torjunnan seurauksena, vaikka uusia SARS-tapauksia ei ole raportoitu 12. kesäkuuta 2003 jälkeen. Tarvitaan lisätutkimuksia, jotta voidaan määrittää sen yleinen tehokkuus riskien vähentämisessä.

**Tulos**

HÄTÄAPUPALVELUJEN SIIRTOLUPAKESKUS TORONTON VAKAVAN AKUUTIN HENGITYSTIEOIREYHTYMÄN PUHKEAMISEN VUOKSI.

**Esimerkki 1.5178**

Retrovirusten leviäminen solusta toiseen virologisen synapsin (VS) kautta edistää taudin yleistä etenemistä. VS ovat erikoistuneita patogeenin aiheuttamia solurakenteita, jotka helpottavat HIV-1:n ja HTLV-1:n siirtymistä solusta soluun. VS tarjoaa mekanistisen selityksen soluyhteydessä tapahtuvalle retrovirusten replikaatiolle. Vaikka VS:llä on joitakin yhteisiä piirteitä neurologisten tai immunologisten synapsien kanssa, niillä on myös merkittäviä eroja. VS:n rooli ei välttämättä rajoitu ihmisen retroviruksiin, ja kasvien synapsien esiin nouseva rooli viittaa siihen, että VS:t saattavat hyvinkin olla konservoituneita rakenteita sekä eläin- että kasvivirusten solu-solu-levityksessä. VS:n erittely on vasta alussa, mutta se tarjoaa jo nyt runsaasti tietoa ja kiehtovia näkemyksiä virusten replikaatiomekanismeista ja solujen välisestä viestinnästä. Biologisten järjestelmien monimutkainen toiminta edellyttää solujen kykyä toimia synkronoidusti. Solujen kyky olla läheisessä kosketuksessa toisiinsa mahdollistaa nopean tiedonvaihdon suunnatun erittymisen kautta. Monimutkaisissa järjestelmissä, kuten hermo- ja immuunijärjestelmässä, plasmakalvon proteiinien tyypilliset uudelleenjärjestelyt näkyvät solun ja solun liitoskohdassa, jota kutsutaan synapsiksi. Synapsi määritellään "stabiiliksi adheesioristeykseksi, jonka yli tieto välittyy suunnatun erittymisen avulla".^ Neuraalisen synapsian (NS) käsite esiteltiin ensimmäisen kerran yli sata vuotta sitten, ja se kuvattiin stabiilina rakenteena, joka on organisoitu ja erikoistunut solujen väliseen viestinvälitykseen neuronien välillä. Pre- ja postsynaptisten neuronien plasmamembraanit ovat vierekkäin, ja informaatio välittyy seuraavaan soluun välittäjäaineiden erittymisen kautta. Suotuisan mikroympäristön luomiseksi tarvitaan synapsien vakauttamista telineproteiineilla, pääasiassa kadheriineilla ja muilla adheesiomolekyyleillä (tarkasteltu artikkelissa 1). Immuunijärjestelmässä T-solujen ja antigeenin esittelevien solujen (APC) väliset vuorovaikutukset ovat olennaisia tehokkaan adaptiivisen immuunivasteen kannalta. Vastaavasti kuin hermostossa, nämä erikoistuneet vuorovaikutussuhteet tapahtuvat immunologisen synapsin (IS) kautta. IS:n käsitettä on laajennettu koskemaan useita solusolujen välisiä vuorovaikutustyyppejä immuunijärjestelmän yhteydessä (reseptorikytkennän kautta tapahtuva signalointi, lyytiset granulaatit, sytokiinien ohjattu eritys) sen jälkeen, kun se kuvattiin ensimmäisen kerran 20 vuotta sitten (ks. ref. 2,3) . Vaikka IS:llä on monia yhtäläisyyksiä NS:n kanssa, se eroaa myös kahdessa suhteessa. Ensinnäkin IS:ään rekrytoitujen reseptorien ja adheesioproteiinien paneeli eroaa hermosynapsien reseptoreista ja adheesioproteiineista: integriineillä on keskeinen rooli IS:n vakauttamisessa. Toiseksi IS:n perustaminen on dynaaminen prosessi liikkuvien solujen välillä, kun taas hermosynapsi on pitkäikäinen. Sen vuoksi

**Tulos**

Virologinen synapsi virusten solu-solu-levityksessä

**Esimerkki 1.5179**

Tehokkaiden rokotteiden, erityisesti alayksikköpohjaisten rokotteiden, kehittäminen MERS-koronaviruksen (MERS-CoV) aiheuttamaa uutta Lähi-idän hengitystieoireyhtymää (MERS) vastaan on turvallisin keino estää MERS:n jatkuva leviäminen ihmisiin ja kameleihin. Tässä katsauksessa kuvataan lyhyesti MERS-CoV:n piikkiproteiinin (S-proteiini) ja sen reseptoria sitovan domeenin (RBD) rakenne, käsitellään MERS-rokotteiden kehittämisen nykytilaa ja esitellään strategioita, joita on käytetty RBD-pohjaisten alayksikkörokotteiden kehittämiseksi MERS:ää vastaan. Siinä esitetään myös yhteenveto tällä hetkellä saatavilla olevista MERS-CoV:n eläinmalleista ja ehdotetaan MERS-rokotteiden tulevaa suuntaa. Kaiken kaikkiaan tämä katsaus auttaa tutkijoita, jotka pyrkivät kehittämään tehokkaita ja turvallisia alayksikkörokotteita MERS-CoV:tä ja muita uusia koronaviruksia vastaan, jotka saattavat aiheuttaa tulevia pandemioita.

**Tulos**

Reseptoria sitovaan domeeniin perustuvat alayksikkörokotteet MERS-CoV:tä vastaan

**Esimerkki 1.5180**

Neljä typistettyä sian aminopeptidaasi N -proteiinia (pAPN, sian koronavirusten solureseptori) ilmentyi prokaryoottisoluissa. Spesifisen seerumin tunnistamista pAPN:ää vastaan näille proteiineille tutkittiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) ja immunoblottauksella. Proteiinien sitoutumiskykyä sian tarttuvaan gastroenteriittivirukseen (TGEV), joka on sian coronavirus, analysoitiin ELISA-testillä. Näiden proteiinien estovaikutus TGEV:n aiheuttamaan solutartuntaan analysoitiin plakkitesteillä. Tietojemme mukaan kolme typistettyä pAPN:ää reagoi positiivisesti spesifisen antiseerumin kanssa, ja pAPN:n tärkeimmät sitoutumisalueet rajoittuivat alueisiin 36aa-223aa, 349aa-591aa ja 592-963aa. Proteiinien sitoutumisaktiivisuus joko pAPN-vasta-aineeseen tai TGE-virioihin oli erilainen. Lisäksi typistetyt proteiinit estivät TGEV:n aiheuttaman solutartunnan eri määrin. Tulokset viittaavat siihen, että pAPN:n tärkeimmät vasta-ainetta sitovat domeenit voivat liittyä reseptoria sitoviin determinantteihin. APN:n roolia käsitellään virusten reseptorien käytön yhteydessä.

**Tulos**

Sian aminopeptidaasi N:n, tarttuvan gastroenteriittiviruksen solureseptorin, determinanttien sitoutumisen karakterisointi.

**Esimerkki 1.5181**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (SARS-CoV) aiheuttaa epätyypillisen keuhkokuumeen, joka vaikutti Aasiassa, Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa vuosina 2002-2003. Viruksen piikki- (S) glykoproteiini on vastuussa reseptorien sitoutumisesta ja kalvojen fuusioitumisesta. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on ehdotettu, että S-proteiinin karboksyylipääteosa (S2-alayksikkö) on luokan I virusfuusion proteiini. Wimleyn ja Whiten rajapinnan hydrofobisuusasteikkoa käytettiin CoV:n S2-alayksikön sellaisten alueiden tunnistamiseen, jotka voivat assosioitua ensisijaisesti lipidikalvojen kanssa, sillä oletuksella, että näitä alueita vastaavat peptidit voivat toimia viruksen infektiivisyyden estäjinä. SARS-CoV:n ja hiiren hepatiittiviruksen (MHV) S2-alayksikön pituudelta tunnistettiin viisi aluetta, joilla on korkea rajapinnan hydrofobisuus. Peptidit, jotka olivat analogisia S2-alayksikön N-terminaalin tai pretransmembraanidomeenin alueiden kanssa, estivät SARS-CoV:n plakkien muodostumista 40-70 % 15-30 μM:n pitoisuuksilla. Mielenkiintoista on, että SARS-CoV:n tai MHV:n silmukka-alueen analogiset peptidit estivät viruksen plakkien muodostumista >80 % vastaavilla pitoisuuksilla. Havaitut vaikutukset olivat annosriippuvaisia (IC50-arvot 2-4 μM) eivätkä johtuneet peptidivälitteisestä solujen sytotoksisuudesta. Testattujen CoV-peptidien antiviraalinen aktiivisuus tarjoaa houkuttelevan perustan uusien fuusiopeptidien inhibiittorien kehittämiselle, jotka vastaavat fuusioproteiinin heptadi-toistoalueiden ulkopuolisia alueita.

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) infektiivisyyden estäminen peptideillä, jotka ovat analogisia viruksen piikkiproteiinin kanssa NIH Public Access

**Esimerkki 1.5182**

TiO 2 -fotokatalyytit valmistettiin ja päällystettiin pinnoille. Erittäin ohuet TiO 2 -pinnoitteet saatiin aikaan pesupinnoitus- ja silkkipainotekniikoilla. Jälkimmäisellä menetelmällä saadaan aikaan kalvoja, joilla on erinomainen tarttuvuus ja jotka kestävät pesun vesisuihkussa. Naarmuuntumattomia pinnoitteita karakterisoitiin, ja röntgendiffraktio (XRD), atomivoimamikroskopia (AFM) ja N 2 -fysisorptiokyky osoittivat, että polyetyleeniglykolin (PEG) lisääminen ei ainoastaan parantanut TiO 2 :n pinnoiteominaisuuksia, vaan toimi myös huokostimena, joka tuotti suuren pinta-alan mesoporista TiO 2 :ta. Päällystetty TiO 2 osoitti parempaa aktiivisuutta kuin kaupallinen P25 TiO 2 etyleenin, etanolin, asetaldehydin, isopropanolin ja asetonin fotokatalyyttisessä hapetuksessa. Katalyytti osoitti myös erinomaista bakteerien, sienten ja virusten torjunta-aktiivisuutta monenlaisia grampositiivisia ja gramnegatiivisia bakteereja, sieni-itiöitä ja T2-bakteerifaageja vastaan. Yksinkertainen fotoreaktori, jossa on tangentiaalinen ilmavirtaus, suunniteltiin ja testattiin kammiossa, ennen kuin se sisällytettiin prototyyppi-ilmanpuhdistimeen. Tutkimus osoitti, että laboratoriokatalysaattorin reaktiotiedot (110 mmol h -1 asetonille) ja prototyypin testitulokset (69 mmol h -1 ) ovat hyvin yhtenevät.

**Tulos**

TiO 2 -fotokatalyyttisten pinnoitteiden suorituskyvyn tutkiminen

**Esimerkki 1.5183**

Olemme tuottaneet uuden Ebola-viruksen pseudotyypin, E-S-FLU:n, jota voidaan käsitellä bioturvallisuustasolla 1/2 laboratorioanalyysejä varten. E-S-FLU-virus on ebolaviruksen glykoproteiinilla päällystetty yksisyklinen influenssavirus, ja se koodaa tehostettua vihreää fluoresenssiproteiinia reportterina, joka korvaa influenssaviruksen hemagglutiniinin. MDCK-SIAT1-solut transdusoitiin ilmentämään Ebolavirus glykoproteiinia stabiilina transmembraaniproteiinina E-S-FLU-viruksen tuotantoa varten. Solujen infektio E-S-FLU-viruksella oli riippuvainen Niemann-Pick C1 -proteiinista, joka on hyvin tunnettu reseptori Ebola-viruksen pääsylle myöhäiseen endosomiin/lysosomikalvoon. E-S-FLU-virus neutraloitiin spesifisesti antibioottiviruksen glykoproteiinivasta-aineella ja useilla pienillä lääkemolekyyleillä, joiden tiedetään estävän villityyppisen Ebola-viruksen pääsyä. Osoittaaksemme tämän uuden Ebola-viruksen pseudotyypin sovellettavuuden osoitamme, että yksi laboratorioerä riitti seulomaan 1280 farmakologisesti aktiivisen yhdisteen kirjastoa (LOPAC 1280 ; Sigma) viruksen sisäänpääsyn estämiseksi. Yhteensä 215 yhdistettä esti E-S-FLU-viruksen tartunnan, kun taas vain 22 esti H5-hemagglutiniinilla päällystetyn H5-S-FLU-viruksen kontrollin. Näillä inhiboivilla yhdisteillä on hyvin hajanaisia kohteita ja vaikutusmekanismeja, esim. kalsiumkanavan salpaajia, estrogeenireseptoriantagonisteja, antihistamiineja, serotoniininoton estäjiä jne., ja tämä korreloi kirjallisuudessa muilla pseudotyypeillä tai villityyppisillä Ebola-viruksilla saatujen inhibiittoriseulontatulosten kanssa. E-S-FLU-virus on uusi väline Ebola-viruksen soluun pääsyn tutkimiseen, ja sitä on helppo soveltaa pienimolekyylisten inhibiittorien tai vasta-aineiden korkean läpimenon seulontatesteissä. TÄRKEÄÄ Ebolavirus kuuluu Filoviridae-heimoon ja on bioturvallisuustason 4 patogeeni. Ebola-virukseen ei ole olemassa FDA:n hyväksymiä terapeuttisia lääkkeitä. Näiden ominaisuuksien vuoksi on perusteltua kehittää Ebola-viruksen korvikkeita, joita voidaan käsitellä helpommin laboratorio-olosuhteissa viruksen biologian tutkimiseksi ja inhibiittorien seulomiseksi. Tässä luonnehdimme uuden E-S-FLU-virukseksi nimetyn korvikeviruksen, joka perustuu Ebola-viruksen pintaproteiinilla päällystettyyn vammautuneeseen influenssaviruksen ytimeen, mutta joka ei sisällä geneettistä tietoa itse Ebola-viruksesta. Osoitamme, että E-S-FLU-virus käyttää samaa soluunpääsyreittiä kuin villityyppinen Ebolavirus. Esimerkkinä E-S-FLU-viruksen helppokäyttöisyydestä bioturvallisuustasolla 1/2 osoitimme, että yhdestä tuotantoerästä voidaan saada riittävästi korvikevirusta, jotta voidaan seuloa 1 280:aa viruksen sisäänpääsyn estäjäkandidaattia sisältävä tavanomainen pienimolekyylikirjasto.

**Tulos**

Ebolaviruksen glykoproteiinilla pseudotyyppisen influenssaviruksen karakterisointi VACCINES AND ANTIVIRAL AGENTS crossm

**Esimerkki 1.5184**

Tässä artikkelissa kuvataan lintujen zoonoosien hoitomenetelmiä, nykyaikaista antibioottihoitoa ja valittujen taudinaiheuttajien lääkeresistenssiä, jotka ovat uhka väestön terveydelle. Taulukkomuodossa on esitetty Euroopan unionin nykyiset tiedot vuosilta 2011-2017 ihmisten sairastuvuudesta ja kuolleisuudesta sekä kustannuksista, joita kansallisille terveydenhuoltojärjestelmille aiheutuu ihmisissä ja eläimissä esiintyvien zoonoosien hoidosta. Lisäksi asiakirja sisältää kuvauksia valituista taudeista, jotka vaikuttavat välillisesti lintuihin. Tutkijat voivat saada tietoa tiettyjen tautien esiintymisestä, etiologiasta, epidemiologiasta, itämisaika ja vaarallisten mikro-organismien ja loisten aiheuttamista oireista. Nämä tiedot ovat erityisen kiinnostavia henkilöille, jotka ovat usein tekemisissä lintujen kanssa, kuten ornitologeille, sekä eläinlääkäreille, maatilojen henkilökunnalle, mukana olevien eläinten omistajille ja eläintarhojen työntekijöille. Tässä asiakirjassa esitetään katsaus, jota käytetään eri ympäristölähteistä, esim. lintujen höyhenistä, eristettyjen bakteerikantojen tunnistamiseen ja geneettiseen karakterisointiin sekä niiden käytännön soveltamiseen. Kuvaamme bakteeri-, virus- ja sieniserotyyppejä, joita esiintyy lintujen höyhenissä teurastusprosessin jälkeen. Tämän katsauksen avulla pystymme myös tehokkaasti tunnistamaan useita tartuntatautien varhaisvaiheita heterogeenisesta lintujen tutkimusaineistosta.

**Tulos**

Lintujen höyhenet patogeenisten mikro-organismien mahdollisina lähteinä: uusi näkökulma vanhoihin tauteihin.

**Esimerkki 1.5185**

Monissa kehittyviä epidemioita (kuten SARSia ja influenssapandemiaa) koskevissa tutkimuksissa käytetään joukkotoimintamalleja lisääntymismäärien ja tarvittavien torjuntatoimenpiteiden arvioimiseksi. Todellisuudessa leviämismallit ovat monimutkaisempia erilaisten sosiaalisten verkostojen vuoksi. Yksi monimutkaisuuden taso voidaan ottaa huomioon tarkastelemalla kotitalouksien yhteisöä. Tutkimuksessamme tartuntadynamiikasta kotitalouksien yhteisössä korostamme viittä erilaista lisääntymislukua epidemian leviämisen kannalta: kotitalouksien välinen lisääntymisluku, rokotteeseen liittyvä vuotava lisääntymisluku, täydellinen rokotteen lisääntymisluku, kasvunopeuden lisääntymisluku ja yksilön lisääntymisluku. Kukin näistä sisältää erilaista tietoa leviämisdynamiikasta ja tarvittavista valvontatoimenpiteistä, ja usein jotkin näistä voidaan arvioida aineistosta, kun taas toisia ei. Simuloinnit ovat osoittaneet, että tietyissä skenaarioissa lisääntymisluvuilla on tietty järjestys. Olemme osoittaneet useita järjestysepätasapainoja yleisillä oletuksilla yksilöllisistä tartuntaprofiileista. Näiden epäyhtälöiden avulla voidaan esimerkiksi arvioida tarvittava rokotuskattavuus ja muut valvontatoimenpiteet tuntematta malleissa käytettyjä eri tartuntaparametreja. Samalla olemme myös osoittaneet, että valittaessa rokotteen tehon lisäämisen ja kattavuuden lisäämisen välillä samalla kertoimella, etusijalle olisi asetettava rokotteen teho.

**Tulos**

LISÄÄNTYMISLUVUT, EPIDEMIAN LEVIÄMINEN JA TORJUNTA KOTITALOUSYHTEISÖSSÄ.

**Esimerkki 1.5186**

Onnistunut rokotekehitys on edelleen valtava haaste malarian, HIV:n ja influenssan kaltaisille tartuntataudeille. Olemme kehittäneet uudenlaisen tavan esitellä antigeenisiä epitooppeja immuunijärjestelmälle, ja olemme kehitelleet ikosaedrisiä itsekokoavia proteiininanohiukkasia (SAPN), jotka toimivat prototyyppisenä rokotealustana tartuntatauteja varten. Tässä tutkimme joitakin biofysikaalisia tekijöitä, jotka vaikuttavat näiden nanohiukkasten itsekokoonpanoon, sillä niiden perusrakennuspalikoina on kierteisiä oligomerisaatiodomeeneja, jotka on yhdistetty lyhyellä linkkialueella. In silico -tietokonemallinnusennusteisiin nojautuen valitsimme RCSB-proteiinitietokannasta viisi erilaista linkkialuetta, jotka yhdistävät oligomerisaatiodomeeneja, ja sen jälkeen tutkimme in vitro tuotettujen nanohiukkasten itsekokoonpanoa ja vakautta muodostuneiden hiukkasten biofysikaalisen karakterisoinnin avulla. Erityisesti yksi muotoilu, T2i88, osoitti erinomaista itsekokoonpanoa ja homogeenisuutta, mikä tasoittaa tietä kohti optimoituja nanohiukkasia rokotesovelluksia varten. Kliiniseltä toimittajalta: Huolimatta rokotteiden laajasta käytöstä maailmanlaajuisesti, rokotteiden onnistunut kehittäminen joitakin tauteja vastaan on edelleen haaste. Tässä artikkelissa kirjoittajat tutkivat virushiukkasia jäljittelevien ikosaedristen itsekokoonpanevien proteiininanohiukkasten (SAPN) fysikaalis-kemiallisia ja biologisia ominaisuuksia, jotta tätä teknologiaa voitaisiin hyödyntää potentiaalisena alustana rokotteiden suunnittelussa tulevaisuudessa.

**Tulos**

Proteiininanohiukkasten suunnittelun optimointi rokotesovellusten kantajiksi

**Esimerkki 1.5187**

COVID-19-pandemiassa lasten osuus on ollut huomattavan pieni. Havaittujen tapausten ikäerot voisivat selittyä assortatiivisella sekoittumisella ja koulujen sulkemisella, joka vähentää lasten sekoittumista, tai sillä, että lapset ovat vähemmän alttiita tartunnalle tai että lapsilla on pienempi taipumus saada kliinisiä oireita. Testaamme näitä hypoteeseja muodollisesti sovittamalla ikärakenteisen matemaattisen mallin kuuden maan epidemia-aineistoon ja saamme tulokseksi 1 . CC-BY 4.0 Kansainvälinen lisenssi Julkaisu on saatavissa tekijän/rahoittajan luvalla, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija . https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20043018 doi: medRxiv preprint / kliinisten oireiden kehittymisen todennäköisyys riippuu vahvasti iästä, ja se nousee noin 20 prosentista alle kymmenvuotiailla yli 70 prosenttiin vanhemmilla aikuisilla. Havaitsemme, että lapsilla tartunnan leviämisen pysäyttämiseen tähtäävillä toimenpiteillä voi olla minimaalinen vaikutus tapausten ehkäisemiseen riippuen subkliinisten infektioiden suhteellisesta tarttuvuudesta. Arvioimallamme ikäkohtaisella kliinisellä osuudella on vaikutusta kliinisten tapausten odotettuun maailmanlaajuiseen taakkaan, koska väestörakenteelliset erot vaihtelevat eri ympäristöissä. Nuoremmissa väestöissä odotettu kliinisten tautitapausten määrä olisi pienempi, vaikka on todennäköistä, että matalan tulotason maissa liitännäissairaudet vaikuttavat taudin vakavuuteen. Ilman tehokkaita torjuntatoimenpiteitä alueilla, joilla on iäkkäämpi väestö, voi esiintyä suhteettoman paljon kliinisiä tapauksia erityisesti pandemian myöhemmissä vaiheissa.

**Tulos**

Iästä riippuvat vaikutukset COVID-19-epidemioiden leviämiseen ja hallintaan.

**Esimerkki 1.5188**

Vielä muutama vuosi sitten virusdiagnostiikka oli suurelta osin akateemisten tutkijoiden ja kansanterveysalan ammattilaisten harjoittelua, jossa keskityttiin epidemiologisiin analyyseihin sekä tautipesäkkeiden ehkäisyyn, havaitsemiseen ja valvontaan. Terapeuttiset interventiomahdollisuudet rajoittuivat vain muutamiin sovelluksiin, kuten herpesvirusinfektioihin, influenssaan ja HIV/AIDSiin. Kun bakteeri- tai sieni-infektio oli suljettu pois, lääkärit tyytyivät antamaan tukihoitoa viruksen aiheuttamaksi oletetulle oireyhtymälle. Kansanterveysjärjestöt seurasivat virusinfektioiden esiintyvyyttä ja resistenssin kehittymistä harvoille käytössä oleville viruslääkkeille ja antoivat hallituksille ja lääketeollisuudelle tietoja rokotuskohteiden valinnasta. Viime aikoina kiinnostus virusdiagnostiikkaan on kasvanut voimakkaasti, kun uusia havaitsemis- ja löytämisvälineitä on tullut markkinoille, pandemiariski on tunnustettu maailmanlaajuisesti, lääkkeiden seulonta on tehty suurella teholla, lääkkeiden rationaalinen suunnittelu on aloitettu ja immunoterapeuttisia lääkkeitä on kehitetty. Lisäsysäyksenä on ollut se, että virukset ovat osallisina kroonisissa sairauksissa, joita ei aiemmin ole pidetty tartuntana. Tämän luvun tavoitteena on tarkastella tekijöitä, jotka ovat vaikuttaneet virusinfektioita koskevan tietoisuuden lisääntymiseen, virusinfektioiden diagnosointi- ja seurantamenetelmiä sekä tulevaisuuden näkymiä, jotka koskevat parannuksia kliinisen virologian haasteisiin vastaamisessa.

**Tulos**

Virustautien diagnosointi, löytäminen ja analysointi (Dissection)

**Esimerkki 1.5189**

medRxiv preprint Jo olemassa olevan immuniteetin vaikutus serokonversioon uusille kannoille Jo olemassa oleva homologinen titteri kiertäviä kantoja vastaan on hyvin kuvattu serokonversioriskin ennustaja (14), mikä on vahvistettu tutkimuksessamme (taulukko 1 ja taulukot S5 ja S6). Oletimme kuitenkin, että aiemmat altistumishistoriat huomioon ottavien vasta-aineprofiilien mittareiden sisällyttäminen parantaisi entisestään serokonversiovaaran ennusteita. Siksi tarkastelimme serokonversiovaaran yhteyttä ikään näytteenoton lähtötilanteessa, jo olemassa olevaan, homologiseen titteriin tuloskannoille (i:nnen kannan), titteriin i-1:nnelle kannalle ja yhteenvetomittareihin . CC-BY-NC 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavilla tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Elämänkulun altistukset muokkaavat jatkuvasti vasta-aineprofiilia ja influenssan serokonversioriskiä.

**Esimerkki 1.5190**

Taustaa: Influenssavirus aiheuttaa vuosittain kausiluonteisten epidemioiden aiheuttamia kuolemantapauksia ja suuria pandemioita, jotka ovat vaatineet miljoonia ihmishenkiä viime vuosisadan aikana. Tietämys hengitystievirusten leviämisestä on kehittymässä. Leviäminen tapahtuu todennäköisesti ilman välityksellä, mutta tartunnan saaneiden henkilöiden tuottamien aerosolien karakterisoinnissa on vielä paljon tehtävää, mukaan lukien virushiukkasten eloonjääminen ja infektiivisyys. Vaikka yskää on luonnehdittu, tartunnan saaneiden henkilöiden yskää on tutkittu vain vähän. WeCoF-hankkeen tavoitteena on tuottaa näyttöä ehkäisytoimenpiteiden tueksi, jotta influenssan tarttumista ihmisestä toiseen voitaisiin vähentää kriittisissä paikoissa, kuten sairaaloissa, ja pandemioiden aikana. Tulokset: On kehitetty uusi kokeellinen yskäkammiolaitteisto, FLUGIE, jolla tutkitaan influenssaan luonnollisesti sairastuneiden ihmisten yskimisestä syntyvien pisaroiden aerodynamiikkaa ja aerosolien kulkeutumista kaukokentällä. Kunkin yskän virtauskenttä mitataan hiukkaskuvausnopeusmittauksella (PIV). Alustava tutkimus, johon osallistui 12 tervettä henkilöä, on tehty heidän yskimisensä voimakkuuden määrittämiseksi 1 metrin etäisyydellä suusta. Paikallisesti keskiarvoistettu maksiminopeus määritettiin, ja keskiarvo oli 0,41 m/s 27:ssä hyvälaatuisen datan yskimisessä. Myös nopeuden huippuarvo poimittiin ja sitä verrattiin keskimääräiseen nopeuteen. Päätelmät: Alustavat tulokset osoittavat, että yskimiseen liittyy merkittävää ilman liikettä (noin 0,5 m/s) jopa 1 metrin etäisyydellä terveen yskivän henkilön suusta. Tämän pilottitutkimuksen tulokset luovat puitteet laajemmalle osallistujien rekrytointikampanjalle, joka kattaa tilastollisesti merkittävän kohortin.

**Tulos**

Western Cold and Flu (WeCoF) - aerosolitutkimus - alustavat tulokset

**Esimerkki 1.5191**

Plus-juosteiset RNA-virukset sisältävät genomissaan RNA-elementtejä, jotka välittävät monia viruksen perusprosesseja. Perinteinen näkemys näistä elementeistä on, että ne ovat paikallisia RNA-rakenteita. Tämä näkökulma on kuitenkin muuttumassa, koska yhä useammin on löydetty toiminnallisia viruksen RNA-elementtejä, jotka muodostuvat pitkän kantaman RNA-RNA-vuorovaikutuksista, jotka ulottuvat usein tuhansiin nukleotideihin. Tombusvirusten plus-juosteiset RNA-genomit ovat esimerkki tästä käsitteestä, sillä niissä on erilaisia pitkän kantaman RNA-RNA-vuorovaikutuksia, jotka säätelevät sekä viruksen translaatiota että transkriptiota. Tässä raportoimme, että kolmas perustavanlaatuinen tombusviruksen prosessi, viruksen genomin replikaatio, edellyttää pitkän kantaman RNA-pohjaista vuorovaikutusta, joka ulottuu ,3000 nts:n alueelle. In vivo ja in vitro -analyysit viittaavat siihen, että vuorovaikutuksen muodostama epäjatkuva RNA-alusta helpottaa viruksen RNA-replikaasin tehokasta kokoamista. Tämän havainnon ansiosta olemme voineet rakentaa kokonaisvaltaisen mallin globaalin RNA-rakenteen roolista eukaryoottisen RNA-viruksen lisääntymisen säätelyssä, ja saadut oivallukset ovat laajentaneet käsitystämme virusten RNA-genomien monitoiminnallisesta luonteesta.

**Tulos**

Epäjatkuva RNA-alusta välittää RNA-viruksen replikaatiota: A Discontinuous RNA Platform Mediates RNA Virus Replication: Building an Integrated Model for RNA-based Regulation of Viral Processes: RNA-pohjainen viruksen prosessien säätely: integroidun mallin rakentaminen.

**Esimerkki 1.5192**

Viime vuosikymmenen aikana kliinisen mikrobiologian laboratoriot ovat kokeneet merkittäviä muutoksia molekyylibiologisten tekniikoiden ja laboratorioautomaation käyttöönoton myötä. Tulevaisuudessa tarvitaan nopeampia diagnooseja, testauksen standardointia ja suurempaa sopeutumiskykyä, jotta voidaan selviytyä uusista tarttuvien mikro-organismien aiheuttamista uhkista, kuten bioterrorismin aiheuttajista ja uusista taudinaiheuttajista. Tutkimuslaboratorioissa nyt kehitettävien uusien välineiden, kliinisten laboratorioiden yleisen uudelleenjärjestelyn sekä lääkäreiden ja kliinisten mikrobiologien välisen kommunikaation parantumisen yhdistelmän pitäisi johtaa syvällisiin muutoksiin kliinisten mikrobiologien työskentelytavoissa. Seuraavat tässä artikkelissa esiintyvät termit on linkitetty verkossa: Entrez: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez mecA Infectious Disease Information: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/index.htm: Bacillus anthracis | sytomegalovirus | A-ryhmän streptokokki | B-ryhmän streptokokit | C-hepatiitti | HIV | influenssa | Lymen tauti | Plasmodium spp. | keuhkokuume | Q-kuume | rotavirus | vihurirokko | SARS | Staphylococcus aureus | Toxoplasma gondii LISÄTIETOJA GenBank: http://www.ncbi.nih.gov/Genbank/ Tämän interaktiivisen linkkilaatikon käyttö on ilmainen verkossa.

**Tulos**

MITÄ TULEVAISUUS TUO TULLESSAAN KLIINISELLE MIKROBIOLOGIALLE?

**Esimerkki 1.5193**

Taustaa: Tartunnan saaneiden koirien esiintyvyys ja riskitekijät enteropatogeenien tartunnalle koirapuistoissa käyvillä koirilla on huonosti dokumentoitu, ja tartunnan saaneet koirat voivat aiheuttaa mahdollisen zoonoosiriskin omistajille. Hypoteesi/tavoitteet: Määrittää enteropatogeenien ja zoonoottisten Giardia-kantojen aiheuttamien infektioiden esiintyvyys ja riskitekijät koirilla, jotka käyvät koirapuistoissa Pohjois-Kaliforniassa, ja verrata kaupallisessa ja yliopistollisessa parasitologian laboratoriossa suoritettujen ulosteen flotaatiomenetelmien tuloksia. Eläimet: Kolmesataa koiraa, jotka kävivät kolmessa alueellisessa koirapuistossa Pohjois-Kaliforniassa. Menetelmät: Prospektiivinen tutkimus. Kaikilta koirilta kerättiin tuoreet ulostenäytteet, jotka pisteytettiin yhdenmukaisuuden vuoksi, ja omistajat täyttivät kyselylomakkeen. Näytteet analysoitiin ulosteen sentrifugointiflotaatiolla, DFA:lla ja PCR:llä 11 enteropatogeenin havaitsemiseksi. Giardia-genotyypitys suoritettiin kokoelman määrittämiseksi. Tulokset: Enteropatogeenit havaittiin 114/300 koiralla (38 %), joista 62:lla (54 %) ei ollut ripulia. Koirapuistoissa käymisen tiheys korreloi merkitsevästi ulosteen koostumuksen kanssa (P = .0039), mutta ei korreloinut enteropatogeenien havaitsemisen kanssa. Giardia-tartunnan sai 27 koiraa (9 %), ja genotyypin määritys osoitti, että kyseessä ei ollut zoonoottinen ryhmä C ja D. Giardia havaittiin ulosteen flotaatiokokeessa huomattavasti harvemmin kaupallisessa laboratoriossa kuin yliopistolaboratoriossa (P = .013), ja Giardian PCR-menetelmä oli negatiivinen 11/27 koiralla (41 %), jotka olivat positiivisia ulosteen flotaatiokokeessa tai DFA:ssa. Päätelmät ja kliininen merkitys: Enteropatogeenejä havaittiin yleisesti koirapuistoissa käyvillä koirilla, ja Giardia-infektio korreloi ulosteen koostumuksen kanssa. Giardian PCR-tunnistuksella oli rajallinen diagnostinen hyöty, ja Giardia-kystien havaitseminen mikroskooppisella tekniikalla voi vaihdella laboratorioiden välillä.

**Tulos**

Enteropatogeenien esiintyvyys koirilla, jotka käyvät 3 alueellisella koirapuistolla Pohjois-Kaliforniassa.

**Esimerkki 1.5194**

Taustaa: Glycyrrhiza uralensis on yksi maailman suosituimmista lääkekasveista, ja sitä käytetään laajalti myös elintarvikkeiden ja tupakan maustamiseen. G. uralensiksen tärkeimmän bioaktiivisen yhdisteen, glycyrrhizinin, biosynteesireitti on tällä hetkellä epäselvä, koska genomi- ja transkriptomitiedot ovat rajalliset. Glysyrritsiinin biosynteesireittiin osallistuvien ehdokasgeenien tunnistaminen edistää merkittävästi tämän yhdisteen biosynteesin ja lääkekemian ymmärtämistä. Käytimme 454 GS FLX -alustaa ja Titanium-regenttejä tuottaaksemme merkittävän EST-tietokannan G. uralensiksen kasvullisista elimistä. Yhteensä tuotettiin 59 219 EST:tä, joiden keskimääräinen lukupituus oli 409 bp. 454 EST:ää yhdistettiin GenBankissa olevaan 50 666 G. uralensis EST:ään. Yhdistetyistä EST:istä koottiin 27 229 yksilöllistä sekvenssiä (11 694 kontigia ja 15 535 singletonia). Yhteensä 20 437 yksilöllistä geenielementtiä, jotka edustavat noin 10 000:ta riippumatonta transkriptiä, annotoitiin BLAST-haun avulla (e-arvo ≤ 1e-5) SwissProt-, KEGG-, TAIR-, Nr- ja Nt-tietokantoihin. Koottuihin sekvensseihin annotoitiin geenien nimet ja Gene Ontology (GO) -termit. Glykyrritsiinin aineenvaihduntaan liittyvistä geeneistä löydettiin geenejä, jotka koodaavat 16 entsyymiä glykyrritsiinin luurangon synteesireitin 18:sta kokonaisvaiheesta. Glykyrritsiinimetaboliaan liittyviä uusia sytokromi P450 -entsyymejä ja glykosyylitransferaaseja koodaavia geenejä tunnistettaessa löydettiin yhteensä 125 ja 172 yksigeeniä, jotka olivat homologisia sytokromi P450:n ja glykosyylitransferaasin kanssa. Sytokromi P450 -ehdokasgeenit luokiteltiin 32 CYP-perheeseen, kun taas glykosyylitransferaasiehdokasgeenit luokiteltiin 45 luokkaan GO-analyysin avulla. Lopuksi 3 sytokromi P450 -entsyymiä ja 6 glykosyylitransferaasia valittiin ehdokkaiksi, jotka todennäköisimmin osallistuivat glykyrritsiinin biosynteesiin reaaliaikaiseen PCR:ään perustuvan elinkohtaisen ilmentymismallianalyysin avulla. Päätelmät: Käyttämällä 454 GS FLX -alustaa ja Titanium-reagensseja tutkimuksemme tarjoaa laadukkaan EST-tietokannan G. uralensikselle. EST-analyysin perusteella löydettiin uusia ehdokkaita geenejä, jotka liittyvät glykyrritsiinin sekundaarimetaboliareittiin, mukaan lukien sytokromi P450:tä ja glykosyylitransferaaseja koodaavat uudet geenit. Elinspesifisen ilmentymismallianalyysin avulla valittiin 3 sytokromi P450:tä ja 6 glykosyylitransferaasia koodaavaa geeniä ehdokkaiksi, jotka todennäköisimmin osallistuvat glykyrritsiinin biosynteesiin.

**Tulos**

EST-analyysi paljastaa oletettuja geenejä, jotka osallistuvat glykyrritsiinin biosynteesiin.

**Esimerkki 1.5195**

Tartunnanlevittäjien välittämien tautien (mm. denguevirus, zikavirus ja keltakuume) aiheuttama taakka on lisääntynyt vähitellen viime vuosikymmenen aikana kaikkialla maailmassa. Tartuntatautien matemaattinen mallintaminen auttaa tutkimaan taudinaiheuttajien leviämisdynamiikkaa. Teoriassa tauteja voidaan hallita ja lopulta hävittää, jos tehokas lisääntymisluku (R eff ) pidetään tiukasti alle 1:n. Olemme laatineet vektori-isäntä-osastomallin ja johtaneet (R eff ):n vektorivälitteisille taudeille. (R eff ):n analyyttisen muodon havaittiin olevan perusmonistumisluvun ja isäntä- ja vektoripopulaatioiden herkkyyksien geometrisen keskiarvon tulo. (R eff ) -kaavan osoitettiin olevan johdonmukainen Luandassa vuosina 2015-2016 puhjenneen keltakuumeen estimaattien kanssa ja erottelevan toisen pienen epidemia-aallon. Niille, jotka käyttävät lokeromallia vektorivälitteisten tartuntatautiepidemioiden tutkimiseen, huomautamme lisäksi, että on tärkeää olla tietoinen siitä, otetaanko lisääntymislukua laskettaessa huomioon yksi vai kaksi sukupolvea siirtymisessä ''isännästä vektoriin isännäksi''.

**Tulos**

Jaettu Creative Commons CC-BY 4.0 -julkaisun mukaisesti Vektorivälitteisten tautien tehokkaan lisääntymisluvun mallintaminen: esimerkkinä keltakuumeen puhkeaminen Luandassa, Angolassa 2015-2016.

**Esimerkki 1.5196**

Vastikään tunnistetun vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) genomiorganisaatio ja ilmentymisstrategia ennustettiin äskettäin julkaistujen genomisekvenssien avulla. Tunnistettiin neljätoista oletettua avointa lukukehystä, joista 12:n ennustettiin ilmentyvän kahdeksan subgenomisen mRNA:n sisäkkäisestä joukosta. Näiden mRNA:iden synteesi SARS-CoV-infektoituneissa soluissa vahvistettiin kokeellisesti. 4382 ja 7073 aminohappojäännöstä sisältävien SARS-CoV-replikaasipolyproteiinien ennustetaan pilkkoutuvan 16 alayksiköksi kahden virusproteinaasin avulla (jolloin SARS-CoV-proteiinien kokonaismäärä on 28). Replikaasigeenin fylogeneettinen analyysi, jossa käytettiin kaukana sukua olevaa torovirusta outgroupina, osoitti, että monista ainutlaatuisista piirteistä huolimatta SARS-CoV on läheisimmin sukua ryhmän 2 koronaviruksille. Ryhmän 2 koronaviruksista tunnistettiin solujen RNA:n prosessointientsyymien kaukaisia homologeja, joista neljä on konservoitunut SARS-CoV:ssä. Nämä äskettäin tunnistetut virusentsyymit asettavat koronavirusten RNA-synteesin mekanismin täysin uuteen perspektiiviin. Lisäksi ne yhdessä aiemmin kuvattujen virusentsyymien kanssa ovat tärkeitä kohteita suunniteltaessa viruksenvastaisia strategioita, joilla pyritään hillitsemään SARS-CoV:n leviämistä edelleen.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen genomin ja proteomin ainutlaatuiset ja säilyneet piirteet, varhainen irtautuminen koronaviruksen ryhmän 2 linjasta.

**Esimerkki 1.5197**

Viimeaikaiset edistysaskeleet kissojen suolistoympäristön diagnostisissa ja metagenomitutkimuksissa ovat mahdollistaneet useiden uusien virusten tunnistamisen, jotka on yhdistetty kissojen gastroenteriittiin. Viime vuosina noroviruksia, kobuviruksia ja uusia parvoviruksia on toistuvasti havaittu ripuloivissa kissoissa joko yksinään tai sekainfektioissa muiden taudinaiheuttajien kanssa, mikä herättää useita kysymyksiä erityisesti niiden patogeenisestä asenteesta ja kliinisestä vaikutuksesta. Tässä artikkelissa käydään läpi nykyisin saatavilla oleva kirjallisuus uusista mahdollisista kissojen suolistoviruksista, ja siinä annetaan merkityksellinen päivitys näiden patogeenien aiheuttamien infektioiden etiologiasta, epidemiologiasta, patogeneettisistä, kliinisistä ja diagnostisista näkökohdista.

**Tulos**

Kissojen virukset - Katsaus kissoissa havaittuihin uusiin suolistoviruksiin.

**Esimerkki 1.5198**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia levodopan (LEV) vaikutuksia solujen apoptoosiin kani-mallissa, jossa on steroidien aiheuttama reisiluun pään nekroosi (SANFH). Yhteensä 44 tervettä aikuista kiinalaista kania jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: Ryhmä B (n=15), SANFH-eläinmalli kuten ryhmässä A, jolle annettiin suun kautta LEV:tä (0,4 g/kg/vrk) injektiopäivänä, ja ryhmä C (n=14), kontrolliryhmä. Mallinnuksen 6. ja 8. viikolla seitsemän kania kustakin ryhmästä uhrattiin, jotta saatiin kahdenväliset reisiluun päänäytteet hematoksyliini- ja eosiinivärjäystä ja apoptoosin havaitsemista varten terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin dUTP-nick-end labeling assay -analyysin avulla sekä patologisten muutosten havainnoimiseksi ja solujen apoptoosin analysoimiseksi. Kahdeksan viikkoa mallinnuksen jälkeen mitattiin seerumin insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF)-1-tasot kolmesta ryhmästä. Hoitoryhmän luusolujen tyhjien laakojen määrä ja apoptoosi-indeksi olivat merkitsevästi alhaisemmat kuin mallinnusryhmän (P<0,01). Kahdeksan viikkoa hoidon jälkeen seerumin IGF-1-tasot olivat merkitsevästi korkeammat kuin malliryhmän (P<0,01). Nämä havainnot viittasivat siihen, että LEV pystyi vähentämään steroidien aiheuttamaa luusolujen apoptoosia, vähentämään reisiluun pään nekroosin esiintymistä ja in vivo -metabolian kautta se voi edistää IGF-1:n synteesiä ja vapautumista, mikä voisi olla yksi sen biologisista reiteistä SANFH:n ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Levodopa heikentää solujen apoptoosia steroidien aiheuttamassa reisiluun pään nekroosissa.

**Tulos**

KOKEELLINEN JA TERAPEUTTINEN LÄÄKETIEDE

**Esimerkki 1.5199**

Merisienet ja niihin liittyvät bakteerit ovat osoittautuneet runsaiksi lähteiksi uusille sekundaarisille aineenvaihduntatuotteille, joista on terapeuttista hyötyä syövän, infektioiden ja autoimmuniteetin hoidossa. Tässä tutkimuksessa kasvatettiin 18:sta eri Karibianmeren sienestä 79 kantaa, jotka kuuluivat 20 Actinomycetales-sukuun, ja seitsemän kantaa, jotka kuuluivat kahteen Sphingomonadales-sukuun, ja ne tunnistettiin 16S rRNA -geenin sekvensoinnin avulla. Näistä kannoista seitsemän edustaa todennäköisesti uusia lajeja. Valituista kannoista saatujen raa'an uutteen havaittiin estävän proteaaseja kateksiini B:tä ja L:ää, rhodesaiinia ja falcipaiini-2:ta vastaan sekä immunomoduloivia vaikutuksia, kuten sytokiinien vapautumista ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisoluista. Nämä tulokset korostavat merisieniin liittyvien bakteerien merkitystä bioaktiivisten sekundaaristen aineenvaihduntatuotteiden tuottajana, joilla on terapeuttista potentiaalia tartuntatautien ja immuunijärjestelmän häiriöiden hoidossa.

**Tulos**

Karibianmeren sieniin liittyvien bakteerien proteaasien vastaiset ja immunomodulatoriset vaikutukset.

**Esimerkki 1.5200**

Kitiini on N-asetyyliglukosamiinista koostuva lineaarinen polysakkaridi, jota esiintyy luonnossa erittäin runsaasti ja jota tuottavat pääasiassa meren äyriäiset. Kitosaania saadaan hydrolyyttisen deasetyloinnin avulla. Molemmat polysakkaridit ovat uusiutuvia luonnonvaroja, joita voidaan yksinkertaisesti ja kustannustehokkaasti uuttaa kalateollisuuden jätemateriaalista, pääasiassa rapujen ja katkarapujen kuorista. Viimeisten viiden vuosikymmenen aikana tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että erityisesti kitosaanilla on ainutlaatuisia ja hyödyllisiä ominaisuuksia, kuten kemiallinen monipuolisuus, polyelektrolyyttiominaisuudet, geeli- ja kalvonmuodostuskyky, suuri adsorptiokapasiteetti, antimikrobiset ja antioksidatiiviset ominaisuudet, alhainen myrkyllisyys sekä bioyhteensopivuus ja biohajoavuus. On syntetisoitu lukuisia kemiallisia kitosaanijohdannaisia, joista on saatu parannettuja materiaaleja, joilla on ehdotettuja tai tehokkaita sovelluksia vedenkäsittelyssä, biosensoritekniikassa, maataloudessa, elintarvikkeiden jalostuksessa ja varastoinnissa, tekstiilien lisäaineissa, kosmetiikan valmistuksessa sekä eläin- ja ihmislääketieteessä. Tutkimusten määrä tällä tutkimusalalla on kasvanut räjähdysmäisesti erityisesti kahden viime vuosikymmenen aikana. Seuraavassa tarkastellaan viimeaikaisia edistysaskeleita kitosaanin ja kitosaanijohdannaisten hyödyntämisessä eri teknisillä, maataloudellisilla ja biolääketieteellisillä aloilla. Useita kitosaanipohjaisia komposiitteja tutkittiin metalli-ionien poistamiseksi vesiliuoksista. Niihin kuuluvat kitosaani-polymeeri-makromolekyylikompleksit (kuten selluloosa, selluloosamatriisi, kuten puuvillakuidut, alginaatti, polyvinyylialkoholi, polyvinyylikloridi), kitosaanikeramiikka sekä savi- ja silikaattikomposiitit (bentoniitti, montmorilloniitti, perliitti ja zeoliitti) (Wan Ngah et al. 2011) . Koska kitosaanipohjaisesta adsorptiosta on julkaistu valtava määrä tieteellisiä julkaisuja, Cr(VI):n ja Cu(II):n osalta on kuvattu vain edustava otos. Muiden metalli-ionien (Cd, As, Fe, Pb, Co, Pb, Hg, Ni, Zn, U) adsorbentteiksi kehitettiin samankaltaisia komposiitteja, jotka löytyvät Reddyn ja Leen yksityiskohtaisista katsauksista (

**Tulos**

Kitiini/kitosaani: monipuoliset ekologiset, teolliset ja biolääketieteelliset sovellukset

**Esimerkki 1.5201**

ovat perustaneet julkisen foorumin osoitteeseen www.LAMP-Seq.org. Meneillään oleva COVID-19-pandemia on jo aiheuttanut tuhoisia menetyksiä. Varhaiset todisteet osoittavat, että COVID-19:n eksponentiaalista leviämistä voidaan hidastaa rajoittavilla eristämistoimenpiteillä, mutta ne aiheuttavat valtavan taakan yhteiskunnalle. Lisäksi kun rajoitukset poistetaan, eksponentiaalinen leviäminen alkaa todennäköisesti uudelleen. On ehdotettu, että populaatiotestaus voisi auttaa katkaisemaan eristämisen ja leviämisen kierteen, mutta nykyiset havaitsemismenetelmät eivät kykene tällaiseen laajamittaiseen käsittelyyn. Tässä ehdotamme LAMP-Seq:ia, viivakoodattua käänteistranskriptiosilmukan välityksellä tapahtuvaa isotermistä amplifikaatiota (RT-LAMP), joka voisi vähentää huomattavasti populaatiotason testauksen kustannuksia ja monimutkaisuutta. Tässä lähestymistavassa yksittäiset näytteet käsitellään yhdessä lämpövaiheessa, jolloin saadaan viivakoodattuja amplikoneja, jotka voidaan lähettää sekvensointikeskukseen, yhdistää ja analysoida massoittain. Yksilöllisten viivakoodiyhdistelmien käyttäminen näytekohtaisesti tiiviistä viivakooditilasta mahdollistaa laajan yhdistämisen, mikä vähentää merkittävästi kustannuksia ja organisointityötä. Kun otetaan huomioon seuraavan sukupolven sekvensoinnin alhaiset kustannukset ja skaalautuvuus, uskomme, että tämä menetelmä voidaan skaalata kohtuuhintaan miljoonien näytteiden analysoimiseksi päivässä nykyistä sekvensointi-infrastruktuuria käyttäen.

**Tulos**

LAMP-Seq: populaatiotason COVID-19-diagnostiikka käyttäen tiivistettyä viivakooditilaa

**Esimerkki 1.5202**

Soijaproteiinilla ruokituille vasikoille voi kehittyä vakavia ruoansulatuskanavan häiriöitä. On edelleen epäselvää, liittyvätkö nämä pääasiassa tiettyihin Ig-alaluokkiin ja (tai) ruokavalioproteiineihin. Tämän vuoksi vasta-ainevasteet soijaproteiinille analysoitiin plasman ja suolen limakalvo-eritteiden dot- ja blot-immunosidonnaisuudella. Kuukauden ikäisiä vasikoita ruokittiin 2.5 kuukauden ajan nestemäistä ruokavaliota, joka perustui rasvattomaan maitojauheeseen (SMP) tai seokseen (2:3, proteiinipohja) hera- ja soijapohjaisista tuotteista, mukaan lukien matalan antigeenipitoisuuden omaava hydrolysoitu soijaproteiini-isolaatti (HSPI) ja korkean antigeenipitoisuuden omaava kuumennettu soijajauho (HSF). Tärkeimpien isotyyppien (IgM, IgA, IgGl, IgG2) spesifiset vasta-aineet (Abs) karakterisoitiin värjäämällä näytteet, jotka oli aiemmin inkuboitu nitroselluloosalevyillä, jotka oli päällystetty SMP-, HSPI- tai HSF-uutteilla. Ennen kokeellisten ruokavalioiden syöttämistä kerätyssä plasmassa havaittiin hyvin vähän spesifisiä Abs:iä. Sitä vastoin 2,5 kuukautta myöhemmin HSF-antigeenejä vastaan olevien IgGl- ja IgA-titterien havaittiin kolminkertaistuneen (P < 0,05) vasikoilla, joille oli syötetty HSF:ää, verrattuna vasikoihin, joille oli syötetty kontrolli- tai HSPI-ruokavaliota. IgGl-immunoblottaus paljasti monia soijasta peräisin olevia proteiinibändejä molekyylialueella 22-32 ja 38-42 kDa. SMP:stä ja HSPI:stä peräisin olevien spesifisten proteiinien immunotunnistus pysyi alhaisena ja samanlaisena eri eläinryhmissä. Spesifiset IgM-, IgA- ja IgGl-titterit HSF:ää ja vähäisemmässä määrin HSPI:tä vastaan olivat merkittävästi korkeammat (P <0,05) HSF:ää saaneiden vasikoiden suolen limakalvon erityksessä verrattuna muihin ryhmiin. HSF:llä ruokittujen vasikoiden eritteet sitoivat monia soijaproteiineja 17-23 ja 26-38 kDa:n välillä, ja IgA:n ja IgG1:n osalta oli samanlainen malli. Sen sijaan IgM:n ja IgG2:n osalta havaittiin vain heikkoja kaistoja kaikissa vasikkaryhmissä. Näin ollen vasikoilla, joille on syötetty antigeenistä HSF:ää, on sekä systeemisesti että paikallisesti spesifisiä Ab:itä, mukaan lukien IgGl- ja IgA-isotyypit. Tämän vuoksi IgG I- ja( tai) IgA-Abs:ita voidaan pitää parempana kuin IgM- ja IgG2-Abs:ita arvioitaessa soijapaputuotteiden immunogeenisuutta vasikoilla. mielenkiintoista on, että soijapapujen immunogeenisuutta vähennettiin huomattavasti riittävällä proteolyysillä.

**Tulos**

+ I ) 704 355 8254; Fax. ( + I

**Esimerkki 1.5203**

Juninin viruksen (JV) pääsymekanismia Vero-soluihin tutkittiin analysoimalla lysosomotrooppisten yhdisteiden ja happaman pH:n vaikutusta JV-infektioon. Ammoniumkloridi, amantadiini, kloorifeniramiini ja prokaiini estivät JV:n tuottoa. Ammoniumkloridin vaikutus ilmeni infektion alkuvaiheessa. Viruksen internalisaatio estyi, eikä virusproteiinin ilmentymistä havaittu. Kun solunulkoinen väliaine puskuroitiin alhaisella pH:lla, ammoniumkloridin aiheuttama JV-infektion esto voitettiin. Lisäksi JV kykeni indusoimaan infektoituneiden solujen fuusion pH:ssa 5,5, mikä johti polykaryoktioiden muodostumiseen. Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että JV:n kulkeutuminen tapahtuu endosyyttisen mekanismin kautta, joka edellyttää matalasta pH:sta riippuvaista kalvofuusiota.

**Tulos**

Juninin viruksen pääsy Vero-soluihin

**Esimerkki 1.5204**

TAUSTAA: Interleukiini 28B:n (IL28B) erilaiseen ilmentymiseen vaikuttavien yksittäisten nukleotidien polymorfismien (SNP:iden) katsotaan vaikuttavan virusten aiheuttamien sairauksien etenemiseen. Tässä prospektiivisessa pitkittäiskohorttitutkimuksessa arvioimme IL28B:n SNP:iden rs12979860 ja rs8099917 välistä yhteyttä bronkioliitin kliiniseen lopputulokseen lapsipotilailla. MENETELMÄT: Yhteensä 682:lle bronkioliitista kärsineelle pikkulapselle, jotka luokiteltiin lopullisen kliinisen lopputuloksen perusteella lieväksi tai vaikeaksi, genotyypitettiin IL28B:n SNP:t rs12979860 ja rs8099917. TULOKSET: Kun lapset luokiteltiin yksinomaan lopullisen kliinisen lopputuloksen perusteella, IL28B:n SNP:iden ja bronkioliitin vaikeusasteen välillä ei todettu yhteyttä. Kuitenkin sukupuolen mukaan jaoteltuna rs12979860:n (T) ja rs8099917:n (G) pienten alleelien homotsygootit liittyivät lievään tautiin tytöillä mutta eivät pojilla. YHTEENVETO: SNP:t rs12979860 ja rs8099917 korreloivat bronkioliitin vaikeusasteen kanssa ja osoittavat sukupuoleen liittyvää vinoutumaa, jossa GG- ja TT-genotyypit rs12979817 ja rs12979860 liittyvät lievään tautiin tytöillä mutta eivät pojilla. Nämä havainnot viittaavat siihen, että synnynnäinen immuniteetti ja naissukupuoli ovat yhteydessä hengitystievirusten, kuten RSV:n, aiheuttamien sairauksien lopputulokseen.

**Tulos**

Naissukupuolen, IL28B-genotyypin ja bronkioliitin kliinisen vakavuuden välinen yhteys lapsipotilailla.

**Esimerkki 1.5205**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvästä koronaviruksesta (SARS-CoV) on tunnistettu kahdeksan liitännäisproteiinia. Niillä uskotaan olevan merkitystä viruksen elinkaaressa ja ne voivat vaikuttaa patogeneesiin ja virulenssiin. ORF9b, joka on yksi näistä liitännäisproteiineista, sijaitsee subgenomisessa mRNA:ssa9 ja koodaa 98 aminohappoa sisältävää proteiinia. Ei kuitenkaan tiedetä, onko 9b-proteiini SARS-CoV-hiukkasten rakenneosa. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että 9b-proteiini käännetään bikistronisesta mRNA9:stä vuotavan ribosomin skannauksen kautta ja että se sisältyy sekä viruksen kaltaisiin partikkeleihin (VLP) että puhdistettuihin SARS-CoV-virioneihin. Tarkempi analyysi osoittaa, että 9b-proteiinin riittävä integroituminen VLP:iin on riippuvainen E- ja M-proteiinien yhteisekspressiosta, mutta ei S- tai N-proteiinin läsnäolosta. Tietomme osoittavat, että SARS-CoV:n 9b-proteiini on toinen virioniin liittyvä lisäproteiini. Tämä havainto johtaa SARS-CoV 9b -proteiinin ominaisuuksien parempaan ymmärtämiseen.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen lisäproteiini 9b on virioniin liittyvä proteiini.

**Esimerkki 1.5206**

Newcastlen tautivirus (NDV) ovat molemmat tärkeitä viruksia, jotka vaikuttavat vakavasti siipikarjateollisuuteen maailmanlaajuisesti. Tässä tutkimuksessa käänteistranskriptio-LAMP (RT-LAMP) yhdistettiin sivuvirtausmittauspuikkoon (LFD) ja muodostettiin uusi havaitsemisväline, jolla voitiin samanaikaisesti havaita IBV ja NDV visuaalisesti. Alukkeet kohdistuivat IBV:n genomin 5-käänteistransloimattomalle alueelle (5 -UTR) ja NDV:n suuren polymeraasigeenin (LP) konservoituneelle alueelle. Tämän moninkertaisen käänteisen transkriptio-LAMP-LFD (mRT-LAMP-LFD) -määrityksen spesifisyyttä ja herkkyyttä verrattiin perinteiseen RT-PCR:ään, pesäkkeisiin perustuvaan RT-PCR:ään (nRT-PCR), kvantitatiiviseen RT-PCR:ään (qRT-PCR) ja elektroforeesilla seurattuun RT-LAMP:ään. Epäspesifisiä monistumia ei havaittu, kun määrityksiä testattiin toisistaan riippumattomilla viruksilla. Herkkyystutkimuksen mukaan IBV:tä tai NDV:tä yksinään havaittaessa mRT-LAMP-LFD:n alimmat havaitsemisrajat olivat 10 0,8 IBV:n RNA-kopiota/reaktio ja 10 0,7 NDV:n RNA-kopiota/reaktio. Lisäksi IBV:n ja NDV:n samanaikaisessa havaitsemisessa alin havaitsemisraja oli sama kuin yksittäisten havaintomääritysten havaitsemisraja. Kliinisessä näytetutkimuksessa mRT-LAMP-LFD toimi näistä määrityksistä parhaiten. Kun testattiin IBV:llä tai NDV:llä infektoituneilla yksittäisillä näytteillä, keskimääräiset havaitsemisasteet olivat 98,65 % ja 97,25 %. IBV:n ja NDV:n kanssa samanaikaisesti tartunnan saaneiden näytteiden tutkimuksessa IBV:n ja NDV:n keskimääräiset toteamisasteet olivat molemmat 95 prosenttia. Tämä tutkimus osoitti, että mRT-LAMP-LFD oli lupaava kvalitatiivinen havaintoväline, joka soveltuu IBV:n ja NDV:n yksittäisten tai useiden IBV:n ja NDV:n havaitsemiseen kentällä.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen ja Newcastlen tautiviruksen samanaikainen ja visuaalinen toteaminen moninkertaisella LAMP-menetelmällä ja sivuvirtausmittauspuikolla.

**Esimerkki 1.5207**

Taustaa: Koira-adenovirus 2, parainfluenssa ja Bordetella bronchiseptica aiheuttavat koirien hengitystiesairauksia, ja niistä jokaisesta on saatavilla modifioitu elävä intranasaalinen rokote. Kullekin näistä taudinaiheuttajista on saatavilla molekyylidiagnostisia testejä, joilla monistetaan spesifisiä nukleiinihappoja. Jos positiiviset molekyylidiagnostiset testitulokset ovat yleisiä rokotuksen jälkeen, diagnostisten testien positiivinen ennustearvo taudin varalta pienenee. Tavoite: Määrittää, miten kaupallisesti saatavilla olevan modifioidun elävän paikallisen adenovirus 2:n, B. bronchiseptican ja parainfluenssarokotteen antaminen vaikuttaa kaupallisesti saatavilla olevan PCR-paneelin tuloksiin. Eläimet: Kahdeksan pentua tutkimusjalostuslaitoksesta, jotka olivat negatiivisia näiden taudinaiheuttajien suhteen. Menetelmät: Sokkoutettu prospektiivinen pilottitutkimus. Pennut rokotettiin kerta-annoksella modifioitua elävää paikallista adenovirus 2:ta, B. bronchisepticaa ja parainfluenssaa sekä parenteraalisella annoksella adenovirus 2:ta, koiran distemper-virusta ja parvovirusta. Nenä- ja nielunäytteet kerättiin useina päivinä ja toimitettiin PCR-määritystä varten. Tulokset: Kaikkien kolmen paikallisrokotteen sisältämän organismin nukleiinihappoja havaittiin molemmista näytteistä useita kertoja 28 päivän ajan rokotuksen jälkeen, ja positiivisia näytteitä havaittiin enemmän päivien 3 ja 10 välillä rokotuksen jälkeen. Päätelmät ja kliininen merkitys: Rokotustilanne on otettava huomioon hengitystieärsykkeiden PCR-tuloksia tulkittaessa, jos on käytetty muunnettuja eläviä rokotteita. Kvantitatiivisen PCR:n ja villin tyypin sekvensoinnin kehittäminen on tarpeen, jotta näiden määritysten positiivista ennustearvoa voidaan parantaa erottamalla rokotteet luonnollisesta infektiosta.

**Tulos**

Adenovirus 2:n, Bordetella bronchiseptican ja parainfluenssan molekyylidiagnostiset määritystulokset pennuilla modifioiduilla elävillä rokotteilla rokottamisen jälkeen.

**Esimerkki 1.5208**

Taustaa: Vaikka minikliininen arviointiharjoitus (mini-CEX) on mukautettu monenlaisiin kliinisiin tilanteisiin, mini-CEX-harjoituksesta on tehty vain vähän tutkimuksia, jotka koskevat hätälääketieteen erikoistumiskoulutuksen jälkeistä harjoittelua. Tavoite: Tämän tutkimuksen tarkoituksena on analysoida tuloksia, joita on saatu mini-CEX-harjoittelun toteuttamisesta EM-alan yhden kuukauden mittaisessa erikoistumiskoulutuksen jälkeisessä harjoittelussa. Aineisto ja menetelmät: Tämä tutkimus on retrospektiivinen katsaus mini-CEX-kokeisiin, jotka ED-tiedekunnan jäsenet suorittivat elokuun 2009 ja joulukuun 2010 välisenä aikana. Kaikki tähän tutkimukseen osallistuneet PGY-1-residenssit suorittivat yhden kuukauden EM-koulutuksen. Kukin PGY-1-residenssi sai yhden viikon traumakoulutusta ja kolme viikkoa muuta kuin traumakoulutusta. Kunkin PGY-1-ajan asukkaan kliiniset taidot arvioitiin mini-CEX-kokeilla, jotka traumakirurgi ja kolme hätätilalääkäriä (EP) arvioivat. Analysoimme viikoittaisen mini-CEXin validiteettia ja päivystyspoliklinikoiden opettajien virka-ajan ja erikoiskoulutuksen vaikutusta tarkkailuaikaan, palauteaikaan ja arviointipisteisiin. Tulokset: Viisiseitsemänkymmentäseitsemän ED-tiedekunnan jäsentä (42 EP:tä ja 15 traumakirurgia) arvioi 183 PGY-1-residenssiä 17 EM-koulutuskuukauden aikana. Erilaisen erikoiskoulutuksen omaavat ED-tiedekunnat tarjosivat samankaltaisia arviointiprosesseja. Traumakirurgit arvioivat useimmat osaamisalueet huomattavasti korkeammalle kuin EP:t. Tietokonepohjaisessa mini-CEX-arvioinnissa tietoja ei jäänyt puuttumaan, ja nuoremmat EP:t arvioivat kaikki pätevyydet merkittävästi korkeammiksi. Arvioijat ja PGY-1-ikäiset asukkaat olivat yleisesti ottaen tyytyväisiä tietokonepohjaiseen muotoon. Ensimmäiseen arviointiin verrattuna vain jotkin PGY-1-residenssin osaamisalueet arvioitiin seuraavissa arvioinneissa merkittävästi korkeammiksi. Päätelmät: Päivystysopettajien virkaikä ja erikoisalan koulutus vaikuttivat mini-CEX-arviointeihin. Tietokonepohjainen mini-CEX helpotti täydellistä tiedonkeruuta, mutta siinä ilmeni eroja eri virkaiältään eritasoisten ED-alan opettajien välillä. Tarvitaan lisätutkimuksia mini-CEX:n luotettavuudesta ja pätevyydestä PGY-1 EM-koulutuksessa.

**Tulos**

Minikliinisen arviointiharjoituksen toteuttaminen ensihoidon vuoden 1 erikoistumiskoulutuksessa: Chang Gung Memorial -sairaalassa saadut kliiniset kokemukset ScienceDirect

**Esimerkki 1.5209**

Genomisignatuurit ovat DNA:n koostumustilastoista johdettuja tietovektoreita. Itseorganisoituva kartta (SOM, self-organizing map) on neuroverkkomenetelmä, jonka avulla voidaan käsitteellistää monimutkaisten tietojen, kuten genomin allekirjoitusten, välisiä suhteita. SOM-koulutusvaiheen eri parametrien vaikutusta tuloksena saatavan kartan tarkkuuteen tutkitaan. Päätelmänä on, että suuremmat SOM:t, joiden kouluttaminen kestää kauemmin, ovat vähemmän herkkiä tuntemattomien DNA-sekvenssien fylogeneettisessä luokittelussa. Jos luokittelu voidaan kuitenkin tehdä, suurempi SOM on tarkempi. Iteraatioiden määrän lisääminen SOM:n koulutusvaiheessa lisää tarkkuutta vain hieman, mutta ei paranna herkkyyttä. Optimaalinen DNA-sekvenssin k-merin pituus, josta genomin allekirjoitus pitäisi johtaa, on 4 tai 5, mutta lyhyemmät arvot ovat lähes yhtä tehokkaita. Yleisesti ottaen nämä tulokset osoittavat, että pienet, nopeasti koulutetut SOM:t ovat yleensä yhtä hyviä kuin suuremmat, pidempään koulutetut SOM:t genomin allekirjoitusten analysoinnissa. Näitä tuloksia voidaan soveltaa myös yleisemmin SOM:ien käyttöön muissa monimutkaisissa aineistoissa, kuten mikrosirutiedoissa.

**Tulos**

Kirjeenvaihto: Genomin allekirjoitukset, itseorganisoituvat kartat ja korkeamman asteen fylogeniat: Parametrinen analyysi

**Esimerkki 1.5210**

Taustaa: Rokotusten rokotuskattavuus on Hongkongissa lähes 100 prosenttia, mutta valinnaisten rokotteiden käyttöaste on edelleen heikompi kuin optimaalinen. Vanhempien päätöksenteon ymmärtäminen lasten rokottamista koskevissa asioissa on tärkeää, erityisesti vähemmistöryhmien keskuudessa, jotka ovat kaikkein haavoittuvimpia ja huonoimmassa asemassa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, miten osajoukko Manner-Kiinasta, Hongkongin nopeasti kasvavasta väestöryhmästä, kotoisin olevia uusia maahanmuuttajaäitejä teki päätöksiä eri lapsuus- ja nuoruusikäisten rokotteiden ottamisesta jälkeläisilleen, ja kartoitettiin heidän päätöksentekoonsa vaikuttavia keskeisiä tekijöitä. Menetelmät: Puolistrukturoidut syvähaastattelut tehtiin 23:n kiinalaisen uuden maahanmuuttajaäidin kanssa, jotka rekrytoitiin tarkoituksenmukaisella otannalla. Kaikki haastattelut nauhoitettiin, kirjoitettiin puhtaaksi ja analysoitiin käyttäen Grounded Theory -menetelmää. Tulokset: Osallistujien keskusteluissa ilmeni viisi teemaa, jotka vaikuttivat vanhempien rokotuspäätöksiin: (1) institutionaaliset tekijät, (2) riittämättömät rokotustiedot ja -neuvonta, (3) affektiiviset vaikutukset motivaatioon, (4) rokottamisen esteet ja (5) sosiaaliset vaikutukset. Sosiaalisten normien rooli vaikutti ylivoimaisesti eniten vanhempien rokotuspäätöksiin. Institutionaaliset tekijät muokkasivat vanhempien käsityksiä rokotusten tarpeellisuudesta. Rokotteen kohteena olevien tautien pelko oli keskeinen motivaatiotekijä rokotusten käyttöönotossa. Riittämätön tietämys rokotteista ja kohdetaudeista, terveydenhuollon ammattilaisten neuvonnan puute ja epäilykset neuvonnan motiiveista olivat yleisiä kysymyksiä. Rokotuskustannukset olivat merkittävä este monille uusille maahanmuuttajavanhemmille. Päätelmät: Sosiaaliset normit vaikuttavat keskeisesti vanhempien rokotuspäätöksiin. Tästä tutkimuksesta saadut tiedot auttavat terveydenhuollon tarjoajia rokotusviestinnässä ja poliittisia päättäjiä tulevien rokotusohjelmien laatimisessa.

**Tulos**

Kiinalaisten maahanmuuttajavanhempien rokotuspäätösten tekeminen lapsia varten: laadullinen analyysi.

**Esimerkki 1.5211**

SARS-CoV-2 ilmaantui Kiinassa vuoden 2019 lopussa, ja siitä on nopeasti tullut pandemia, jossa on 24. maaliskuuta 2020 mennessä kirjattu yli 400 000 COVID-19-tapausta ja yli 19 000 rekisteröityä kuolemantapausta (www.WHO.org) (1). FDA:n hyväksymiä viruslääkkeitä tai rokotteita ei ole olemassa millekään koronavirukselle, SARS-CoV-2 mukaan lukien (2). COVID-19:n nykyiset hoidot rajoittuvat tukihoitoihin ja FDA:n hyväksymien lääkkeiden off-label-käyttöön (3). Mahdollisten viruslääkkeiden nopea kehittäminen ja testaaminen ihmisillä on erittäin tarpeellista. Mahdollisesti nopeampi tapa testata yhdisteitä, joilla on viruslääkkeisiin liittyvää aktiivisuutta, on lääkkeiden uudelleenkäyttö (2, 4). Lukuisat lääkkeet on jo hyväksytty käytettäväksi ihmisillä, ja niiden turvallisuusprofiileista ja mahdollisista haittavaikutuksista on jo olemassa hyvä käsitys, joten niitä on helpompi testata COVID-19-potilailla. Tässä esitämme tietoja 20:stä FDA:n hyväksymästä lääkkeestä, jotka on testattu SARS-CoV-2:ta vastaan ja joiden olemme aiemmin todenneet estävän SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n toimintaa (4). Huomasimme, että 17 näistä . CC-BY-NC-ND 4.0 : bioRxiv preprint estävät myös SARS-CoV-2:ta erilaisilla IC50-arvoilla ei-sytotoksisilla pitoisuuksilla. Näistä seurasimme erityisesti hydroksiklorokiinisulfaattia ja klorokiinifosfaattia.

**Tulos**

FDA:n hyväksymät lääkkeet, joilla on laaja koronaviruksen vastainen aktiivisuus, estävät SARS-CoV-2:ta in vitro.

**Esimerkki 1.5212**

Taustaa: Vastasyntyneiden vasikoiden ripuli on yleensä tarttuvien taudinaiheuttajien aiheuttama, ja se on hyvin yleinen nautaeläinten tauti, joka aiheuttaa huomattavia taloudellisia menetyksiä. Tanniinit tunnetaan supistavista ja tulehdusta ehkäisevistä ominaisuuksistaan maha-suolikanavassa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kastanjan tanniinien (Castanea sativa Mill.) oraalisen annon vaikutusta vasikan vastasyntyneen ripulin keston lyhentämiseen. Tutkimukseen otettiin mukaan 24 italialaista friisiläisvasikkaa, joilla oli vastasyntyneiden ripuli. Ripulijakson kesto (DDE) kirjattiin ylös, ja eläimet jaettiin kontrolliryhmään (C), joka sai Effydral®-valmistetta 2 litrassa lämmintä vettä, ja tanniinikäsiteltyyn ryhmään (T), joka sai Effydral®-valmistetta 2 litrassa lämmintä vettä sekä 10 g kastanjantanniinejauheuutetta. Mann-Whitneyn testi suoritettiin DDE-arvojen erojen todentamiseksi näiden kahden ryhmän välillä. Tulokset: DDE-arvo oli merkittävästi korkeampi ryhmässä C kuin ryhmässä T (p = 0,02), jolloin se oli 10,1 ± 3,2 ja 6,6 ± 3,8 päivää. Päätelmät: Eri sairauksien fytoterapeuttiset hoidot ovat yleistyneet sekä ihmis- että eläinlääketieteessä, jotta antibioottimolekyylien esiintymistä elintarvikeketjussa ja ympäristössä voitaisiin vähentää. Tanniinien antaminen vasikoille, joilla oli ripuli, näytti lyhentävän T:n DDE:tä lähes 4 päivällä verrattuna C:hen, mikä viittaa kastanjan tanniinien tehokkaaseen supistavaan vaikutukseen vasikoilla, kuten on jo raportoitu ihmisillä. Kastanjapuun tanniinien käyttö vasikoilla voisi olla tehokas, vähän vaikutuksia aiheuttava hoito vastasyntyneiden ripuliin.

**Tulos**

Kastanjan tanniinien antaminen suun kautta vastasyntyneiden vasikoiden ripulin keston lyhentämiseksi.

**Esimerkki 1.5213**

Taustaa: AGR2 on toiminnallinen proteiini, jolla on kriittinen rooli monissa erilaisissa biologisissa järjestelmissä, kuten selkärankaisten kudosten kehityksessä, tulehduksellisissa kudosvammavasteissa ja syövän etenemisessä. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että AGR2-proteiini yliekspressoituu monissa ihmisen syövissä, kuten ruokatorven, haiman, rinnan, eturauhasen ja keuhkojen karsinoomissa, mikä tekee proteiinista mahdollisen syövän biomarkkerin. AGR2:n yleiset biokemialliset toiminnot ihmissoluissa ovat kuitenkin edelleen määrittelemättä, eikä signaalimekanismeja, jotka ohjaavat AGR2:ta estämään p53:n toimintaa, ole vieläkään selvästi havainnollistettu. Siksi on erittäin kiinnostavaa kehittää AGR2:n spesifisesti tunnistavia molekyyliantureita sen havaitsemiseksi ja AGR2:een liittyvien molekyylimekanismien selvittämiseksi. Menetelmä/päälöydökset: Olemme tunnistaneet helmi-pohjaisen ja virtaussytometriavalvotun SELEX-tekniikan avulla ryhmän DNA-aptameereja, jotka voivat 14 valintakierroksen jälkeen sitoutua spesifisesti AGR2:een K d -arvoilla nanomolaarisella alueella. Aptameeri C14B valittiin jatkotutkimuksiin sen korkean sitoutumisaffiniteetin ja spesifisyyden vuoksi. Optimoidulla ja lyhennetyllä C14B1:llä on erityisiä G-rikkaita ominaisuuksia, ja tämän sitoutumismotiivin G-rikas alue karakterisoitiin edelleen, jotta saatiin paljastettua intramolekulaarinen rinnakkainen G-kvadrupleksi CD-spektroskopialla ja UV-spektroskopialla. Kokeemme vahvistivat, että G-kvadrupleksirakenteen vakaus riippui voimakkaasti monovalenttisten ionien luonteesta ja että G-kvadrupleksirakenteen muodostuminen oli myös tärkeää C14B1:n sitoutumiskyvyn kannalta kohteeseen. Lisäksi olemme suunnitelleet eräänlaisen allosterisen molekyylimajakan (aMB) luotaimen AGR2:n selektiivistä ja herkkää havaitsemista varten. Johtopäätökset/merkitys: Tässä työssä olemme kehittäneet uusia aptameerikoettimia AGR2:n spesifistä tunnistamista varten. Rakennetutkimuksessa on todettu, että aptameerin sitoutumismotiivi on intramolekulaarinen rinnakkainen G-kvadrupleksirakenne ja että sen rakenne ja sitoutumisaffiniteetti riippuvat voimakkaasti monovalenttisen ionin luonteesta. Lisäksi AGR2-aMB:n suunnittelun avulla AGR2 voitaisiin havaita herkästi ja selektiivisesti. Tällä aptameerikoettimella on suuri potentiaali toimia hyödyllisenä välineenä syövän varhaisdiagnostiikassa ja ennusteessa sekä perustutkimuksessa AGR2:n biokemiallisten toimintojen selvittämiseksi.

**Tulos**

G-kvadrupleksirakenteisen DNA-aptameerin tunnistaminen, karakterisointi ja soveltaminen syöpäbiomarkkerin proteiinin Anterior Gradient Homolog 2:ta vastaan.

**Esimerkki 1.5214**

Taustaa: Hengitysteiden virusinfektioiden aikana isännän vahingoittuminen johtuu osittain epäasianmukaisista isännän vasteista. Tässä tutkimuksessa pyrimme paljastamaan isännän transkriptiovasteet, jotka ovat korkeapatogeenisten ja matalapatogeenisten infektioiden välisten erojen taustalla. Tulokset: Käytimme meta-analyysiä 12 tutkimuksen kokoelmasta, joka sisälsi vasteita influenssa A:n alatyypille H5N1, vuoden 1918 rekonstruoidulle influenssa A -virukselle ja SARS-koronavirukselle, useiden geeniekspressiosignatuurien johtamiseksi. Vertailimme näitä allekirjoituksia sen perusteella, miten hyvin ne pystyvät erottelemaan biologiset olosuhteet patogeenisuuden mukaan ja ennustamaan patogeenisuutta testiaineistossa. Parhaiten menestynyt allekirjoitus ilmeni jatkumona matalan, keskitason ja korkean patogeenisuuden näytteissä, mikä viittaa suoraan, analogiseen suhteeseen ilmentymisen ja patogeenisuuden välillä. Signatuuriin kuului 57 geeniä, mukaan lukien kemokiinien alaverkosto, mikä viittaa solujen rekrytoinnin häiriintymiseen vammojen yhteydessä. Päätelmät: Erittäin patogeeniset virukset saavat aikaan monien samojen keskeisten geenien ilmentymisen kuin vähemmän patogeeniset virukset, mutta suuremmassa määrin. Tämä lisääntynyt ilmentymisaste voi johtaa tulehdussolutyyppien hallitsemattomaan yhteislokalisaatioon ja johtaa peruuttamattomaan isännän vaurioon.

**Tulos**

Meta-analyysin perusteella johdettu kemokiinigeenien ilmentymissignatuuri ennustaa virusperäisten hengitystieinfektioiden patogeenisuutta.

**Esimerkki 1.5215**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymäkoronaviruksen (MERS-CoV) aiheuttama ihmisinfektio todettiin ensimmäisen kerran Saudi-Arabiassa ja Lähi-idässä syyskuussa 2012. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää patognomonisimmat radiologiset oireet MERS-CoV:n diagnosoimiseksi. Potilaat ja menetelmät: Tämä on retrospektiivinen kuvaileva tutkimus. Kaikille potilaille tehtiin sarjaröntgenkuvaus. Kymmeneltä potilaalta otettiin myös korkearesoluutioinen kontrastiton rintakehän tietokonetomografia. Kuvista tarkasteltiin löydöksiä, kuten konsolidoitumista, lasimaasälvän peittymiä, kyhmyjä, verkkomaisia peittymiä sekä hilus- ja välikarsinan adenopatiaa. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 12 potilasta, joista suurin osa oli miehiä (2:1) ja iältään 18-76-vuotiaita, keski-ikä 36 ± 2 vuotta. Näiden potilaiden tulokset olivat seuraavat: Yksi tapaus kuoli 14 päivän kuluttua, ja viisi tapausta siirrettiin keskushallinnon sairaalaan paikallisten viranomaisten sääntöjen mukaisesti. Päätelmät: MERS CoV -viruksella voi olla erityinen kuvio rintakehän röntgen- ja tietokonetomografiassa, jossa kehittyy yksittäisiä tai useita opasiteetteja, jotka etenevät laajalle levinneiksi monitahoisiksi kahdenvälisiksi maasälvän opasiteettien laikuiksi tai konfluenttiseksi konsolidoinniksi, joka muistuttaa järjestäytyvää keuhkokuumetta.

**Tulos**

MERS-CoV: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus: Voiko radiologiasta olla apua? Ensimmäiset kokemukset yhdestä keskuksesta

**Esimerkki 1.5216**

JOHDANTO HB-määritys ja plasmidien rakentaminen: HeLa-solut transfektoitiin sopivilla plasmideilla, esikäsiteltiin eri HB-pitoisuuksilla (Sigma) ja merkittiin [ 35 S]-metioniini/kysteiinillä (Amersham). Soluja inkuboitiin HB:n läsnäollessa tai puuttuessa, ne kerättiin ja lysoitiin. Kokonaisproteiinit immunoprecipitoitiin sopivilla vasta-aineilla ja analysoitiin SDS 15 % polyakryyliamidigeelielektroforeesilla. Plasmidit pFlagE ja pFlagN rakennettiin kloonaamalla EcoRV- ja EcoRI-digestoitu PCR-fragmentti EcoRV- ja EcoRI-digestoituun pFlag-vektoriin. Flag-tag fuusioitiin E-proteiinin N-terminaaliseen päähän. Mutaatiot tuotiin Egeeniin kahdella PCR-kierroksella ja vahvistettiin automaattisella sekvensoinnilla. Tässä tutkimuksessa käytetyt mutanttikonstruktiot on esitetty yhteenvetona kuvassa 1. TULOKSET Kalvojen läpäisevyyden muuttuminen E-proteiinin ilmentämisen avulla

**Tulos**

SARS-CoV E -proteiinin VIROPORIINI- AKTIVITEETTI

**Esimerkki 1.5217**

Kasvit pystyvät suorittamaan terapeuttisten proteiinien translaation jälkeisiä kypsytyksiä, joita tarvitaan niiden toiminnallisen biologisen aktiivisuuden ja sopivan in vivo -farmakokinetiikan varmistamiseksi. Kasvit voivat olla edullinen ja laajamittainen tuotantoalusta rekombinanttien biofarmaseuttisten proteiinien, kuten rokotteiden ja vasta-aineiden, tuotantoon. Kasveilta puuttuvat kuitenkin aidon ihmisen N-glykosylaation prosessointimekanismit, mikä rajoittaa merkittävästi niiden käyttöä terapeuttisten glykoproteiinien ekspressiojärjestelmänä. Kasvispesifistä n-glykosylaatiota on pyritty kiertämään sekä täydentämään kasvin endogeenista järjestelmää ihmisen glykosyylitransferaaseilla, jotta voidaan tuottaa ei-immunogeenisia ja humanisoituja N-glykaaneja. Seuraavassa tarkastellaan tutkimuksia, jotka koskevat kasvien mahdollisuuksia toimia terapeuttisten ja ennaltaehkäisevien biolääkkeiden tuotantojärjestelminä. Olemme keskittyneet erityisesti rekombinanttirokotteisiin ja -vasta-aineisiin sekä uusiin ekspressiostrategioihin, joiden avulla voidaan ratkaista nykyiset ongelmat, jotka liittyvät niiden tuotantoon kasveissa.

**Tulos**

Rekombinanttirokotteiden ja -vasta-aineiden ilmentäminen kasveissa

**Esimerkki 1.5218**

Mevalonaattikinaasin (MVK) mutaation uskotaan olevan syynä useimpiin tapauksiin, joissa esiintyy hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymää (HIDS), johon liittyy toistuvaa kuumetta. Sen mekanismi ja seerumin kohonneen immunoglobuliini D:n (IgD) ja HIDS:n kliinisten piirteiden välinen suhde ovat kuitenkin epäselviä. Tässä tutkimuksessa tuotimme fuusio-PCR:llä vektorin, joka ilmentää suuria määriä kimeeristä sekretorista IgD:tä (csIgD) erityisesti maksassa. Sen jälkeen tuotimme seitsemän perustaja linjaa siirtogeenisiä hiiriä yhteismikroinjektiolla ja varmistimme ne genomisen PCR:n ja Southern blottingin avulla. Havaitsimme csIgD:n ilmentymisen käänteisellä transkriptio-PCR:llä, kvantitatiivisella PCR:llä, western blottingilla ja entsyymisidonnaisilla immunosorbenttimäärityksillä. Osoitimme, että csIgD:tä voitiin spesifisesti ja vakaasti ilmentää maksassa. Käytimme virtaussytometriaa osoittaaksemme, että csIgD:n yliekspressio luuytimen ja pernan soluissa ei vaikuttanut B-solujen kehitykseen. Siirtogeenisten hiirten morfologinen ja anatominen havainnointi paljasti joillakin siirtogeenisillä hiirillä ihovaurioita, hepatosplenomegaliaa ja nefromegaliaa; näillä hiirillä patologisissa leikkeissä näkyi runsaasti solujen nekroosia ja proteiinin kaltaisia laskeumia maksassa, pernassa ja munuaisissa. Osoitimme, että siirtogeenien genomiset insertiokohdat eivät häirinneet hiiren kromosomissa 5 olevaa MVK-geeniä. Tämä siirtogeeninen hiiri on hyödyllinen HIDS:n patogeneesin tutkimisessa. sIgD, maksaspesifinen ilmentymisvektori, HIDS, MVK Wang P, Wei Z G, Yan B W, et al. Establishment of a transgenic mouse model with liver-specific expression of secretory immunoglobulin D. Sci.

**Tulos**

SCIENCE CHINA Siirtogeenisen hiirimallin luominen, jossa eritysimmunoglobuliini D:n maksaspesifinen ilmentyminen on mahdollista.

**Esimerkki 1.5219**

Antibioottien epäonnistumisen mekanismien luokittelu on johtanut uusien hoitostrategioiden kehittämiseen bakteerien tappamiseksi. Tällä hetkellä kuvatuista mekanismeista, joihin kuuluvat resistenssi, pysyvyys ja sietokyky, ehdotamme, että antibioottien epäonnistumisen alaluokaksi, joka on ominaista aihiolääkkeille, nimetään uhma. Käyttämällä prototyyppisenä aihiolääkkeenä lukittuja antimikrobisia peptidejä (AMP), jotka bakteerien 5 proteaasit aktivoivat, havaitsemme, että vaikka hoito eliminoi bakteerit valtaosassa ympäristöolosuhteita (esim. lämpötila, kasvuravinteiden pitoisuus), bakteerit siirtyvät spontaanisti herkkyydestä uhmakkuuteen olosuhteissa, jotka muuttavat kilpailevia nopeuksia bakteerien lisääntymisen ja aihiolääkkeen aktivoinnin välillä. Tunnistamme tämän kytkimen kaltaisen käyttäytymisen määräävät tekijät mallintamalla bakteeri-lääkeaine-dynamiikan moninopeuksisena takaisinkytkentäjärjestelmänä ja tunnistamalla dimensiottoman suureen, jota kutsumme BAH-heruristiikaksi (Bacterial Advantage Heuristic) ja joka luokittelee bakteerit täydellisesti joko uhmakkaiksi tai alttiiksi laajalla alueella hoito-olosuhteissa. Tunnustamalla, että bakteerien siirtyminen alttiudesta uhmakkuuteen käyttäytyy analogisesti elektronisten transistorien kanssa, rakennamme prodrug-logiikkaportteja (esim. AND, OR, NOT jne.), joiden avulla voimme koota integroidun 3-bittisen monilääkepiirin, joka tappaa uhmakkaat bakteerit kaikissa mahdollisissa BAH-arvojen yhdistelmissä (eli 000, 001, ..., 111), jotka edustavat laajaa valikoimaa mahdollisia hoito-olosuhteita. Tutkimuksessamme tunnistetaan aihiolääkkeille spesifinen bakteeriresistenssin muoto, jota kuvataan ennakoivalla dimensiottomalla vakiolla, jotta voidaan paljastaa logiikkaan perustuvia hoitostrategioita, joissa käytetään monilääkebiologisia piirejä.

**Tulos**

Lääkeaineita uhmaavat logiikkaan perustuvat strategiat bakteeriresistenssin hoitamisessa

**Esimerkki 1.5220**

Taustaa: Vasikkataudit voivat aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita. Ennaltaehkäisystrategioiden toteuttamiseksi on tärkeää saada tietoa taudin hallinnasta ja osoittaa riskitekijät. Tämän Internet-pohjaisen tutkimuksen tavoitteena oli kuvata vasikoiden hoitokäytäntöjä Itävallassa rekisteröidyillä maidontuotantotiloilla ja arvioida eroja vasikkatautien esiintyvyydessä tilan rakenteen ja hoitokäytäntöjen mukaan. Tulokset: Kyselylomakkeita analysoitiin lopulta yhteensä 1287 kappaletta (vastausprosentti 12,2 %). Karjan ominaisuudet ja tilojen alueellinen jakautuminen osoittivat, että tämä tutkimus antaa hyvän yleiskuvan Itävallan rekisteröityjen maitotilojen vasikoiden hoitokäytännöistä. Lehmien mediaaniluku tilaa kohti oli 20 (interkvartiiliväli 13-30). Tilojen ominaisuuksissa ja vasikoiden hoidossa oli merkittäviä eroja pienten ja suurten tilojen välillä (≤20 vs. >20 lehmää). Vain 2,8 prosenttia tiloista testasi ensimmäisen ternimaidon laadun hydrometrillä. Pakastetun ternimaidon varastointi oli yleisempää suurilla tiloilla (80,8 % vs. 64,2 %). 85,1 prosentilla tiloista vasikoille syötettiin täysmaitoa, jätemaito mukaan luettuna. Maidonkorviketta ja hukkamaitoa käytettiin useammin suurilla tiloilla. Muissa maissa tehtyjen vastaavien tutkimusten mukaisesti vasikoiden ripuli osoittautui yleisimmäksi sairaudeksi. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että karjan koko oli yhteydessä vasikoiden ripuliin ja hengitystiesairauksiin, ja tautiriski oli suurempi suurilla tiloilla. Lisäksi hukkamaidon syöttäminen vasikoille oli yhteydessä vasikkaripulin esiintyvyyden lisääntymiseen tilalla. Lopullisessa mallissa, jossa vasikoiden hengitystiesairaus oli lopputulos, luonnonmukaisilla tiloilla työskentelevät vastaajat ilmoittivat harvemmin yli 10 prosentin hengitystiesairauksien esiintyvyydestä verrattuna tavanomaisiin tiloihin [odds ratio (OR) 0,40, 95 %:n luottamusväli (CI) 0,21-0,75], ja viljelijät, jotka pitivät vasikoita yksittäin tai ryhmissä syntymän jälkeen, ilmoittivat huomattavasti useammin hengitystiesairauksien esiintyvyydestä yli 10 prosenttia verrattuna tiloihin, joilla kaikki vasikat pidettiin yksittäin (OR 2,28, 95 %:n CI 1,16-4,48). Tässä tutkimuksessa saadut tulokset antavat yleiskuvan vasikoiden hoidosta Itävallan maidontuotantotiloilla ja voivat auttaa osoittamaan tilalla parannettavia alueita. Lyhenteet OR: odds ratio; 95 % CI: 95 % luottamusväli; p.n.: post natum. Lisätiedosto 1. Alkuperäinen saksankielinen verkkokyselylomake, joka jaettiin viljelijöille.

**Tulos**

Tulokset verkkokyselystä, jolla kartoitettiin vasikoiden hoitokäytäntöjä Itävallan lypsykarjan kasvatustiloilla ja arvioitiin tautien esiintyvyyden eroja tilan rakenteen ja hoitokäytäntöjen mukaan Avoin saatavuus

**Esimerkki 1.5221**

CpG-oligodeoksiribonukleotideilla varustetut Dicer-substraatti-siRNA:t poistavat suurimman esteen soluspesifisessä siRNA:n toimittamisessa. TLR9+-solut sisäistävät CpG-siRNA-molekyylit aktiivisesti ilman transfektioreagensseja, mikä johtaa RNA-interferenssiin sekä in vitro että in vivo. Tässä selvitämme CpG-siRNA:n prosessoinnin molekyylimekanismeja kohdesoluissa. Osoitamme, että pian sen jälkeen, kun konjugaatin CpG- ja siRNA-osat on otettu varhaisiin endosomeihin (EE), konjugaatin CpG- ja siRNA-osat irrotetaan Dicer-endonukleaasin läsnä ollessa. Kuutioiksi pilkotut siRNA-molekyylit siirtyvät endosomeista endoplasmiseen retikulumiin, jossa ne voivat olla vuorovaikutuksessa RNA-interferenssikoneiston kanssa. Havaitsimme aiemmin, että vaikka TLR9 ei osallistu CpG-siRNA:n ottoon, se on välttämätön geenien vaimentamisen induktiolle. Selittääksemme TLR9:n roolin CpG-siRNA:n solunsisäisessä prosessoinnissa käytimme villityyppisistä ja Tlr9-puutteellisista hiiristä peräisin olevia primaarisia makrofageja. Makrofageissa, joista puuttuu TLR9, havaittiin konjugaatin CpG- ja siRNA-osien laajennettua endosomaalista kolokalisaatiota. Tlr9-ablaatio ei kuitenkaan häirinnyt CpG-siRNA:n vuorovaikutusta Dicerin kanssa, kuten osoitti in situ -läheisyysligaatiomääritys. Käyttämällä pH-herkällä väriaineella leimattua CpG-siRNA:ta tunnistimme lopulta, että TLR9:n puute makrofageissa johti siRNA:n merkittävään pidättymiseen endosomeihin. Näin ollen TLR9 helpottaa CpG-siRNA:n irrottamisen jälkeistä kriittistä vaihetta, joka on kuutioidun siRNA:n sytoplasminen vapautuminen. Nämä havainnot viittaavat siihen, että immunostimuloivien siRNA:iden luokka voi hyötyä aktivoimalla

**Tulos**

Immunostimuloivan CpG-siRNA:n solunsisäinen käsittely: Toll-reseptorin 9 kaltainen reseptori 9 helpottaa siRNA:n pilkkomista ja endosomaalista pakenemista NIH Public Access

**Esimerkki 1.5222**

Terveydenhuoltohenkilöstö altistuu mahdollisesti tarttuville ilmassa oleville hiukkasille antaessaan rutiinihoitoa yskiville potilaille. Näiden aerosolien käyttäytymisestä ja niiden aiheuttamista riskeistä ei kuitenkaan tiedetä paljon. Käytimme yskivän potilaan simulaattoria ja hengittävän työntekijän simulaattoria tutkiaksemme terveydenhoitohenkilöstön altistumista yskäaerosolipisaroille ja tutkiaksemme kasvosuojien tehokkuutta tämän altistumisen vähentämisessä. Tuloksemme osoittivat, että työntekijä, joka on 46 cm:n (18 tuuman) etäisyydellä potilaasta, voi hengittää 0,9 % yskän aerosolin alkupurkauksesta. Kun testattiin influenssaa sisältävää yskäaerosolia, jonka tilavuuden mediaanihalkaisija (VMD) oli 8,5 μm, kasvosuojuksen käyttäminen vähensi työntekijän altistumista hengitysteitse 96 prosentilla välittömästi yskimisen jälkeen. Kasvonsuojain vähensi myös hengityssuojaimen pintakontaminaatiota 97 %. Kun käytettiin pienempää yskäaerosolia (VMD = 3,4 μm), kasvosuojus ei ollut yhtä tehokas, vaan se esti vain 68 % yskän ja 76 % pintakontaminaation. Yskän jälkeen 1-30 minuutin ajan, jolloin aerosoli oli levinnyt huoneeseen ja suuremmat hiukkaset olivat laskeutuneet, kasvosuoja vähensi aerosolin hengittämistä vain 23 prosenttia. Potilaan ja työntekijän välisen etäisyyden kasvattaminen 183 senttimetriin (72 tuumaan) vähensi välittömästi yskimisen jälkeen tapahtuvaa altistumista influenssalle 92 prosenttia. Tuloksemme osoittavat, että terveydenhuollon työntekijät voivat hengittää tartuntavaarallisia ilmassa olevia hiukkasia hoitaessaan yskivää potilasta. Kasvonsuojat voivat vähentää huomattavasti terveydenhuollon työntekijöiden lyhytaikaista altistumista suurille tartuntavaarallisille aerosolihiukkasille, mutta pienemmät hiukkaset voivat pysyä ilmassa pidempään ja kulkeutua kasvonsuojan ympäri helpommin hengitettäviksi. Näin ollen kasvonsuojat ovat hyödyllinen hengityssuojainten lisä hengitystieinfektiopotilaita hoitaville työntekijöille. Niitä ei kuitenkaan voida käyttää hengityssuojaimen korvikkeena silloin, kun sitä tarvitaan.

**Tulos**

Kasvonsuojien tehokkuus yskäaerosolipisaroita vastaan yskässimulaattorista peräisin olevia yskäpisaroita vastaan.

**Esimerkki 1.5223**

Taustaa: Kemokiinit ja kemokiinireseptorit edistävät yhteistyössä immuunisolujen rekrytoitumista keskushermostoon (CNS). Tässä tutkimuksessa selvitimme CXCR2:n ja CXCL1:n roolia leukosyyttien rekrytoinnissa keskushermostoon käyttämällä neuroinflammation hiirimallia. Menetelmät: Villityyppiset (WT), CXCL1 -/- ja CXCR2 -/-hiiret saivat kukin intraserebroventrikulaarisen (i.c.v.) injektion lipopolysakkaridia (LPS). Esteraasivärjäys ja intravitaalimikroskopia tehtiin neutrofiilien rekrytoinnin tutkimiseksi aivoihin. Endoteelin aktivoitumisen arvioimiseksi näissä hiirissä adheesiomolekyylien ilmentymistä mitattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja Western blotting -menetelmällä. Toimivan CXCR2:n solulähteen tunnistamiseksi tuotettiin kimeerisiä hiiriä siirtämällä luuydinsoluja WT- ja CXCR2 -/-hiirten välillä. Tulokset: Kemokiinien CXCL1, CXCL2 ja CXCL5 ilmentymistasot kasvoivat merkittävästi aivoissa LPS:n i.c.v.-injektion jälkeen. CXCR2- tai CXCL1-puutos esti neutrofiilien infiltraation ja leukosyyttien rekrytoinnin aivojen mikroverisuonissa. CXCR2 -/- ja CXCL1 -/-hiirillä adheesiomolekyylien, kuten P-selektiinin ja VCAM-1:n, aivojen endoteelin ilmentyminen väheni dramaattisesti. Lisäksi luuytimen siirtokokeet osoittivat, että CXCR2:n ilmentyminen keskushermostossa olevissa soluissa on välttämätöntä aivojen endoteelin aktivoitumiselle ja leukosyyttien rekrytoinnille. Mikroglioihin verrattuna viljellyt astrosyytit erittivät paljon enemmän CXCL1:tä in vitro. Astrosyyttiviljelystä saatu väliaine lisäsi merkittävästi VCAM-1:n ja ICAM-1:n ilmentymistä aivojen endoteelisoluissa CXCR2-riippuvaisella tavalla. Lisäksi CXCR2:n messenger RNA:n (mRNA) ilmentyminen aivojen endoteelisoluissa mutta ei mikroglioissa tai astrosyyteissä lisääntyi tuumorinekroositekijä-α:n (TNF-α) stimulaation jälkeen. CXCR2-antagonisti SB225002:n laskimonsisäinen injektio esti merkittävästi endoteelin aktivaatiota ja leukosyyttien rekrytoitumista aivojen mikroverisuoniin. Päätelmät: Astrosyyttien erittämällä CXCL1:llä ja endoteelin CXCR2:lla on olennainen rooli aivojen endoteelin aktivaatiossa ja sitä seuraavassa leukosyyttien rekrytoinnissa neuroinflammation aikana.

**Tulos**

CXCR2 on olennainen tekijä aivojen endoteelin aktivoitumisessa ja leukosyyttien rekrytoinnissa neuroinflammaation aikana.

**Esimerkki 1.5224**

Naudan hengitystiesairaus (Bovine Respiratory Disease, BRD) syntyy usein, kun aktiiviset hengitystievirusinfektiot (BHV-1 jne.) heikentävät vastustuskykyä Mannheimia haemolytica -infektiota vastaan alemmissa hengitysteissä. Vuorovaikutukset, joita tapahtuu, kun hengitysteiden epiteeli kohtaa nämä virus- ja bakteeripatogeenit, tunnetaan huonosti. Käytimme Agilentin naudan geenimikrosiruja, jotka sisälsivät 44 000 transkriptiä, selvittääksemme naudan keuhkoputkien epiteelisolujen (BBEC) reaktioita, jotka seurasivat in vitro -altistusta pelkälle BHV-1:lle, pelkälle M. haemolyticalle tai sekä BHV-1:lle että M. haemolyticalle. Mikrosarray-analyysi osoitti, että BHV-1 yksinään sääteli eri tavoin (>2-kertaisesti) 978 transkriptiä, M. haemolytica yksinään 2040 transkriptiä ja BHV-1 ja M. haemolytica yhdessä 2189 geeniä. M. haemolytica -hoito indusoi huomattavasti enemmän (>10-kertaisesti) useita tulehdukseen liittyviä geenejä, kuten CXCL2, IL-6, IL-1␣, e-selektiini ja IL-8, kuin BHV-1 yksinään. Mikrosirutietojen funktionaalinen analyysi paljasti, että BHV-1:n ja M. haemolytican yhteisinfektion aikana tärkeisiin biologisiin prosesseihin, kuten tulehdukseen (TNF-␣, IL-8, Tlr-2, IL-1, CXCL2, CSF2), verisuonitoimintoihin (VEGF, EDN2) ja leukosyyttien migraatioon (ICAM1, IL-16) osallistuvien geenien määrä nousi merkittävästi verrattuna jompaankumpaan patogeeniin yksinään. Tämä tutkimus antaa näyttöä siitä, että keuhkojen epiteelisolut ovat sellaisten välittäjäaineiden lähde, jotka voivat edistää naudan hengitystiesairauden aikana havaittuja tulehdusmuutoksia.

**Tulos**

Nautaeläinten keuhkoputkien epiteelisolujen, jotka on altistettu in vitro naudan herpesvirukselle 1 ja Mannheimia haemolyticalle, geeniekspressioprofiilien profilointi.

**Esimerkki 1.5225**

Koska viruksilla ei ole geenejä, jotka koodaavat translaation, energia-aineenvaihdunnan tai kalvojen biosynteesin edellyttämiä proteiineja, ne luokitellaan pakollisiksi solunsisäisiksi loisiksi, jotka ovat riippuvaisia isäntäsolusta lisääntyäkseen. Tämä genomin rajoitus pakottaa ne hallitsemaan soluprosesseja, jotta ne voivat varmistaa menestyksekkään lisääntymisensä. Viruksen elinkaaren useimpien vaiheiden aikana isäntäsolun soluun pääsystä virusproteiinien translaatioon on kehittynyt monenlaisia viruksen koodaamia proteiineja, jotka käsittelevät monenlaisia solupolkuja viruksen elinkaaren useimpien vaiheiden aikana. Koska isäntäsolun PI3K/Akt-signalointireitillä on kriittinen säätelytehtävä monissa soluprosesseissa, kuten RNA:n prosessoinnissa, translaatiossa, autofagiassa ja apoptoosissa, monet virukset kohdistuvat siihen hyvin eri tavoin. Tässä katsauksessa keskitytään useisiin huomattaviin esimerkkeihin virusstrategioista, joissa PI3K/Akt-signalointireittiä hyödynnetään tehokkaaseen virusreplikaatioon.

**Tulos**

Tee olosi kotoisaksi: PI3K/Akt-signalointireitin viruksellinen kaappaus".

**Esimerkki 1.5226**

Olemme eristäneet uuden lektiinin, joka on nimeltään HRL40, Halimeda renschii -vihreälevästä. Hmagglutinaation estotestissä ja oligosakkaridien sitoutumiskokeessa, jossa käytettiin 29 pyridyyliaminoitua oligosakkaridia, HRL40:llä oli tiukka sitoutumispesifisyys runsaasti mannoosia sisältäville N-glykaaneille, joilla on paljastunut (α1-3) mannoosijäännös haarautuneiden mannosidien D2-varressa, eikä sillä ollut affiniteettia monosakkarideihin eikä muihin tutkittuihin oligosakkarideihin, mukaan lukien monimutkaiset N-glykaanit, N-glykaanin ydinpentasakkaridi ja glykolipideistä peräisin olevat oligosakkaridit. HRL40:n hiilihydraattien sitoutumisprofiili muistutti tyypin I korkean mannoosipitoisuuden omaavien spesifisten antiviraalisten levälektiinien eli Oscillatoria agardhii -agglutiniiniperheen (OAA) lektiinien profiilia, jotka on aiemmin eristetty punalevistä ja sinilevästä (syanobakteeri). HRL40 esti tehokkaasti influenssaviruksen (A/H3N2/Udorn/72) tartunnan NCI-H292-soluihin puolimaksimaalisen efektiivisen annoksen (ED 50 ) ollessa 2,45 nM, koska se sitoutui korkea-affiniteetin avulla viruksen kuoren hemagglutiniiniin (K D , 3,69 × 10 -11 M). HRL40 koostui kahdesta isolektiinista (HRL40-1 ja HRL40-2), jotka voitiin erottaa toisistaan käänteisfaasihPLC:llä. Molempien isolektiinien molekyylipaino oli sama 46 564 Da, ja ne olivat disulfidisidoksissa oleva 11 641 Da:n polypeptidistä koostuva tetrameerinen proteiini, joka sisälsi vähintään 13 puolikystiiniä. Näin ollen HRL40:llä, joka on ensimmäinen vihreästä levästä peräisin oleva tyypin I korkean mannoosipitoisuuden omaava spesifinen antiviraalinen lektiini, oli sama hiilihydraatteja sitova spesifisyys kuin OAA-perheellä, mutta molekyylirakenne poikkesi tästä perheestä.

**Tulos**

Vihreästä levästä Halimeda renschii peräisin olevalla uudella korkean mannoosipitoisuuden omaavalla spesifisellä lektiinillä on voimakas influenssaviruksen vastainen aktiivisuus, joka perustuu korkeaan affiniteettiin sitoutumiseen viruksen hemagglutiniiniin.

**Esimerkki 1.5227**

One Health -lähestymistavoissa on yleensä keskitytty eläinlääkäreiden ja lääketieteen ammattilaisten tiiviimpään yhteistyöhön, mutta on edelleen epäselvää, miten ekologisia lähestymistapoja voitaisiin soveltaa tai miten ne voisivat hyödyttää kansanterveyttä ja tautien torjuntaa. Tässä luvussa tarkastelemme ekologisia käsitteitä ja keskustelemme niiden merkityksestä terveydenhuollolle painottaen uusia tartuntatauteja. Huolimatta siitä, että useimmat EID-taudit ovat peräisin luonnonvaraisista eläimistä, vain harvat tutkimukset ottavat huomioon isännän, säiliön tai vektorin populaatio-, yhteisö- tai ekosysteemiekologian. Tässä luvussa ehdottamamme kansanterveyden ekologisten lähestymistapojen ulottuvuudet ovat pohjimmiltaan populaatiodynamiikan, yhteisön rakenteen ja ekosysteemimatriisien verkostoja, joihin sisältyy kompleksisuuden, joustavuuden ja biogeokemiallisten prosessien käsitteitä.

**Tulos**

Ihmisen ja ympäristön rajapinta: Ecosystem Concepts to Health: Applying Ecosystem Concepts to Health

**Esimerkki 1.5228**

Nukleopolyhedrovirus (NPV) jaetaan ryhmiin I ja II fylogeneettisen analyysin perusteella. On raportoitu, että ryhmän I NPV:t, kuten Autographa californica multiple NPV (AcMNPV), pystyvät siirtämään nisäkässoluja, kun taas ryhmän II NPV:t, kuten Helicoverpa armigera single NPV (HaSNPV), eivät pysty. Tässä raportoimme, että AcMNPV kykeni stimuloimaan ihmisen hepatoomasoluissa (SMMC-7721) antiviraalista aktiivisuutta, joka ilmeni Vesicular Stomatitis -viruksen (VSV) replikaation estämisenä. Sitä vastoin ryhmän ІІ HaSNPV:llä ja Spodoptera exigua multiple NPV:llä (SeMNPV) ei ollut VSV:tä estävää vaikutusta. Rekombinantti AcMNPV:n osoitettiin indusoivan interferonien alfa/beta-arvoja jopa ilman siirtogeenin ilmentymistä ihmisen SMMC-7721-soluissa, kun taas se välitti siirtogeenin ilmentymistä BHK- ja L929-nisäkässoluissa ilman, että sillä olisi ollut viruksenvastaista vaikutusta.

**Tulos**

Ryhmän I mutta ei ryhmän II NPV indusoi nisäkässoluissa viruksenvastaisia vaikutuksia.

**Esimerkki 1.5229**

Hengitystieinfektio (RSV) on tärkein alle 5-vuotiaiden lasten hengitystiesairauksien aiheuttama sairaalahoidon syy. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida RSV:n kausivaihtelua Brasilian viidellä eri alueella käyttämällä seuraavien indikaattoreiden aikasarja-analyysiä (wavelet- ja Fourier-sarjat): kuukausittainen positiivinen immunofluoresenssireaktio RSV:n osalta, joka on tunnistettu virologisen seurantajärjestelmän avulla, ja RSV:n aiheuttaman keuhkoputkentulehduksen ja keuhkokuumeen sairaalahoitojaksojen määrä alle 5-vuotiailla lapsilla (koodit CID-10 J12.1, J20.5, J21.0 ja J21.9). Analysoitiin yhteensä 12 501 näytettä, joista 11,6 prosenttia oli RSV-positiivisia (95 prosentin luottamusväli 11-12,2), ja niiden osuus vaihteli 7,1-21,4 prosentin välillä Brasilian viidellä alueella. Indikaattoreiden aaltoanalyysin avulla havaittiin vahva suuntaus vuotuisille sykleille, joilla oli vakaa pysähtynyt kuvio viidellä alueella. RSV:n aktiivisuuden ajoitus Fourier-analyysin avulla oli samanlainen kahden analysoidun indikaattorin välillä, ja siinä oli alueellisia eroja. Tämä tutkimus vahvistaa, että on tärkeää mukauttaa monoklonaalisella vasta-aineella palivitsumabilla rokotetun suuren riskin väestön rokotusjaksoa ottaen huomioon alueelliset erot RSV:n kausivaihteluissa.

**Tulos**

Hengityselinten syncytialiviruksen kausivaihtelu Brasiliassa: vaikutukset riskiväestön rokotuspolitiikkaan.

**Esimerkki 1.5230**

28 monoklonaalisen vasta-aineen (MAb) paneelia hiiren hepatiittiviruksen-4, kanta JHM (MHV-4), rakenneproteiineja vastaan käytettiin kolmessa antigeenin sitomiskokeessa kuuden hiiren koronaviruskannan antigeenihomologian laajuuden määrittämiseksi. Tutkitut antigeeniset determinantit olivat erittäin konservoituneita kaikkien testattujen kantojen El-glykoproteiineissa ja nukleokapsidiproteiineissa (N). Sitä vastoin E2-glykoproteiineissa havaittiin antigeenipolymorfismia. Kolmesta aiemmin kuvatusta antigeenisestä determinantista, joita vastaan neutraloivat vasta-aineet kohdistuvat, vain yksi, nimeltään A(E2), oli konservoitunut kaikissa kannoissa. B(E2)-antigeenipaikkaa löytyi vain voimakkaasti neurotrooppisesta MHV4-kannasta, ja C(E2)-paikkaa esiintyi virulenttisissa MHV4- ja MHV-3-kannoissa (hepatotrooppinen), mutta sitä ei esiintynyt heikosti patogeenisissä MHV-A59-, MHV-1- ja MHV-S-kannoissa. Neljä ei-neutraloivaa vasta-ainetta ainakin yhtä topografisesti erillistä antigeenistä determinanttia vastaan, jonka olemme aiemmin nimenneet D(E2):ksi, antoivat sitoutumismalleja, jotka sopivat kahteen erilliseen kohtaan. Toinen näistä oli läsnä kaikissa testatuissa MHV-kannoissa ja toinen kaikissa muissa paitsi MHV-S-kannoissa. Nämä ei-neutraloivat antigeeniset kohdat nimettiin uudelleen E(E2):ksi ja D(E2):ksi. koronavirus, antigeeni, glykoproteiini, monoklonaalinen vasta-aine, epitooppi, polymorfismi.

**Tulos**

Antigeeninen vaihtelu hiirten koronavirusten välillä: E2:n peplomeeriglykoproteiinin polymorfismista saadut todisteet.

**Esimerkki 1.5231**

Immunologisilla tarkistuspisteillä, kuten estävällä CD200-reseptorilla (CD200R), on kaksoisrooli immuunijärjestelmän tasapainottamisessa mikrobien aiheuttaman infektion aikana. Yhtäältä nämä estävät signaalit estävät liiallista immuunivälitteistä patologiaa, mutta toisaalta ne voivat heikentää taudinaiheuttajan puhdistumista. Tutkimme inhiboivan CD200-CD200R-akselin vaikutusta puhdistumaan ja patologiaan kahdessa eri virusinfektiomallissa. Havaitsimme, että CD200R-signaloinnin puute lisää voimakkaasti tyypin I interferonin (IFN) tuotantoa ja viruksen puhdistumaa ja parantaa hiiren hepatiittikoronavirusinfektion (MHV) lopputulosta erityisesti naarashiirillä. MHV:n puhdistuman tiedetään olevan riippuvainen Tollin kaltaisen reseptorin 7 (TLR7) välittämästä tyypin I IFN:n tuotannosta, ja sukupuolten välisiä eroja TLR7-vasteissa on aiemmin raportoitu ihmisten osalta. Siksi oletamme, että CD200R-ligaatio tukahduttaa TLR7-vasteet ja että tämän eston vapautuminen suurentaa sukupuolieroja TLR7-signaloinnissa. Tätä hypoteesia tukevat havaintomme, joiden mukaan synteettisen TLR7-ligandin in vivo antaminen johtaa lisääntyneeseen tyypin I IFN-tuotantoon erityisesti naaraspuolisilla Cd200 2/2-hiirillä ja että CD200R-ligointi estää TLR7-signalointia in vitro. Influenssa A -virusinfektiossa osoitamme, että viruksen puhdistuma määräytyy sukupuolen mutta ei CD200R-signalisaation mukaan. CD200R:n puuttuminen influenssa A -virusinfektiossa johtaa kuitenkin lisääntyneeseen keuhkojen neutrofiilien sisäänvirtaukseen ja patologiaan naarailla. Näin ollen CD200-CD200R ja sukupuoli ovat isäntätekijöitä, jotka yhdessä määräävät virusinfektion lopputuloksen. Tietojemme mukaan CD200-CD200R:n terapeuttisella kohdentamisella on sukupuoleen perustuvia eroja sekä hyödyllisissä että patologisissa immuunivasteissa virusinfektioon.

**Tulos**

CD200-reseptori kontrolloi sukupuolispesifisiä TLR7-vasteita virusinfektioon.

**Esimerkki 1.5232**

Tutkimuksessa arvioitiin uuden vastasyntyneiden sikojen ripulioireyhtymän (NNPDS) vaikutusta keskimääräiseen päiväkasvuun (ADG) ja kuolleisuuteen sekä kuvattiin oireyhtymästä kärsivien neljän karjan kliinisiä oireita. NNPDS on porsaiden ensimmäisen elinviikon aikana ilmenevä ripulioireyhtymä, jota eivät aiheuta enterotoksinen Escherichia coli (ETEC), Clostridium perfringens (C. perfringens) tyyppi A/C, Clostridium difficile (C. difficile), rotavirus A, koronavirus, Cystoisospora suis, Strongyloides ransomi, Giardia spp. tai Cryptosporidium spp. tulokset: Porsaiden ADG:n arvioitiin olevan 9 ja 14 grammaa negatiivinen, kun ripuli oli kestänyt 1 vuorokauden ja > 1 vuorokauden. Jos ripuli esiintyi vain syntymäpäivänä, ei kuitenkaan havaittu negatiivista vaikutusta ADG:hen. Vakavasti sairastuneista pentueista peräisin olevien porsaiden ADG:n arvioitiin pienentyneen 38 g. Tutkimuksessa ei havaittu ripulin yleistä vaikutusta kuolleisuuteen, mutta alkuperäkarja, emakon pariteetti, syntymäpaino ja sukupuoli olivat merkittävästi yhteydessä kuolleisuuteen. Eräässä karjassa noin 25 prosenttia ripuloivista porsaista kuoli, kun taas 6 prosenttia ei-ripuloivista porsaista kuoli, ja 74 prosentilla nekrosiassa kuolleista porsaista diagnosoitiin suolitulehdus. Nämä havainnot osoittavat, että tässä karjassa havaittu korkea kuolleisuus johtui ripulista. Päätelmät: NNPDS vaikutti negatiivisesti porsaiden ADG:hen, ja jopa porsaiden, jotka olivat ripuloivia vain yhden päivän ajan, ADG laski. Tutkimus osoitti kuitenkin, että syntymäpäivään rajoittuva ripuli ei vaikuttanut ADG:hen, ja sen mukaan tämä ilmiö ei liittynyt oireyhtymään. Koska pentueen ripulitilalla oli merkittäviä vaikutuksia ADG:hen, NNPDS:ää koskevassa tulevassa tutkimuksessa olisi todennäköisesti keskityttävä vakavasti sairastuneista pentueista peräisin oleviin porsaisiin. Tutkimuksessa kävi ilmi, että karjojen välillä oli merkittäviä eroja ripulin kulussa, ja yksi karja oli huomattavasti muita enemmän sairastunut ripuliin. Tässä karjassa NNPDS näytti liittyvän korkeampaan kuolleisuuteen, mutta yleisesti ottaen tutkimus ei osoittanut NNPDS:n tappavia vaikutuksia.

**Tulos**

Uuden vastasyntyneiden sikojen ripulioireyhtymän (NNPDS) vaikutus keskimääräiseen päiväkasvuun ja kuolleisuuteen neljässä tanskalaisessa sikakarjassa.

**Esimerkki 1.5233**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida koirien rotavirusinfektion (CRV) esiintyvyyttä seurakoirilla Ahvazin alueella Iranissa. Tutkitut koirat valittiin Ahvazin Shahid Chamran -yliopistoon lähetettyjen tapausten joukosta. Ulostenäytteet kerättiin 98 ripuloivalta koiralta joulukuun 2011 ja elokuun 2013 välisenä aikana. Koirat luokiteltiin iän, sukupuolen, rodun, kliinisten oireiden ja vuodenajan mukaan. Ne jaettiin kolmeen ikäryhmään (<3 kk, 3-6 kk ja >6 kk), viiteen eri rotuun ja kahteen muuhun ryhmään kliinisten oireiden perusteella (verenvuotoripuli ja ei-verenvuotoripuli) käyttäen Khiin neliöanalyysiä, Fischerin tarkkaa testiä ja Z-testiä. Rotavirusinfektion esiintyvyys oli 16,33 % (16 98:sta) (95 %:n CI osuudelle 9,1-23,6 %) immunokromatografiamäärityksen (ICA) avulla (luettelonumero RG18-03). Infektion esiintyvyys oli merkittävästi suurempi alle 3 kuukauden ikäisillä koirilla (48,15 %; 13 koiraa 27:stä) verrattuna 3-6 kuukauden ikäisiin koiriin (6,06 %; 2 koiraa 33:sta) ja yli 6 kuukauden ikäisiin koiriin (2,63 %; 1 koira 38:sta) (p<0,05). Esiintyvyys oli suurempi uroksilla (17,54 %; 10 57:stä) kuin nartuilla (14,63 %; 6 41:stä), talvikaudella (21,74 %; 5 23:sta) ja saksanpaimenkoiran rodussa (19,05 %; 4 21:stä), mutta ero ei ollut merkitsevä sukupuoleen, vuodenaikaan ja rotuun suhteutetun tartunnan esiintyvyyden välillä (p>0,05). Infektio oli kuitenkin huomattavasti suurempi ei-hemorragista ripulia sairastavilla koirilla (23,08 %; 15 koiraa 65:stä) (p<0,05). Saadut tulokset antavat hyödyllistä tietoa koirien rotaviruksen epidemiologiasta tällä alueella.

**Tulos**

Koiran rotavirusryhmän A antigeenin osoittaminen Ahvazin alueella, Lounais-Iranissa, ripuloivilla koirilla.

**Esimerkki 1.5234**

Vaikka lepakot ovat yhä useammin tieteellisten tutkimusten kohteena niiden ainutlaatuisten ominaisuuksien vuoksi, nämä poikkeukselliset eläimet kuuluvat edelleen vähiten tutkittuihin nisäkkäisiin. Lepakoiden genomien kokoamisen laatu ja täydellisyys vaihtelevat suuresti, ja erityisesti ei-koodaavan RNA:n (ncRNA) annotaatiot ovat puutteellisia tai yksinkertaisesti puuttuvat. Niinpä geeniekspression analyysiin käytettävät tavanomaiset bioinformatiikan putket jättävät usein huomiotta ncRNA:t, kuten mikroRNA:t tai pitkät antisense-RNA:t. Suurin syy tähän ongelmaan on epätäydellisten genomi-annotaatioiden käyttö. Esittelemme täydellisen seulonnan ncRNA:iden löytämiseksi 16 lepakon genomista. NcRNA:t vaikuttavat huomattavan moniin elintärkeisiin biologisiin toimintoihin, kuten geeniekspression säätelyyn, RNA:n prosessointiin, RNA-interferenssiin ja, kuten äskettäin kuvattiin, virusinfektioiden säätelyprosesseihin. Kaikissa tutkituissa lepakkokokoonpanoissa annotoimme 667 ncRNA-perhettä, joihin kuuluu 162 snoRNA:ta ja 193 miRNA:ta sekä rRNA:ta, tRNA:ta, useita snRNA:ta ja lncRNA:ta sekä muita rakenteellisia ncRNA-elementtejä. Validoimme ncRNA-ehdokkaamme kuudella RNA-Seq-datasarjalla ja osoitimme merkittäviä ekspressiomalleja, joita ei ole koskaan aiemmin kuvattu näin laajassa mittakaavassa lepakkolajilla. Annotaatioitamme voidaan käyttää resurssina (Electronic Supplement) lepakoiden evoluution, ncRNA-repertuaarin, geenien ilmentymisen ja säätelyn, ekologian ja tärkeiden isäntä-virus-vuorovaikutusten syvällisempään tutkimiseen. Lisätiedot: on saatavilla osoitteessa rna.uni-jena.de/supplements/bats, Open Science Framework (doi.org/10.17605/OSF.IO/4CMDN) ja GitHub (github.com/rnajena/bats\_ncrna).

**Tulos**

Lyhyiden ja pitkien ei-koodaavien RNA:iden kattava annotointi ja erilainen ilmentymisanalyysi 16 lepakon genomissa.

**Esimerkki 1.5235**

Muisti-T- ja -B-solujen välittämän immunologisen muistin indusointi on keskeistä adaptiiviselle suojaavalle immuniteetille patogeenejä vastaan, jotka ovat saaneet alkunsa aiemmasta infektiosta, ja se on tehokkaan rokotesuunnittelun kulmakivi. Viimeaikaiset hiirillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että kudoksiin kertyvillä muistisoluilla, joita kutsutaan kudosresidenssisäisiksi T-muistisoluiksi (TRM-soluiksi), on ratkaiseva rooli pitkäaikaisen suojaavan immuniteetin ylläpitämisessä limakalvopatogeeneja vastaan. CD4- ja CD8-trim-muistisoluja voidaan indusoida infektion jälkeen limakalvoille tai iholle, missä ne säilyvät ja ovat valmiita reagoimaan nopeasti saman taudinaiheuttajan uudelleeninfektioon. TRM-soluja voidaan synnyttää myös rokottamalla, mutta niiden induktioon vaikuttavat monet tekijät, kuten rokotteen tyyppi, adjuvantti ja immunisointireitti. Elävät heikennetyt rokotteet näyttävät olevan tehokkaampia kuin tapetut rokotteet tai alayksikkörokotteet TRM-solujen indusoimisessa, ja limakalvoimmunisointi, erityisesti intranasaalisesti, on tehokkaampaa kuin parenteraalinen anto. On kuitenkin saatu näyttöä siitä, että tapettujen rokotteiden tai alayksikkörokotteiden formulointi uusilla adjuvanteilla, erityisesti sellaisilla, jotka tuottavat Th1- ja Th17-vasteita, voi edistää TRM-solujen induktiota. TRM-soluja esiintyy runsaasti myös ihmisen limakalvokudoksissa, mutta yksi haasteista on kehittää menetelmiä näiden solujen rutiininomaista kvantifiointia varten ihmisillä. TRM-solujen optimaaliseen induktioon hiirissä tähtäävien lähestymistapojen tunnistamisen pitäisi kuitenkin auttaa sellaisten tehokkaampien rokotteiden suunnittelussa, jotka ylläpitävät suojaavaa immuniteettia monia ihmisen patogeenejä vastaan.

**Tulos**

Frontiers in Immunology -lehden osa CD4 T RM Cells Following infection and immunization: implications for More effective vaccine Design (CD4 T RM-solut infektion ja immunisoinnin jälkeen: vaikutukset tehokkaampaan rokotteen suunnitteluun).

**Esimerkki 1.5236**

On julkaistu useita erinomaisia katsauksia siitä, miten virusinfektiot lisäävät alttiutta sekundaarisille bakteeriperäisille keuhkokuumeille. 46-49 Näin ollen tässä artikkelissa esitetään vain lyhyt katsaus, jossa keskitytään ensisijaisesti virusvälitteisiin vaikutuksiin keuhkojen isäntäpuolustukseen ja sitä seuraavaan bakteeripuhdistuman heikentymiseen (taulukko 2) . Kirjoittajat kuitenkin myöntävät, että mikrobiologiset ja epidemiologiset tekijät voivat vaikuttaa virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektioiden patogeneesiin.

**Tulos**

Viruksen jälkeiset komplikaatiot: Bakteeriperäinen keuhkokuume

**Esimerkki 1.5237**

RNA-interferenssi (RNAi) on tehokas menetelmä spesifiseen geenien vaimentamiseen, joka voi myös johtaa lupaaviin uusiin hoitostrategioihin. Se välittyy pienten häiritsevien RNA:iden (siRNA:iden) avulla, jotka sekvenssispesifisesti käynnistävät kohde-mRNA:nsa pilkkoutumisen ja sitä seuraavan hajoamisen. Yksi kriittinen tekijä on kyky toimittaa ehjiä siRNA:ita kohdesoluihin tai -elimiin in vivo. Tässä katsauksessa korostetaan RNAi:n mekanismia ja optimaalisten siRNA:iden suunnittelua koskevia ohjeita. Se antaa yleiskatsauksen tutkimuksista, jotka perustuvat alastomien siRNA:iden systeemiseen tai paikalliseen levittämiseen tai erilaisten ei-virusperäisten siRNA:iden toimitusjärjestelmien käyttöön. Yksi lupaava tapa on siRNA:iden kompleksointi polyetyleenimiinin (PEI) kanssa, joka stabiloi siRNA:t tehokkaasti ja johtaa systeemisen annostelun yhteydessä ehjien siRNA:iden kulkeutumiseen eri elimiin. Kuvataan PEI/siRNA-välitteisen in vivo -geenikohdistamisen kasvaimen kannalta merkityksellisten proteiinien kuten hiiren kasvainksenograft-malleissa tapahtuvan geenikohdistamisen kasvainvastaista vaikutusta. RNAi on evolutiivisesti konservoitunut, sekvenssispesifinen, transkription jälkeinen geenien vaimentamisilmiö. Sen laukaisee 2 Journal of Biomedicine and Biotechnology DNA DNA dsRNA dsRNA dsRNA-prosessointi Dicer ATP siRNA ADP + P i Interferonivaste Epäspesifinen geeninvaimennus RISC-kokoonpano RISC-aktivointi RISC:n sitoutuminen kohde-mRNA:han mRNA:n hajoaminen Pilkkoutuminen Kohde-mRNA:n ilmentyminen RISC ATP ADP + P i RISC £ Kuva 1 : RNA-interferenssin (RNAi) mekanismi nisäkkäiden systeemeissä. Pitkät kaksijuosteiset RNA-molekyylit (dsRNA), jotka ilmentyvät DNA-vektoreista (vasen punainen nuoli) tai pääsevät suoraan soluun (keskimmäinen punainen nuoli), prosessoidaan Dicer-kompleksissa, jolloin muodostuu pieniä inhiboivia RNA:ita (siRNA). Vaihtoehtoisesti RNAi:n indusoimiseksi nämä pienet 21-23 bp:n dupleksit toimitetaan suoraan soluun (oikea punainen nuoli). SiRNA:t sisällytetään nukleaasia sisältävään moniproteiinikompleksiin nimeltä RISC, joka aktivoituu, kun RNA-heliksaasi purkaa siRNA-dupleksin ATP:stä riippuvaisesti. Nyt yksisäikeinen siRNA ohjaa RISC-kompleksin komplementaariseen kohde-mRNA:han, joka sitten pilkkoutuu RISC:n endonukleolyyttisen aktiivisuuden ansiosta. Vaikka RISC-kompleksi saadaan talteen uusia syklejä varten, pilkottu mRNA-molekyyli hajoaa nopeasti sen suojaamattomien RNA-päätteiden vuoksi.

**Tulos**

Katsausartikkeli Toimitusjärjestelmät siRNA:iden suoraa käyttöä varten RNA-interferenssin (RNAi) indusoimiseksi in vivo

**Esimerkki 1.5238**

Influenssa A -virus tarttuu moniin eri lajeihin, sekä lintuihin että nisäkkäisiin (myös ihmisiin). Yksi tärkeimmistä reiteistä, joita pitkin virus voi tartuttaa eläinpopulaatioita, on aerosolien välityksellä tapahtuva leviäminen. Tässä tutkimuksessa tutkittiin tartunnan saaneiden sikojen määrän ja todennäköisyyden välistä yhteyttä influenssaviruksen RNA:n havaitsemiseen bioaerosoleista akuutin infektion aikana. Bioaerosoleja kerättiin syklonikeräimellä kahdesta 7 viikon ikäisten sikojen ryhmästä, jotka tartutettiin kokeellisesti altistumalla kontaktitartunnan saaneelle sialle (kylvösika). Kosketusaltistuksen jälkeen yksittäisten sikojen nenänäytteet kerättiin päivittäin ja ilmanäytteet kerättiin kolme kertaa päivässä 8 päivän ajan. Kaikki näytteet testattiin influenssan varalta reaaliaikaisella käänteistranskriptaasi (RRT)-PCR:llä, joka kohdistui influenssaviruksen matriisigeeniin. Kaikkien sikojen nenänäytteet muuttuivat influenssaviruksen RRT-PCR-positiivisiksi, kun ne altistuivat tartunnan saaneelle kylvösikalle. Ilman kautta leviävä influenssa todettiin 28/43 (65 %) ilmanäytteessä. Influenssaviruksen havaitsemisen ajallinen dynamiikka ilmanäytteissä oli läheisessä sopusoinnussa tartunnan saaneiden sikojen nenän kautta tapahtuvan irtoamisen kanssa. Positiiviset bioaerosolit havaittiin ensimmäisen kerran 1 vuorokausi kontaktin jälkeen (DPC). Positiivisia bioaerosoleja havaittiin johdonmukaisesti 3 ja 6 DPC:n välisenä aikana, jolloin useimmat siat erittivät virusta myös nenäeritteistä. Kaiken kaikkiaan positiivisen ilmanäytteen havaitsemisen todennäköisyys kasvoi 2,2-kertaiseksi jokaista ylimääräistä positiivista nenänäytettä kohti. Yhteenvetona voidaan todeta, että influenssavirusta nenäneritteessä erittävien sikojen määrän ja bioaerosolien muodostumisen välillä oli vahva yhteys akuutin infektion aikana.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen ilmassa tapahtuvan havaitsemisen ja tartunnan saaneiden sikojen lukumäärän välinen suhde

**Esimerkki 1.5239**

S-geenien, jotka koodaavat piikkiproteiineja, sekvenssin perusteella tunnistimme aiemmin kolme erilaista (pohjoisamerikkalainen, S INDEL- ja S large-DEL-tyyppi) sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) tyyppiä, jotka ovat ilmaantuneet uudelleen Japanissa vuodesta 2013 lähtien. Pohjoisamerikkalaisen ja S large-DEL-tyypin kokeellisten infektioiden perusteella oletimme myös, että PEDV:n virulenssi saattaa liittyä S-proteiinin S1-alayksikköön. Tämän hypoteesin testaamiseksi olemme nyt testanneet gnotioottisilla porsailla erilaisia käänteisellä genetiikalla tuotettuja rekombinantti-PEDV:tä. Porsaat, jotka on rokotettu CV777-viruksella, jota ylläpidetään National Institute of Animal Health -laitoksessa, sekä porsaat, jotka on infektoitu saman viruksen rekombinantti-muodolla, kehittivät subkliinisestä lievään vaihtelevaa ripulia. Sen sijaan porsailla, jotka oli rokotettu rekombinantti-kannoilla, joissa S-geeni oli osittain tai kokonaan korvattu erittäin virulentista japanilaista PEDV-isolaattia OKN-1/JPN/2013 vastaavilla sekvensseillä, havaittiin vakavaa vetistä ripulia, kuivumista, painonlaskua, astasiaa ja suurta kuolleisuutta. Oireet todellakin muistuttivat OKN-1/JPN/2013:lla rokotetuilla porsailla esiintyneitä oireita, ja ne olivat erityisen voimakkaita nuoremmilla porsailla. Nämä tiedot osoittavat, että S-proteiinin S1-alayksikkö on tärkeä PEDV:n virulenssin määräävä tekijä, ja ne edistävät uuden rokotekandidaatin kehittämistä.

**Tulos**

Nykyisen erittäin virulentin sikojen epidemiallisen ripuliviruksen piikkiproteiinin S1-alayksikkö on tärkeä virulenssin määräävä tekijä porsailla.

**Esimerkki 1.5240**

Positiivisjuosteiset RNA-virukset, joihin kuuluu suuri joukko ihmisen patogeenejä, kuten SARS-coronavirus (SARS-CoV), lisääntyvät tartunnan saaneiden isäntäsolujen sytoplasmassa. Niiden replikaatiokompleksit liittyvät yleisesti isäntäsolun muunnettuihin kalvoihin. Viruksen RNA-synteesiä tukevat kalvorakenteet vaihtelevat erillisistä pallomaisista kalvoinvaginaatioista monimutkaisempiin pakattujen kalvojen ja vesikkelien verkostoihin. Niiden ultrastruktuuri, morfogeneesi ja tarkka rooli virusten replikaatiossa on yleisesti ottaen vielä määrittelemättä. Huonosti karakterisoituja kaksoiskalvovesikkeleitä (DMV) on aiemmin epäilty SARS-CoV:n RNA-synteesistä. Olemme nyt soveltaneet kryofiksoitujen infektoituneiden solujen elektronitomografiaa koronaviruksen aiheuttamien kalvomuutosten kolmiulotteiseen kuvantamiseen korkealla resoluutiolla. Analyysimme määrittelee ainutlaatuisen modifioidun endoplasmisen verkkokalvon retikulovesikulaarisen verkoston, joka sisältää kierteisiä kalvoja, lukuisia toisiinsa kytkettyjä DMV:itä (halkaisija 200-300 nm) ja ilmeisesti DMV:iden sulautumisesta syntyneitä ''vesikkelipaketteja''. Konvoluutiomembraaneissa oli runsaimmin immunomerkittyjä viruksen replikaasi-alayksiköitä. Kaksoisjuosteinen RNA, joka oletettavasti paljasti viruksen RNA-synteesin paikan, paikallistui kuitenkin pääasiassa DMV:n sisälle. Koska emme pystyneet havaitsemaan yhteyttä DMV:n sisäosan ja sytosolin välillä, analyysimme herättää useita kysymyksiä DMV:n muodostumismekanismista ja SARS-CoV:n RNA-synteesin todellisesta paikasta. Tietomme dokumentoivat isäntäsolukalvojen laajan viruksen aiheuttaman uudelleenjärjestäytymisen verkostoksi, jota käytetään viruksen replikaation organisoimiseen ja mahdollisesti replikoituvan RNA:n piilottamiseen viruksenvastaisilta puolustusmekanismeilta. Yhdessä viruksen entsyymikompleksin biokemiallisten tutkimusten kanssa tämän ''replikaatioverkoston'' ultrastruktuurinen kuvauksemme auttaa analysoimaan edelleen koronaviruksen elinkaaren varhaisvaiheita ja sen viruksen ja isännän vuorovaikutusta. Viittaus: Knoops K, Kikkert M, van den Worm SHE, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. (2008) SARS-koronaviruksen replikaatiota tukee modifioidun endoplasmisen verkkokalvon retikulovesikulaarinen verkosto. PLoS Biol 6(9): e226.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen replikaatiota tukee modifioidun endoplasmisen verkkokalvon retikulovesikulaarinen verkosto.

**Esimerkki 1.5241**

Kiina ilmoitti, että vuosina 2017 ja 2018 ei ollut yhtään paikallisesti hankittua malariatapausta. Tämän vähenemisen taustalla olevan ajallisen ja paikallisesti hankittujen ja maahantuotujen tapausten välisen suhteen ymmärtäminen voi antaa tietoa toimista, joilla pyritään säilyttämään taudin hävittäminen ja estämään taudin uusiutuminen. Tämä on erityisen tärkeää Yunnanin maakunnassa, jossa paikallisen leviämisen mahdollisuus on suurin. Käyttämällä 12 Yunnanin maakunnassa vuosina 2011-2016 kirjattujen tapausten maantieteellisesti paikannettua yksilötason aineistoa 13 arvioimme yhdessä tapausten lisääntymislukua ja havaitsemattomien tartuntalähteiden lukumäärää. 13 Tapausten lisääntymislukumäärän ja havaitsemattomien 14 tartuntalähteiden lukumäärän. Käytämme näitä estimaatteja alueellis-ajallisissa geostatistisissa malleissa kartoittaaksemme, miten 15 tartunta vaihteli ajassa ja paikassa, ja arvioidaksemme aikataulua hävittämiseen ja uusiutumisriskiä. 16 Arvioidut arviot viittaavat siihen, että Yunnanissa ei todennäköisesti tapahdu pysyvää paikallista tartuntaa vuoteen 2020 asti, jos nykyiset toimet jatkuvat. Vaikka vuodelle 2019 ennustetaan 0,005:n 18 keskiarvoa, paikallisesti saadut tapaukset ovat kuitenkin mahdollisia, koska maahantuonnin määrä on suuri.

**Tulos**

Malarian hävittämisen edistymisen seuranta Kiinassa: arviot 1 lisääntymisluvuista ja niiden alueellis-ajallisesta vaihtelusta 2 3

**Esimerkki 1.5242**

Bakteeri- ja virusinfektiot oireilevat usein samankaltaisesti. Etiologinen väärä diagnoosi voi muuttaa potilaan hoidon kulkua, mukaan lukien antibioottien liikakäyttö. Äskettäin validoitiin isäntäproteiinisignifikaatio, joka koostuu tuumorinekroositekijään liittyvästä apoptoosia indusoivasta ligandista (TRAIL), interferonigamma-indusoidusta proteiini-10:stä (IP-10) ja C-reaktiivisesta proteiinista (CRP) ja jonka avulla voidaan erottaa toisistaan bakteeri- ja virustauti. Sen diagnostisesta suorituskyvystä muihin biomarkkeriehdokkaisiin nähden ei kuitenkaan ole tehty kohdennettua vertailua potilaiden osalta, joilla on hengitystieinfektio ja kuume ilman lähdettä. Vertailimme allekirjoitusta muihin biomarkkereihin ja ennustussääntöihin käyttäen näytteitä, jotka kerättiin prospektiivisesti kahdessa toissijaisessa lääketieteellisessä keskuksessa lapsilta ja aikuisilta. Mukaanottokriteereihin kuuluivat kuume > 37,5 °C, oireiden kesto ≤ 12 päivää ja hengitystieinfektio tai kuume ilman lähdettä. Vertailumenetelmä perustui asiantuntijapaneelin arviointiin. Signatuurin ja biomarkkerin raja-arvot ja ennustussäännöt oli määritelty ennalta. Potentiaalisista 493 potilaasta 314:lle annettiin asiantuntijapaneelin yksimielinen diagnoosi, ja heillä oli myös riittävä näytemäärä. Tuloksena saatuun kohorttiin kuului 175 (56 %) virusinfektiota ja 139 (44 %) bakteeri-infektiota. Allekirjoituksen herkkyys 93,5 % (95 % CI 89,1-97,9 %), spesifisyys 94,3 % (95 % CI 90,7-98,0 %) tai molemmat olivat merkittävästi korkeammat (kaikki p-arvot < 0,01) kuin CRP:n, prokalsitoniinin, interleukiini-6:n, ihmisen neutrofiilisen lipokaliinin, valkosolujen määrän, absoluuttisen neutrofiilimäärän ja ennustussääntöjen osalta. Virukseksi tunnistettu allekirjoitus 50/57 viruspotilaalle määrättiin antibiootteja, mikä viittaa siihen, että antibioottien liikakäyttöä voidaan vähentää 88 %. Isäntäproteiinisignifikaatio osoitti ylivoimaista diagnostista suorituskykyä virus- ja bakteeri-infektioiden erottamisessa hengitystieinfektioista ja kuumeesta ilman lähdettä. Tulevat hyödyllisyystutkimukset ovat perusteltuja, jotta voidaan validoida mahdollisuudet vähentää antibioottien liikakäyttöä.

**Tulos**

Isäntäproteiinisignatuuri on muita biomarkkereita parempi bakteeri- ja virustautien erottamisessa toisistaan potilailla, joilla on hengitystieinfektio ja kuume ilman lähdettä: prospektiivinen havainnointitutkimus.

**Esimerkki 1.5243**

Luonnonvaraisten eläinten ja kasvien maailmanlaajuinen kauppa on historiallisesti vaikuttanut tartuntatautien syntyyn ja leviämiseen. Yhdysvallat on maailman suurin villieläinten ja niistä saatavien tuotteiden tuoja, mutta taudinaiheuttajien vähäinen seuranta on estänyt tämän käytännön aiheuttamien terveysriskien arvioinnin. Tässä raportissa esitetään yksityiskohtaisesti tulokset pilottihankkeesta, jonka tarkoituksena oli laatia valvontamenetelmät takavarikoitujen luonnonvaraisten eläinten ja kasvien tuotteissa esiintyvien zoonoosien aiheuttajien varalta. Useilla kansainvälisillä lentoasemilla kerätyistä näytteistä saadut alustavat tulokset osoittivat, että osat olivat peräisin kädellis- ja jyrsijölajeista, kuten paviaanista, simpanssista, mangabeista, guenonista, vihreästä apinasta, ruokoapinasta ja rotasta. Taudinaiheuttajien seulonnassa NHP-näytteistä tunnistettiin retroviruksia (simian foamy virus) ja/tai herpesviruksia (sytomegalovirus ja lymfokryptovirus). Nämä tulokset ovat ensimmäinen osoitus siitä, että laittoman bushmeat-lihan tuonti Yhdysvaltoihin voi toimia taudinaiheuttajien leviämisen väylänä, ja ne viittaavat siihen, että luonnonvaraisten eläinten ja eläinten kaupan tautivalvonnan toteuttaminen helpottaa tautien leviämisen ehkäisyä.

**Tulos**

Laittomasti tuotuihin villieläintuotteisiin liittyvät zoonoosivirukset

**Esimerkki 1.5244**

Veri-aivoesteen (BBB) toimintahäiriö on ensisijainen piirre kokeellisessa autoimmuuni enkefalomyeliitissä (EAE), joka on multippeliskleroosin (MS) kokeellinen malli. Matriinin (MAT), Radix Sophorae Flave -yrtistä peräisin olevan kinolitsidiinialkaloidin, on hiljattain todettu tukahduttavan kliinistä EAE:tä ja keskushermoston tulehdusta. Ei kuitenkaan tiedetä, johtuuko tämä MAT:n vaikutus BBB:n eheyden ja toiminnan suojaamisesta. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että MAT-hoidolla oli deksametasoniin (DEX) verrattavissa oleva terapeuttinen vaikutus EAE-rotilla, ja se vähensi Evans Blue -extravasaatiota, lisäsi kollageeni IV:n, tyvikalvon pääkomponentin, ilmentymistä ja tiiviin liitoksen (TJ) adaptaattoriproteiinin Zonula occludens-1 (ZO-1) rakennetta. Lisäksi MAT-hoito heikensi matriksin metalloproteinaasi-9:n ja -2:n (MMP-9/-2) ilmentymistä, kun taas se lisäsi metalloproteinaasi-1:n ja -2:n kudosinhibiittorien (TIMP-1/-2) ilmentymistä. Tuloksemme osoittavat, että MAT vähentää BBB:n vuotoa vahvistamalla tyvikalvoa, estämällä MMP-2:n ja -9:n toimintaa ja lisäämällä niiden inhibiittorien toimintaa. Kaiken kaikkiaan tuloksemme tunnistavat uudenlaisen mekanismin, joka on luonnollisen yhdisteen MAT:n vaikutuksen taustalla ja joka voisi olla uusi MS-taudin hoitomuoto.

**Tulos**

Matriinin estävä vaikutus veri-aivoesteen häiriöön kokeellisen autoimmuunisen enkefalomyeliitin hoidossa

**Esimerkki 1.5245**

Ryhmä SPF-kissoja oli kohtalaisen altis hevosen tarttuvan metriitin (CEM) aiheuttajaorganismille sen jälkeen, kun ne olivat saaneet kohdunsisäisen tai intrapreputiaalisen altistuksen kliinisesti tartunnan saaneesta tammasta eristetystä irlantilaisesta streptomysiinille resistentistä kannasta. Subkliinisiä infektioita todettiin vain 50 prosentilla kissoista, joista yhdestäkään ei tullut organismin pitkäaikaisia kantajia. Emättimen preparaattien sytologisella tutkimuksella ei ollut diagnostista arvoa infektion varmistamisessa ilmeisen tartunnan saaneilla kissoilla. Bakteriologiset vasteet CEM-organismin primaari- tai sekundaarikontaktin jälkeen olivat olennaisesti samanlaiset, lukuun ottamatta yhtä poikkeusta, naaraskissaa, jolla oli mahdollisesti todisteita paikallisesta immuniteetista, joka säilyi primaaritartunnan jälkeen. Ponnistelut irtoamisen aktivoimiseksi uudelleen välittömästi tartunnan jälkeisen ajanjakson jälkeen eivät onnistuneet. Koko koejakson ajan kissat pysyivät sere-negatiivisina komplementtifiksaatiotestissä, eikä niille kehittynyt merkittävää kasvua vasta-aineaktiivisuudessa kinetiikkaan perustuvalla ELISA- tai KELA-järjestelmällä mitattuna. Päivänä 89 primaarihaasteen jälkeen kissat lopetettiin, ja virtsateiden eri kohdat ja sisäiset lymfaattiset rauhaset tutkittiin bakteriologisesti ja patologisesti CEM-infektion osoittamiseksi, mutta tulokset olivat negatiivisia. Vaikka tämän tutkimuksen tulokset osoittavat CEM-organismin tarttuvuuden kissalle, ne osoittavat kuitenkin, että tämän lajin arvo hevosen taudin kokeellisena mallijärjestelmänä on rajallinen. 131 132 P.J. TIMONEY et al.

**Tulos**

HEVOSELÄINTEN TARTTUVAN METRIITIN ORGANISMIN TARTTUVUUS KISSAAN.

**Esimerkki 1.5246**

Ihmisen leukotrieeni A4 -hydrolataasi (hLTA4H), joka on arakidonihappopolun viimeinen ja nopeutta rajoittava entsyymi, muuntaa epästabiilin epoksidin LTA4 proinflammatoriseksi lipidivälittäjäaineeksi LTB4:ksi hydrolaasitoimintansa avulla. LTA4H on kaksitoiminen entsyymi, jolla on myös aminopeptidaasiaktiivisuutta ja joka suosii arginyylitripeptidejä. Erilaiset mutaatiot, kuten E271Q, R563A ja K565A, ovat kokonaan tai osittain poistaneet tämän entsyymin molemmat toiminnot. Näiden mutaatioiden sisältämät kiderakenteet eivät ole osoittaneet mitään rakenteellisia muutoksia, jotka osoittaisivat toimintojen menetyksen. Toiminnallisilla mutaatioilla varustettujen LTA4- ja tripeptidikompleksirakenteiden molekyylidynamiikkasimulaatiot suoritettiin niiden rakenne- ja konformaatiomuutosten tutkimiseksi, jotka selittävät havaitut erot katalyyttisissä toiminnoissa. Havaitut proteiini-ligandi -vetysidokset ja tärkeiden katalyyttisten komponenttien väliset etäisyydet korreloivat hyvin kokeellisten tulosten kanssa. Tämä tutkimus vahvistaa myös rakenteellisten havaintojen perusteella, että E271 on erittäin tärkeä molemmille toiminnoille, sillä se pitää katalyyttisen metalli-ionin paikallaan katalyysin kannalta ja toimii myös N-terminaalisena tunnistamisjäännöksenä peptidiin sitoutumisen aikana. Substraattien sitoutumistapojen vertailu paljasti rakenteelliset muutokset, jotka selittävät R563- ja K565-jäännösten merkityksen ja substraatin vaaditun linjauksen aktiivisessa keskuksessa. Tämän tutkimuksen tulokset tarjoavat arvokasta tietoa, jota voidaan hyödyntää suunniteltaessa voimakkaita hLTA4H:n estäjiä anti-inflammatorisiksi aineiksi.

**Tulos**

Bifunktionaalisen ihmisen LTA4H:n katalyyttisten toimintojen menetyksen rakenteelliset syyt paljastuvat molekyylidynamiikkasimulaatioiden avulla.

**Esimerkki 1.5247**

Laboratoriorotilla on viime vuosikymmenen aikana raportoitu idiopaattisista keuhkovaurioista, joille on ominaista lymfohistiosyyttinen interstitiaalinen keuhkokuume, jossa on tiheä perivaskulaarinen lymfahihna. Vaikka termi rottien hengitystievirus (RRV) otettiin käyttöön idiopaattisten keuhkovaurioiden oletetun virusperäisen etiologian osoittamiseksi, tämän taudin etiologia on vielä selvittämättä. Viime aikoina immunokompetenttien laboratoriorottien keuhkoissa on havaittu tulehduksellisia vaurioita, jotka ovat samankaltaisia kuin aiemmin kuvatut. Uusimpien todisteiden perusteella, jotka osoittavat, että Pneumocystis carinii (P. carinii), eikä oletettu RRV, aiheuttaa infektiivistä interstitiaalista keuhkokuumetta koe-eläinrotilla, tässä tutkimuksessa selvitettiin, johtuvatko havaitut keuhkovauriot P. carinii -infektiosta. Urospuoliset Sprague-Dawley-rotat, joilla ei ollut tunnettuja taudinaiheuttajia, istutettiin RRV-tyyppisten vaurioiden suhteen positiiviseen rottayhdyskuntaan. Rutiininomaiset histopatologiset tutkimukset tehtiin rottien keuhkokudoksille altistumisen jälkeen. Pneumocystis-organismien esiintyminen varmistettiin Grocottin metenamiinihopeavärjäyksellä (GMS). Viikolla 3 altistamisen jälkeen muutama pieni lymfaattinen aggregaatti sijaitsi turvotetun verisuonitupen vieressä. Viikolla 5 havaittiin tiheitä perivaskulaarisia imukudoskalvoja. Monitahoinen lymfohistiosyyttinen interstitiaalinen keuhkokuume ja näkyvät lymfaattiset perivaskulaariset mansetit havaittiin viikon 7 ja 10 välillä. GMS-värjäys vahvisti Pneumocystis-kystien esiintymisen. Näin ollen tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että P. carinii aiheutti lymfohistiosyyttisen interstitiaalisen keuhkokuumeen laboratorioryhmälle. Havainnot tukevat vahvasti sitä päätelmää, että P. carinii -infektio immunokompetentilla koe-eläinrotilla aiheuttaa keuhkovaurioita, jotka aiemmin katsottiin RRV:n aiheuttamiksi.

**Tulos**

Pneumocystis carinii -keuhkokuumeen histopatologia immunokompetenteilla laboratoriorotilla.

**Esimerkki 1.5248**

Baculovirusta on käytetty laajalti rekombinanttiproteiinien tuottamiseen hyönteissoluissa. Sen jälkeen, kun havaittiin, että bakulovirus voi tehokkaasti siirtää nisäkässoluja, bakuloviruksen käyttökohteet ovat laajentuneet huomattavasti. Tarkastellaan bakulovirusvälitteisen geeniekspression mahdollisuuksia ja haittoja joko hyönteis- tai nisäkässoluissa. Lisäksi käsitellään viimeaikaisia edistysaskeleita sovellusten laajentamisessa geenien säätelyä koskeviin tutkimuksiin, virusvektoreiden valmistukseen, in vivo ja ex vivo -geeniterapiatutkimuksiin, rokotevektoreiden tuottamiseen jne. ja korostetaan erityisesti ponnisteluja nykyisten pullonkaulojen voittamiseksi.

**Tulos**

Baculovirus erittäin tehokkaana ekspressiovektorina hyönteis- ja mam- maliasoluissa.

**Esimerkki 1.5249**

Suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) johtajaproteiini (L pro ) on papaiinin kaltainen proteinaasi, jolla on tärkeä rooli FMDV:n patogeneesissä. L pro -proteiinia on kahta eri muotoa, Lab ja Lb, koska translaatio käynnistyy kahdesta eri aloituskodonista, jotka ovat 84 nukleotidin päässä toisistaan. L pro pilkkoutuu itsestään viruksen polyproteiinin esiasteesta ensimmäisenä kypsänä virusproteiinina. Sen lisäksi, että L pro toimii virusproteinaasina, sillä on myös kyky vastustaa isännän antiviraalisia vaikutuksia. Edistääkseen FMDV:n replikaatiota L pro voi tukahduttaa isännän antiviraaliset vasteet kolmella eri mekanismilla: (1) eukaryoottisen translaation aloitustekijä 4 γ:n (eIF4G) pilkkominen isännän proteiinisynteesin pysäyttämiseksi; (2) isännän synnynnäisten immuunivasteiden estäminen rajoittamalla interferoni-α/β-tuotantoa; ja (3) L pro voi toimia myös deubikitinaasina ja katalysoida synnynnäisten immuunisignaalimolekyylien deubikitinaatiota. L pro:ta koskevien viimeaikaisten toiminnallisten ja biokemiallisten löydösten valossa tässä katsauksessa esitellään L pro:n perusominaisuuksia ja mekanismeja, joilla se vastustaa isännän antiviraalisia vasteita. © 2015 Liu et al. Tämä artikkeli jaetaan Creative Commons Nimeä 4.0 Kansainvälinen lisenssi (http:// creativecommons.org/licenses/by/4.0/) -lisenssin ehdoilla, joka sallii rajoittamattoman käytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä edellyttäen, että alkuperäistä kirjoittajaa (alkuperäisiä kirjoittajia) ja lähdettä viitataan asianmukaisesti, annetaan linkki Creative Commons -lisenssiin ja ilmoitetaan, jos muutoksia on tehty. Creative Commons Public Domain -luovutuslauseke (http://creativecommons.org/publicdomain/).

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautivirusten johtavan proteiinin monitoiminnallinen rooli isännän antiviraalisten vasteiden tukahduttamisessa.

**Esimerkki 1.5250**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) kaltainen WIV1-koronavirus (CoV) eristettiin ensimmäisen kerran Rhinolophus sinicus -lepakoista, ja se voi käyttää ihmisen angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2) reseptoria. Tässä tutkimuksessa tutkimme WIV1-CoV:n kykyä infektoida Rousettus aegyptiacus -lepakoita. Kokeessa ei havaittu kliinisiä oireita. Lisäksi vain neljä suunielun pyyhkäisynäytettä ja kaksi hengityselinten kudosta, jotka eristettiin kolmantena päivänä inokulaation jälkeen, todettiin positiivisiksi virus-RNA:n osalta. Kahdellatoista lepakolla kahdestatoista todettiin koronavirusspesifisten vasta-aineiden vaatimaton lisääntyminen tartunnan jälkeen. Yhteenvetona voidaan todeta, että WIV1-CoV ei pystynyt aiheuttamaan voimakasta infektiota Rousettus aegyptiacus -lepakoille.

**Tulos**

SARS:n kaltainen koronavirus WIV1-CoV ei lisäänny egyptiläisissä hedelmälepakoissa (Rousettus aegyptiacus).

**Esimerkki 1.5251**

Kehitettiin entsyymiin sidottu immunosorbenttimääritys (ELISA) ja nopea immunokromatografinen testi immunoglobuliini G (IgG) -vasta-aineiden havaitsemiseksi vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavilla potilailla käyttämällä hyvin karakterisoituja rekombinanttiproteiineja Gst-N ja Gst-U274. ELISA-testillä havaittiin SARS-CoV:n IgG-vasta-aineita kaikissa 74:ssä SARS-potilaiden toipilasvaiheen näytteessä, mutta se reagoi heikosti vain yhteen terveiden luovuttajien 210:stä kontrolliseerumista. Tämän tuloksen perusteella kitin herkkyys oli 100, spesifisyys 99,5 ja tarkkuus 99,6 prosenttia. Testin positiivinen ennustearvo (PPV) oli siten 98,7 % ja negatiivinen ennustearvo (NPV) 100 %. Lisäksi ELISA-testin positiivinen delta oli 5,4 ja negatiivinen delta 3,6, mikä osoittaa, että positiiviset ja negatiiviset tulokset voidaan erottaa erinomaisesti toisistaan. Samoja rekombinanttiproteiineja käytettiin myös hiljattain kehitettyyn alustaan 15 minuutin pikatestin kehittämiseksi. Tuloksena syntyneen pikatestin ja ELISA-testin välinen yhdenmukaisuus on erinomainen, 99,6 %, ja kappa-arvo on 1,00. Tämäkin pikatesti pystyi havaitsemaan 100 prosenttia testatuista näytteistä (n ؍ 42) ja sen spesifisyys oli 99,0 prosenttia (n ؍ 210). Näin ollen pikatestin PPV oli 95,3 prosenttia ja NPV 100 prosenttia.

**Tulos**

Rekombinanttiproteiinipohjainen entsyymiin sidottu immunosorbenttimääritys ja immunokromatografiset testit vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen immunoglobuliini G -vasta-aineiden osoittamiseksi SARS-potilailla.

**Esimerkki 1.5252**

Tuberkuloosia (tuberkuloosi) on vaikea diagnosoida lapsilla molekyylitesteillä, koska lasten on vaikea antaa hengitystietä koskevia näytteitä. Uloste voisi korvata ysköksen diagnostisessa tuberkuloositestauksessa, jos käytettävissä olisi asianmukaiset näytteiden käsittelytekniikat. Kehitimme nopean menetelmän, jolla voidaan käsitellä suuria määriä ulostetta Xpert MTB/RIF (Xpert) -tuberkuloositestiä varten. Menetelmää testattiin ja optimoitiin ulostenäytteillä, joihin oli lisätty tunnettu määrä M. tuberculosis -bakteerin pesäkkeitä muodostavia yksiköitä (CFU), sekä M. tuberculosis -tartunnan saaneiden cynomolgus-makakoiden (Macaca fascicularis) ulosteilla. Suorituskykyä arvioitiin positiivisten Xpert-testejä, Xpert-näytteen käsittelyn kontrollin (SPC) syklikynnyksiä (Cts) ja M. tuberculosis -spesifisten rpoB-koettimien Cts:iä. Menetelmä validoitiin sitten 20 vahvistetulla tuberkuloositapauksella ja 20 kontrollitapauksella Durbanissa, Etelä-Afrikassa. Määrityksen analyyttinen toteamisraja oli 1 000 CFU/g ulostetta. Jopa yksi gramma piikitettyä ulostetta voitiin testata ilman, että PCR:n inhibitio lisääntyi. Analyyttisissä piikityskokeissa, joissa käytettiin ihmisen ulostetta, 1 g:n näytteet antoivat parhaan herkkyyden verrattuna pienempiin näytemääriin. Tuberkuloosia sairastavilla makakeilla 0,6 g:n ulostenäytteet toimivat kuitenkin PLOS ONE | paremmin kuin 0,2 g:n tai 1,2 g:n näytteet. Lasten tuberkuloosista epäiltyjen ja kontrollitapausten ulosteiden testaaminen osoitti, että määrityksen herkkyys oli 85 % (95 % CI 0,6-0,9) ja 84 % (95 % CI 0,6-0,96) 0,6 g:n ja 1,2 g:n ulostenäytteille ja spesifisyys 100 % (95 % CI 0,77-1) ja 94 % (95 % CI 0,7-0,99). Tämä uusi lähestymistapa voi mahdollistaa tuberkuloosin yksinkertaisen ja nopean toteamisen lasten ulostenäytteistä. Tuberkuloosin toteaminen ulosteesta 2 Tuberkuloosikontrollit määriteltiin tuberkuloosiepäillyiksi, joilla oli joko mahahuuhtelu tai indusoitu ysköksenäyte, joka oli negatiivinen M. tuberculosis -taudinaiheuttajan suhteen Xpert MTB/RIF-määrityksellä. 3 Määritelmät vastasivat ehdotettua kansainvälistä kliinistä tapausmääritelmää rintakehänsisäiselle M. tuberculosis -taudille [29].

**Tulos**

Uusi näytteen käsittelymenetelmä tuberkuloosin nopeaa toteamista varten pediatristen potilaiden ulosteesta Xpert MTB/RIF Assay -testillä.

**Esimerkki 1.5253**

Viruksen ja kohdesolun kalvojen fuusio on kaikkien kuorellisten virusten infektiivisyyden pakollinen vaihe, ja tämän prosessin estäminen on kliinisesti validoitu hoitostrategia. Virusfuusio tapahtuu erikoistuneiden proteiinien avulla, jotka toimivat yhteisellä mekanismilla, joka on kompleksin muodostaminen kahden heptad-toistoalueen (HR) välille, vaikka ne ovatkin kullekin virukselle ominaisia. HR-alueet ovat aluksi erillään välituotteessa, jota kutsutaan "prehairpiniksi" ja joka yhdistää virus- ja solukalvot, ja sitten ne taittuvat toistensa päälle muodostaen 6-helikaalisen nipun (6HB), joka saa kaksi kalvoa sulautumaan. HR:stä peräisin olevat peptidit voivat estää viruksen tarttuvuuden sitoutumalla prehairpin-välikappaleeseen ja estämällä sen siirtymisen 6HB:ksi. HR-peräisten peptidien antiviraalinen aktiivisuus vaihtelee huomattavasti eri kuorivirusten välillä. Heikkojen inhibiittorien tehoa voidaan lisätä peptidien suunnittelustrategioilla, mutta sekvenssispesifinen optimointi on aikaa vievää. Etsimme keinoja tehon lisäämiseksi muuttamatta natiivisekvenssiä, ja raportoimme aiemmin, että kolesteroliryhmän liittäminen HR-peptidiin ("kolesteroli-taggaus") lisää merkittävästi sen antiviraalista tehoa ja samalla sen puoliintumisaikaa in vivo. Näytämme tässä, että antiviraalista tehoa voidaan lisätä yhdistämällä kolesterolimerkintä ja HR-sekvenssin dimerisaatio käyttäen esimerkkeinä ihmisen parainfluenssavirusta, Nipah-virusta ja HIV-1:tä. Yhdessä kolesterolimerkintä ja dimerisaatio voivat olla strategioita, joilla HR-peptidin teho voidaan nostaa tasolle, joka joissakin tapauksissa voi olla yhteensopiva in vivo -käytön kanssa, ja jotka mahdollisesti edistävät hätäreaktioita nykyisten tai uusien virusten puhkeamiseen.

**Tulos**

Yleinen strategia, jonka avulla luonnollisista fuusioproteiineista johdetuille peptideille voidaan antaa voimakas viruslääkkeiden vastainen aktiivisuus.

**Esimerkki 1.5254**

Taustaa: Uuden-Seelannin hallitus on sitoutunut voimakkaasti vähentämään reumakuumeen esiintyvyyttä kahdella kolmasosalla eli 1,4 tapaukseen 100 000:ta asukasta kohti vuoden 2017 puoliväliin mennessä. Tarkastelimme Uuden-Seelannin RF-seuranta-alaa ja pyrimme löytämään mahdollisia parannuksia, jotka tukisivat RF:n optimaalista valvontaa ja ennaltaehkäisyä. Menetelmät: Tässä tarkastelussa käytettiin hiljattain kehitettyä valvonta-alan tarkastelumenetelmää. Alaa kuvailtiin, arvioitiin ja tunnistettiin puutteet 36 keskeisen tiedonantajan haastattelujen avulla. Parannusten painopisteet ja täytäntöönpanostrategiat määriteltiin näiden keskeisten tiedonantajien, poliittisten neuvonantajien ja tutkimusryhmän kanssa käytyjen keskustelujen perusteella. Tulokset: Tärkeimpiä parannuksia olivat muun muassa tarve kattavaan RF-seurantastrategiaan, yhdennettyyn raportointiin ja sähköiseen kansalliseen RF-rekisteriin. Johtotasolla tämä tarkastelu antoi näyttöä järjestelmän muutoksesta ja antoi sille tukea koko valvonta-alalla. Päätelmät: Valvonta-alan uudelleentarkastelumenetelmä voidaan lisätä valvontajärjestelmien kehittämiseen ja arviointiin nykyisin käytettävissä oleviin pieniin välineisiin. Tämä uusi lähestymistapa osoittautuu todennäköisesti hyödylliseksi, kun vastataan haasteisiin, jotka liittyvät uusien tarttuvien tautien torjuntaan, maailmanlaajuisiin ympäristömuutoksiin vastaamiseen ja terveyserojen vähentämiseen.

**Tulos**

Reumakuumeen seurannan parantaminen Uudessa-Seelannissa: seuranta-alan uudelleentarkastelun tulokset.

**Esimerkki 1.5255**

luokitellaan coronavirus-suvun jäseneksi coronaviridae-heimoon. Kirjekuoriviruksella on noin 28 kiloemäksen pituinen positiivisen sensorisen, yksijuosteinen RNA-genomi, jolla on 5-korkkirakenne ja 3 polyadenylaatiorataa. Pekingin isolaatista peräisin olevan tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) täydellinen genomisekvenssi määritettiin kloonaussekvensoinnilla ja alukkeiden kävelyllä. Koko genomi on 27733 nukleotidin pituinen, ja siinä on kymmenen avointa lukukehystä: 5 -orf1a-orf1ab-s-3a-3b-e-m-6a-6b-n-3 . IBV Beijing -isolaatin genomisekvenssi rinnastettiin kahden AIBV-kannan ja yhden SARS-koronaviruksen genomisekvenssiin. IBV Beijing -isolaatin genomisekvenssiä verrattiin IBV-kantaan LX4 (keskeneräinen, 19440 bp:n kokoinen), ja sen genomisekvenssi oli 91,2 prosenttia samankaltainen. IBV Beijing -isolaatin täyspitkä genomisekvenssi oli kuitenkin 85,2-prosenttisesti identtinen IBV-kanta Beaudetten genomisekvenssin kanssa ja vain 50,8-prosenttisesti homologinen SARS-koronaviruksen genomisekvenssin kanssa. Tulokset osoittivat, että IBV:n genomissa on huomattavaa vaihtelua. IBV Beijing -isolaatti ei ole läheistä sukua SARS-koronavirukselle. Koko genomin sekvenssiin, S-proteiiniin, M-proteiiniin ja N-proteiiniin perustuvat fylogeneettiset analyysit osoittivat myös, että AIBV Beijing -isolaatti on ryhmän yksinäinen virus ja etäällä SARS-koronaviruksesta. Yhteenvetona voidaan todeta, että tämä tutkimus edistää IBV:n diagnosointia ja tautien valvontaa Kiinassa. Avainsanat: lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (AIBV), vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV), alukkeiden kävely, sekvenssianalyysi.

**Tulos**

Kanan koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen pekingiläisen isolaatin genomin sekvensointi ja karakterisointianalyysi

**Esimerkki 1.5256**

Tavoite: Akuuttiin haimatulehdukseen liittyy huomattava sairastuvuus ja kuolleisuus. Yhdysvalloissa akuuttiin haimatulehdukseen joutuu vuosittain yli 3 00 000 potilasta ja noin 20 000 kuolee siihen. Taiwanissa akuutin haimatulehduksen ilmaantuvuus on 0,03 % ja vakavaan akuuttiin haimatulehdukseen kuolleisuus on 16,3 %. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kokonaisbudjetointijärjestelmän vaikutusta terveyspalvelujen käyttöön, terveydenhuoltomenoihin ja hoidon laatuun akuuttia haimatulehdusta sairastavien potilaiden keskuudessa Taiwanissa. Aineisto ja menetelmät: Analyysissä käytettiin kansallista sairausvakuutustutkimustietokantaa (NHIRD). Vuosina 2000 ja 2001 diagnosoituja akuuttia haimatulehdusta sairastavia potilaita koskevia tietoja käytettiin perustietoina ja vuosien 2004 ja 2005 tietoja toimenpiteiden jälkeisinä tietoina. Verrattiin ja analysoitiin sairaalassaoloaikaa (LOS), diagnoosikustannuksia, lääkekustannuksia, hoitokustannuksia, kokonaiskustannuksia, 14 päivän kuluessa tapahtuvan uudelleenottamisen riskiä ja riskiä joutua uudelleen päivystyspoliklinikalle kolmen päivän kuluessa kotiutumisesta ennen ja jälkeen kokonaisbudjetointijärjestelmän käyttöönoton. Tulokset: Tässä tutkimuksessa analysoitiin tietoja 2810 potilaasta, joilla oli akuutti haimatulehdus. Keskimääräinen elinajan kesto ennen ja jälkeen kokonaisbudjetointijärjestelmän käyttöönoton oli merkittävästi erilainen (7,34 ± 0,22 päivää ja 7,82 ± 0,22 päivää; P < .001)). Keskimääräiset kokonaiskustannukset ennen ja jälkeen kokonaisbudjettijärjestelmän käyttöönoton olivat Taiwanin dollareita (NT$) 28 290,66 ± 1576,32 ja 42 341,83 ± 2285,23 NT$. Keskimääräinen kolmen päivän sisällä tapahtuvien uusintakäyntien määrä väheni 9,9 ± 0,9 prosentista ennen kokonaisbudjetoinnin käyttöönottoa 7,2 ± 0,6 prosenttiin järjestelmän käyttöönoton jälkeen. Keskimääräiset 14 päivän uudelleen sisäänottoluvut ennen ja jälkeen kokonaisbudjetoinnin käyttöönoton olivat 11,6 ± 1,0 % ja 7,9 ± 0,7 %. Päätelmät: Maailmanlaajuinen budjetointijärjestelmä liittyi akuutin haimatulehduksen vuoksi hoidettujen potilaiden merkittävästi pidempään hoitojaksoon, suurempiin terveydenhuoltomenoihin ja parempaan hoidon laatuun. Lyhenteet: ED = päivystysosasto, LOS = oleskelun pituus, NHIRD = National Health Insurance Research Database, NT$ = Taiwanin dollareita.

**Tulos**

Mitä tapahtui terveyspalvelujen käytölle, terveydenhuoltomenoille ja hoidon laadulle akuuttia haimatulehdusta sairastavilla potilailla sen jälkeen, kun kokonaisbudjetointi otettiin käyttöön Taiwanissa?

**Esimerkki 1.5257**

Eupatorium fortunei (EF) on jo pitkään käytetty yrttilääkkeenä Koreassa, Kiinassa ja Aasian maissa erilaisten sairauksien hoitoon. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on raportoitu, että EF:llä on metastaattisia, antiangiogeenisiä, antibakteerisia ja antioksidanttisia vaikutuksia sekä vaikutuksia pahanlaatuisia metastaattisia ihmissyöpiä vastaan. EF:n ja sen komponenttien vaikutusta viruksiin ei ole raportoitu. Tässä tutkimuksessa arvioitiin in vitro EF:n vesipitoisen uutteen (WEF) ja sen komponenttien antiviraalista aktiivisuutta ja vaikutusmekanismia. Havaitsimme, että WEF:n esikäsittely vähensi selvästi virusten replikaatiota, kuten arvioitiin käyttämällä GFP-merkittyä vihreää fluoresoivaa proteiinia (influenssa A -virus, Newcastlen tautivirus ja vesicular stomatitis -virus) hiiren RAW 264.7 -makrofagosoluissa. Osoitimme, että WEF indusoi tyypin I IFN:n tuotantoa, mukaan lukien pro-inflammatoriset sytokiinit. Lisäksi tunnistimme WEF:n aktiivisiksi antiviraalisiksi komponenteiksi kversetiinin, psoraleenin ja kversitriinin. Näin ollen WEF ja sen aktiiviset komponentit ovat hiiren makrofagien synnynnäisen immuunivasteen immunomodulaattoreita, mikä on havainto, joka on mahdollisesti hyödyllinen kehitettäessä ennaltaehkäiseviä tai terapeuttisia hoitoja erilaisia viruksia vastaan.

**Tulos**

Frontiers in Pharmacology -lehden jakso Eupatorium fortunei ja sen komponentit lisäävät antiviraalista immuunivastetta RNA-viruksia vastaan.

**Esimerkki 1.5258**

Suurena esteenä ihmisen suoliston viromin roolin ymmärtämiselle terveyden ja sairauksien kannalta on sellaisten validoitujen menetelmien puute, jotka mahdollistaisivat korkean läpimenon viromianalyysin. Tämän ongelman ratkaisemiseksi arvioimme homogenisoinnin, sentrifugoinnin, suodatuksen, kloroformikäsittelyn ja satunnaisen monistamisen kvantitatiivista vaikutusta mock-viromiin (joka sisältää yhdeksän hyvin erilaista virusta) ja bakteerien mock-yhteisöön (joka sisältää neljä ulosteperäistä bakteerilajia) kvantitatiivisella PCR:llä ja seuraavan sukupolven sekvensoinnilla. Tuloksena oli optimoitu protokolla, jolla voitiin ottaa talteen kaikki mock-viromissa esiintyvät virukset ja jolla muutettiin voimakkaasti virusten ja bakteerien sekä 16S rRNA:n geneettisen materiaalin suhdetta virusten hyväksi (43,2 prosentista 96,7 prosenttiin virusten lukemia ja 47,6 prosentista 0,19 prosenttiin bakteerien lukemia). Lisäksi tutkimuksemme osoitti, että useimmat nykyisin käytetyt viromiprotokollat, joissa käytetään pieniä suodatinhuokosia ja/tai tiukkoja sentrifugointiolosuhteita, ovat saattaneet suurelta osin jättää huomiotta viromeissa esiintyvät suuret virukset. Ehdotamme NetoVIR-menetelmää (Novel enrichment technique of VIRomes), joka mahdollistaa nopean, toistettavan ja korkean läpimenon näytteenvalmistuksen virusten metagenomiikan tutkimuksia varten, jolloin harhaa syntyy vain vähän. Menetelmä on optimoitu pääasiassa ulostenäytteille, mutta sopivien konsentrointivaiheiden avulla sitä voidaan käyttää myös muihin näytetyyppeihin, joiden alkuperäinen viruskuorma on pienempi.

**Tulos**

Modulaarinen lähestymistapa näytteenvalmistusmenetelmien mukauttamiseen virusten metagenomiikkaa varten: toistettavissa oleva protokolla viromianalyysiä varten.

**Esimerkki 1.5259**

a b s t r a c t Syklofiilit (Cyps) ovat ubiikkisia proteiineja, jotka vaikuttavat Pro-amidisidosten cis-trans-isomerisaatioon ja ovat siten ratkaisevassa asemassa proteiinien taittumisessa. CypA on yleisin ihmisen 19:stä Cypsistä, ja sillä on ratkaiseva rooli virusten infektiivisyydessä, erityisesti HIV-1:n ja HCV:n osalta. Syklofiilien on osoitettu olevan avainasemassa useiden eri virusten tehokkaassa replikaatiossa. CypA:n estoon tarkoitettu lääkemalli on syklosporiini A (CsA), syklinen epädekapeptidi, joka sitoutuu samanaikaisesti sekä CypA:han että Ca 2+ -riippuvaiseen fosfataasiin, kalsineuriiniin (CN), ja joka voi heikentää immuunivastetta. CsA:n telineen synteettiset muunnokset mahdollistavat selektiivisen sitoutumisen CypA:han ja CN:ään erikseen, mikä antaa mahdollisuuden käyttää uusia, ei-immunosuppressiivisia viruslääkkeitä.

**Tulos**

Syklofiliinin estäjät viruslääkkeinä

**Esimerkki 1.5260**

Taustaa: Kiina on siirtynyt yhdestä nopeimmin kasvavasta väestöstä maailman nopeimmin ikääntyvien maiden joukkoon. Erityisesti vanhimpien, yli 80-vuotiaiden, väestön ennustetaan nelinkertaistuvan vuoteen 2050 mennessä. Vanhimmat ikäryhmät ovat erityisen tärkeä ryhmä - he tarvitsevat paljon henkilökohtaista apua ja heidän terveydenhuoltokustannuksensa ovat kaikista ikäryhmistä korkeimmat. Vanhimpien ikääntyneiden vammaisuuden ja pitkäikäisyyden kehityssuuntausten ymmärtäminen - eli se, elävätkö peräkkäiset sukupolvet pidempään ja vähemmän vammautuneina - on erittäin tärkeää politiikan ja suunnittelun kannalta. Käytimme tietoja peräkkäisistä syntymäkohorteista (n = 20 520), jotka koostuivat Kiinan vanhimmista vanhimmista, jotka olivat syntyneet 10 vuoden välein (aikaisempi kohortti haastateltiin vuonna 1998 ja myöhäisempi kohortti vuonna 2008). Vammaisuus määriteltiin henkilökohtaisen avun tarpeeksi yhdessä tai useammassa viidestä välttämättömästä toiminnosta (kylpeminen, siirtyminen, pukeutuminen, syöminen ja käymälään meno) tai inkontinenssiksi. Osallistujia seurattiin ikäkohtaisten vammaisuuden siirtymien ja kuolleisuuden osalta (vuonna 2000 ja 2002 aikaisemman kohortin osalta ja 2011 ja 2014 myöhemmän kohortin osalta), minkä jälkeen luotiin mikrosimulointiin perustuvia moniosaisia elinaikataulukoita osittaisen elinajanodotteen (LE) ja vammautumattoman elinajanodotteen (DFLE) arvioimiseksi sukupuolen ja ikäryhmien (kahdeksankymmenvuotiaat, ei-kymmenvuotiaat ja satavuotiaat) mukaan. Lisäksi tutkittiin LE:n ja DFLE:n sosiodemografista heterogeenisuutta kaupunki- ja maaseutuasumisen ja koulutustason mukaan. Tulokset: Äskettäin syntyneillä kiinalaisilla kahdeksankymmenvuotiailla (1919-1928 syntyneillä) oli pidempi osittainen LE 80-89 ikävuoden välillä kuin 1909-1918 syntyneillä kahdeksankymmenvuotiailla, ja kahdeksankymmenvuotiaiden naisten osittainen DFLE kasvoi 0,32 vuotta (P = 0,004) näiden kahden syntymäkohortin välillä. Vaikka osittaisen LE:n kasvua ei havaittu ei-ikäisillä eikä satavuotiailla, osittainen DFLE kasvoi eri syntymäkohorteissa, ja lisäys oli 0,41 vuotta (P < 0,001) ei-ikäisillä ja 0,07 vuotta (P = 0,050) satavuotiailla. Alaryhmäanalyysit osoittivat, että osittaisen LE:n ja DFLE:n kasvu tapahtui ensisijaisesti kaupunkiväestön keskuudessa. Päätelmät: Kiinan vanhimpien ikääntyneiden peräkkäiset sukupolvet elävät kokonaisuutena vähemmän vammautuneina, ja LE laajenee kahdeksankymppisten keskuudessa. Pitkäikäisyydessä ja vammaisuudessa havaittiin kuitenkin yhä suurempia eroja kaupunkien ja maaseudun välillä, mikä korostaa tarvetta parantaa politiikkoja terveyserojen lieventämiseksi koko väestössä.

**Tulos**

Elävätkö Kiinan vanhimmat vanhukset pidempään ja vähemmän vammautuneina? Pitkittäismallinnusanalyysi 10 vuoden välein syntyneistä syntymäkohorteista.

**Esimerkki 1.5261**

koronavirusinfektiot hätätilanteet sairaanhoitajat ammatillinen burnout s u m m a r y Tarkoitus: Hätätilojen sairaanhoitajat kärsivät jatkuvasta stressistä sen jälkeen, kun he ovat kokeneet traumaattisen tapahtuman altistumisesta Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirukselle (MERS-CoV), mikä voi myöhemmin johtaa burnoutiin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida päivystyssairaanhoitajien burnout-tasoa MERS-CoV-epidemian aikana ja tunnistaa siihen vaikuttavia tekijöitä, jotta voitaisiin antaa perustietoa burnout-tason alentamiseksi ja ehkäisemiseksi. Menetelmät: Tutkimukseen osallistuivat sairaanhoitajat, jotka työskentelivät kahdeksassa sairaalassa, jotka oli nimetty hoitamaan MERS-CoV-tartunnan saaneita potilaita Koreassa. Teimme moninkertaisen regressioanalyysin tutkiaksemme burnoutiin vaikuttavia tekijöitä. Tulokset: Päivystysosaston sairaanhoitajien burnoutiin vaikuttivat työstressi (b ¼ 0,59, p < .001), sairaalan puutteelliset resurssit MERS-CoV:n hoitoon (b ¼ À0,19, p < .001) ja perheen ja ystävien heikko tuki (b ¼ À0,14, p < .05). Nämä kolme muuttujaa selittivät 47,3 % burnoutin varianssista. Johtopäätökset: MERS-CoV-tartunnan saaneita potilaita hoitavien päivystyssairaanhoitajien tulisi olla tietoisia siitä, että heidän osastoillaan työskentelevien sairaanhoitajien työuupumus on korkeampi kuin sairaalan muilla osastoilla työskentelevien sairaanhoitajien ja että työstressi on suurin työuupumukseen vaikuttava tekijä. Jotta oltaisiin valmiita uusien tartuntatautien, kuten MERS-CoV:n, puhkeamiseen, olisi ponnisteltava ja valmistauduttava työuupumuksen vähentämiseen. Työstressiä olisi hallittava ja ratkaistava. Olisi luotava työolosuhteet työstressin lieventämiseksi ja järjestelmällisiä stressinhallintaohjelmia, ja sairaaloiden resursseja MERS-CoV:n hoitoon on vahvistettava. Lisäksi tarvitaan perheen ja ystävien tuen edistämistä.

**Tulos**

Tekijät, jotka vaikuttavat ensihoidon sairaanhoitajien burnoutiin Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen puhkeamisen aikana Koreassa

**Esimerkki 1.5262**

Maria oli järkyttynyt luettuaan "mahdollisesta" epidemiasta, joka ei ollut vielä toteutunut, ja Facebookin kauhutarinoista, ja hän tarvitsi varmuutta ja varmuutta siitä, mitä hänen pitäisi tehdä. Hän pyysi kiireellistä tapaamista hoitosuunnitelmansa tarkistamiseksi. Maria oli 26-vuotias relapsoivaa multippeliskleroosia sairastava nainen, jolla oli hiljattain ollut aivorungon relapsi, johon liittyi kaksoiskuvia ja ataksiaa, vaikka hän oli saanut pegyloidulla interferoni-beetalla hoitoa viimeiset 18 kuukautta. Kuukautta aiemmin tehdyssä aivojen magneettikuvauksessa oli todettu 16 uutta T2-muutosta, joista neljä oli laajentuneita. Yksi laajentuneista leesioista oli pontomedullaarisessa liitoskohdassa, ja se oli varmasti uusiutumisen syy. Hoito oli tarkoitus aloittaa okrelitsumabilla, ja ensimmäinen annos oli tarkoitus antaa viikon kuluttua. Koronavirus-pandemian puhkeamisen vuoksi hän pohti, pitäisikö hänen jatkaa okrelitsumabihoitoa vai ei. Näin tapahtui siitä huolimatta, että maassa oli vain kourallinen vahvistettuja COVID-19-tapauksia eikä yhtään hänen kotikaupungissaan tai alueellaan. Jos tämä skenaario kuulostaa uskottavalta, mitä neurologien pitäisi tehdä? Ihmisen koronavirukset liittyvät pääasiassa hengitystieinfektioihin, ja niihin kuuluvat muun muassa vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS), Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) ja nyt COVID-19-pandemian aiheuttajat. Epävarmassa maailmassa, jossa meillä ei ole selkeää näyttöä, on usein turvauduttava tieteellisiin periaatteisiin sen sijaan, että turvauduttaisiin joukon viisauteen. Ei ole yllättävää, että Italian neurologiyhdistys SIN (Società Italiana di Neurologia), joka on yksi COVID-19-epidemian keskuksista, antoi ensimmäisenä suosituksia MS-tautia sairastavien potilaiden hoidosta COVID-19-epidemian aikana (ks. laatikko 1). SIN:n ohjeissa annetaan suhteellisen suoraviivaisia, ja voisi väittää, että ne ovat mielivaltaisia, neuvoja MS-potilaiden hoidosta lyhyellä aikavälillä, mutta niissä ei käsitellä näiden potilaiden valvontaa keskipitkällä tai pitkällä aikavälillä, varsinkaan niiden potilaiden, joilla on erittäin aktiivinen MS-tauti. Jos toteutettavat kansanterveystoimenpiteet tasoittavat epidemian huippua mutta pidentävät sen loppupäätä, yhteisöissä tarttuvien SARS-CoV2-infektioiden ja COVID-19:n ongelma voi olla läsnä vielä useita kuukausia ja mahdollisesti vuosia. Ovatko SIN-ohjeet yhteensopivia potilaidemme etujen kanssa vai ovatko ne polvitaipaleen reaktio määrittelemättömään ongelmaan, joka ei ehkä ole ongelma lainkaan?

**Tulos**

COVID-19-pandemia ja MS-tautia muuttavien hoitojen käyttö.

**Esimerkki 1.5263**

Herpes simplex -viruksen (HSV) maailmanlaajuinen esiintyvyys sekä tehokkaiden rokotteiden ja uusien hoitostrategioiden puute HSV:tä vastaan ovat laajalti maailmanlaajuisia huolenaiheita. Virionin runsaus ja virusta neutraloivien vasta-aineiden pääasiallinen ärsyke tekee gD:stä ensisijaisen ehdokkaan HSV-infektion hoitamiseksi. Tässä tutkimuksessa tuotimme monoklonaalisen vasta-aineen (mAb), jota kutsutaan nimellä m27f, joka kohdistuu HSV-2:n glykoproteiini D:hen (gD), jolla on myös ristireaktiivisuutta HSV-1:n gD:tä vastaan. Sillä on korkea neutralisoiva aktiivisuus sekä HSV-1:tä että HSV-2:ta vastaan, ja se sitoutuu gD:n pro-fuusiodomeenin erittäin konservoituneeseen alueeseen (jäännökset 292-297). Se voi estää tehokkaasti HSV:n solusta soluun leviämisen in vitro. Kiinnittymistä edeltävä tai sen jälkeinen neutralisaatiomääritys ja synsyktiomuodostuksen estomääritys osoittivat, että m27f neutraloi HSV:n sitoutumisen jälkeisessä vaiheessa. Lisäksi m27f:n terapeuttinen anto esti kokonaan infektioon liittyvän kuolleisuuden hiirissä, jotka olivat saaneet tappavan annoksen HSV-2:ta. Äskettäin tunnistamamme neutraloivan vasta-aineen epitooppi helpottaisi gD-pohjaisen HSV:n sisäänpääsyn tai rokotteen suunnittelun tutkimuksia, ja m27f itsessään osoitti suurta potentiaalia mukautua suojaavaksi tai terapeuttiseksi lääkkeeksi HSV:tä vastaan.

**Tulos**

Uusi glykoproteiini D-spesifinen monoklonaalinen vasta-aine neutralisoi herpes simplex -viruksen.

**Esimerkki 1.5264**

Molekyylibiologian viimeaikaisten edistysaskeleiden ja virusten genomien monistamisen sekvenssistä riippumattomalla tavalla ansiosta on löydetty useita aiemmin tuntemattomia ihmisen hengitystieviruksia. Yhä useammat tiedot osoittavat, että jotkin näistä uusista taudinaiheuttajista aiheuttavat merkittävän osan hengitystiesairauksista erityisesti lapsilla. Tässä katsauksessa keskitytään useisiin näistä äskettäin tunnistetuista taudinaiheuttajista, joista on kliinisiä tietoja, jotka viittaavat näiden virusten merkitykseen hengitystiesairauksissa, erityisesti ihmisen metapneumovirukseen, ihmisen koronaviruksiin NL63 ja HKU1 sekä ihmisen bocavirukseen. Antiviraaliset lääkkeet ja tehokkaat rokotteet näitä uusia taudinaiheuttajia vastaan voivat vähentää hengitystiesairauksien aiheuttamaa taakkaa.

**Tulos**

Äskettäin löydetyt hengitystievirukset: merkitys ja seuraukset Tämä katsaus on peräisin Anti-infektiolääkkeitä käsittelevästä teemanumerosta Toimitettu

**Esimerkki 1.5265**

Taustaa: Hirschsprungin tauti (HSCR) on eräänlainen megakoolon, joka johtuu distaalisen suolen gangliosolujen puutteesta tai toimintahäiriöstä ja liittyy suoliston hermoston kehityshäiriöihin. HSCR:n mekanismien tutkimiseksi analysoimme RNA-sekvensointitietoja HSCR:ää sairastavilta lapsilta erotettujen paksusuolen kudosten laajennusosista ja kapeista segmenteistä. Menetelmät: HSCR:ää sairastavista lapsista eristettyjen paksusuolen kudosten laajentumissegmenttien ja kapeiden segmenttien RNA-sekvensointi suoritettiin. Sen jälkeen, kun differentiaalisesti ilmentyvät geenit (DEG:t) oli tunnistettu R:n edgeR-paketin avulla, DEG:iden funktionaaliset ja polkujen rikastumisanalyysit suoritettiin DAVID-ohjelmiston avulla. Avaingeenien tarkempaa seulontaa varten suoritettiin erikseen proteiini-proteiini-interaktioverkko- ja moduulianalyysit käyttäen Cytoscape-ohjelmistoa. Tulokset: Laajentumissegmenttinäytteistä tunnistettiin yhteensä 117 DEG:tä, mukaan lukien 47 ylössäätynyttä ja 70 alas säätynyttä geeniä. Toiminnallinen rikastumisanalyysi osoitti, että FOS ja DUSP1 olivat osallisina vasteessa endogeeniseen ärsykkeeseen. PPI-verkostoanalyysissä FOS:lla (aste=20), EGR1:llä (aste=16), ATF3:lla (aste=9), NOS1:llä (aste=8), CCL5:llä (aste=8), DUSP1:llä (aste=7), CXCL3:lla (aste=6), VIP:llä (aste=6), FOSB:llä (aste=5) ja NOS2:lla (aste=4) oli korkeampia asteita, jotka saattoivat olla vuorovaikutuksessa muiden geenien kanssa. Lisäksi PPI-verkosta tunnistettiin kaksi merkittävää moduulia (moduuli 1 ja moduuli 2). Päätelmät: Useat geenit (mukaan lukien FOS, EGR1, ATF3, NOS1, CCL5, DUSP1, CXCL3, VIP, FOSB ja NOS2) saattavat olla mukana HSCR:n kehittymisessä niiden hermostoon kohdistuvan vaikutuksen kautta. World J Pediatr 2017;13(3):267-273.

**Tulos**

Hirschsprungin tautiin liittyvien avaingeenien tunnistaminen RNA-sekvensointidatan bioinformatiikan analyysin perusteella.

**Esimerkki 1.5266**

Mikrofluidiset mikrosarjat on kehitetty oligonukleotidi- ja peptidikirjastojen taloudelliseen ja nopeaan rinnakkaissynteesiin. Jotta synteesijärjestelmä olisi toistettavissa ja yhtenäinen, on ratkaisevan tärkeää, että reagenssien jakelu on yhtenäistä koko järjestelmässä. Laskennallista nestedynamiikkaa (CFD) käytetään mikrofluidisten mikrosarjojen mallintamiseen ja simulointiin, jotta voidaan tutkia geometrisia vaikutuksia virtauskuvioihin. Oikeanlaisella suunnittelugeometrialla virtauksen tasaisuus voitaisiin saavuttaa jokaisessa mikrorakenteiden mikroreaktorissa.

**Tulos**

VIRTAUSKUVION SIMULOINTI JA VISUALISOINTI MIKROSARJOISSA NESTEMÄISESSÄ VAIHEESSA TAPAHTUVASSA OLIGONUKLEOTIDI- JA PEPTIDISYNTEESISSÄ

**Esimerkki 1.5267**

Taustaa: Cryptosporidium spp. ovat zoonoottisia loisia, jotka aiheuttavat ripulitauteja eläimillä ja ihmisillä maailmanlaajuisesti. Nautaeläimet ovat yleisin nisäkäslaji, jossa Cryptosporidiumia havaitaan, ja ennen vieroitettuja vasikoita pidetään zoonoottisen C. parvum -bakteerin varastoina. Lokakuussa 2013 havaittiin vakavaa ripulia 396:lla esiv vieroitetulla vasikalla Ningxian autonomisella alueella Luoteis-Kiinassa sijaitsevalla tilalla. Tartunnan saaneista vasikoista 356 kuoli antibioottihoidosta huolimatta. Tulokset: Tutkitulta tilalta kerättiin 252 ulostenäytettä. Cryptosporidium-lajien tunnistaminen määritettiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR) restriktiofragmenttipituuspolymorfismilla (RFLP) ja pienen alayksikön (SSU) rRNA-geenin DNA-sekvenssianalyysillä. C. parvum -laji määritettiin 60 kDa:n glykoproteiinigeenin (gp60) sekvenssianalyysin avulla. Korkein tartuntaprosentti, 83,3 % (40/48), todettiin 2-3 viikon ikäisillä vasikoilla, joilla oli ripuli, mikä vastaa ikää, jolloin eläimet kuolivat. Kolme Cryptosporidium-lajia tunnistettiin, mukaan lukien C. parvum (n = 51), C. bovis (n = 1) ja C. ryanae (n = 1). Kaikki C. parvum -isolaatit tunnistettiin alatyypiksi IIdA15G1. Päätelmät: Cryptosporidium parvum oli todennäköisesti suurin syyllinen ripuliin ja kuolemaan. Tämä on ensimmäinen raportti C. parvum IIdA15G1 -bakteerin aiheuttamasta kryptosporidioositapauksesta kiinalaisessa lypsykarjassa.

**Tulos**

Cryptosporidium parvum IIdA15G1 -alatyypin aiheuttama kryptosporidioosi maitotilalla Luoteis-Kiinassa.

**Esimerkki 1.5268**

Tausta - Komplementtijärjestelmä aktivoituu maksasairauksissa, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta (ALF); komplementin lektiinireitin roolia ALF:ssä on kuitenkin tutkittu vain vähän. Komplementtiradan käynnistävät liukoiset hahmontunnistusmolekyylit: mannaaniiniin sitoutuva lektiini (MBL), M-, L- ja H-fikoliini sekä kollektin-liver-1 (CL-L1), joita syntetisoidaan pääasiassa maksassa. Menetelmät: 75:ltä yhdysvaltalaiseen ALF-tutkimusryhmään osallistuneelta potilaalta kerättiin seeruminäytteet päivinä 1 ja 3. Mukana oli 75 tervettä verenluovuttajaa ja 20 kirroosipotilasta kontrolleina. Analyysit tehtiin sandwich-tyyppisillä immunomäärityksillä (ELISA, TRIFMA). Tulokset Päivänä 1 ALF-potilaiden MBL-pitoisuus oli 40 % alhaisempi verrattuna terveisiin kontrolleihin ((mediaani (interkvartiiliväli) 0,72 μg/ml(0,91) vs. 1,15(1,92)(p=0,02)), ja se nousi merkittävästi päivään 3 mennessä (0,83 μg/ml(0,94)(p=0,01)). M-fikoliinitaso oli 60 prosenttia pienempi (0,54 μg/ml(0,50) vs. 1,48(1,01)(p<0,0001)). CL-L1-taso oli ensimmäisenä päivänä hieman korkeampi kuin terveillä kontrolleilla (3,20 μg/ml(2,37) vs. 2,64(0,72)(p=0,11)); tämä oli merkitsevä kolmantena päivänä (3,35(1,84)(p=0,006)). H- ja L-fikoliinipitoisuudet olivat samanlaiset kuin terveillä kontrolleilla. ALF:stä spontaanisti eloonjääneiden MBL-pitoisuudet olivat korkeammat päivänä 1 (0,96 μg/ml(1,15) vs. 0,60(0,60)(p=0,02)) ja L-fikoliinipitoisuudet olivat alhaisemmat päivään 3 mennessä verrattuna potilaisiin, jotka kuolivat tai joille tehtiin elinsiirto (1,61 μg/ml(1,19) vs. 2,17(2,19)(p=0,02)).

**Tulos**

Verenkierrossa olevat mannaaniiniin sitoutuvan lektiinin, M-, L-, H-fikoliinin ja kollektiini-maksa-1:n pitoisuudet akuuttia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

**Esimerkki 1.5269**

Interferoni (IFN)-ab:n varhainen systeeminen tuotanto on olennainen osa isännän viruksen vastaista puolustusmekanismia, mutta sen uskotaan myös aiheuttavan adenovirusvektoreilla toteutetun geeniterapian myrkyllisiä sivuvaikutuksia. Tässä tutkimuksessa selvitettiin IFN-ab-vastetta ihmisen adenoviruksille (Ads) hiirissä. Vertailemalla normaalien, myelooisten (m)DC- ja plasmasytoidisten (p)DC-depletoitujen hiirten vasteita ja mittaamalla IFN-ab-mRNA:n ilmentymistä eri elimissä ja solutyypeissä osoitamme, että in vivo Ads saa aikaan voimakasta ja nopeaa IFN-ab-tuotantoa lähes yksinomaan pernan mDC-hiirissä. Käyttämällä knockout-hiiriä, erilaisia Ads-kantoja (villityyppisiä, mutanttisia ja UV-inaktivoituja) ja MAP-kinaasin estäjiä osoitamme, että Ad:n aiheuttama IFN-ab-vaste ei edellytä Tollin kaltaisia reseptoreita (TLR), tunnettuja sytosolisia RNA:n (RIG-I/MDA-5) ja DNA:n (DAI) tunnistamisen antureita ja interferonin säätelytekijää (IRF)-3, vaan se on riippuvainen viruksen endosomaalisesta pakenemisesta, joka tapahtuu MAP-kinaasien SAPK/JNK ja IRF-7:n välityksellä. Lisäksi osoitamme, että Ads indusoi IFN-ab:ta ja IL-6:ta in vivo eri reittejä käyttäen, ja vahvistamme, että IFN-ab säätelee positiivisesti IL-6-vastetta. Lopuksi mittaamalla TNF-a-vasteet LPS:lle Ad-infektoituneissa villityypin ja IFN-abR 2/2 -hiirissä osoitamme, että IFN-ab on keskeinen välittäjä Ad:n aiheuttamassa yliherkkyydessä LPS:lle. Nämä havainnot osoittavat, että kuten endosomaalinen TLR-signalointi pDC:ssä, myös TLR-riippumaton virustunnistus pernan mDC:ssä voi tuottaa voimakkaan varhaisen IFN-ab-vasteen, joka on vastuussa suurimmasta osasta adenoviruksen in vivo aiheuttamaa IFN-ab-tuotantoa. Signaalivaatimukset eroavat tunnetuista TLR-riippuvaisista tai sytosolisista IFN-ab:n induktiomekanismeista ja viittaavat uuteen sytosoliseen virusinduktioreittiin. Yliherkkyys mikrobiflooran komponenteille ja tunkeutuville patogeeneille saattaa osittain selittää adenovirus-geeniterapian toksiset sivuvaikutukset ja vaikuttaa adenovirustaudin patogeneesiin.

**Tulos**

Pernan myelooisten DC:iden keskeinen rooli IFN-ab-vasteessa adenoviruksille in vivo -tilanteessa.

**Esimerkki 1.5270**

Taustaa: Proteaasiaktivoitu reseptori 2 (PAR-2) aktivoituu proteaasien vaikutuksesta, jotka ovat osallisena allergiassa, ja se käynnistää hengitysteiden epiteelin erityksen ja tulehduksen. PAR-2 ilmentyy normaalisti basolateraalisesti erilaistuneissa nenän säikeissoluissa. Tavoite: Testasimme, voiko epiteelin uudelleenmuodostus sellaisten sairauksien aikana, joille on ominaista ripsien menetys ja levyepiteelimetaplasia, muuttaa PAR-2-polarisaatiota. Menetelmät: Endogeeniset PAR-2-vasteet mitattiin elävien solujen kalsium- ja värekarvojen kuvantamisella, nesteen erityksen mittaamisella ja sytokiinien kvantifioinnilla. Käytimme hengitysteiden levyepiteelisolulinjoja, primaarisia erilaistuneita ilma-neste-rajapintaviljelmiä ja kudosnäytteitä. Soluja altistettiin sairauteen liittyville epiteelin morfologiaa muuttaville modifiointiaineille, kuten IL-13:lle, savukesavukondensaatille ja retinohapon puutteelle. Käytimme pitoisuuksia ja altistusaikoja, jotka muuttivat epiteelin morfologiaa aiheuttamatta epiteeliesteen hajoamista, mikä todennäköisesti kuvastaa varhaisia tautitiloja.

**Tulos**

PAR-2-signaalin muuttunut polarisaatio hengitysteiden epiteelin uudelleenmuodostuksen aikana.

**Esimerkki 1.5271**

Sanansaattaja-RNA:n rakenteelliset RNA-elementit ohjaavat tai muokkaavat usein aktiivisten proteiinien solutuotantoa. Kuten tässä tarkastellaan, on löydetty RNA-rakenteita, jotka säätelevät lähes jokaista proteiinintuotannon vaihetta: mRNA:n tuotantoa ja stabiilisuutta, translaation käynnistymistä, pidentymistä ja päättymistä, proteiinien taittumista ja solulokaatiota. Säätelyyn liittyvät RNA-elementit ovat yleisiä RNA:ssa kaikilla elämän alueilla. Tämä kasvava joukko RNA-välitteisiä mekanismeja paljastaa jatkuvasti uusia tapoja, joilla mRNA:n rakenne säätelee translaatiota. Yhdistämme esimerkkejä useista eri RNA:n rakenteen välittämän säätelyn luokista esittääksemme kokonaisnäkemyksen, jonka mukaan RNA:n sekundaarinen ja tertiäärinen rakenne muodostaa viime kädessä geneettisen koodin lisätason, joka sekä ohjaa että säätelee proteiinien biosynteesiä.

**Tulos**

Geneettinen koodi ilmaistuna mRNA:n rakenteen ja proteiinien toiminnan välisinä suhteina.

**Esimerkki 1.5272**

Matemaattiset mallit, kun niitä sovelletaan tartuntatautitietoihin, voivat tarjota erittäin hyödyllisiä tietoja mahdollisten uusien epidemioiden mahdollisista tulevista vaikutuksista ja siitä, miten niitä voitaisiin parhaiten hallita tai lieventää. Mallintamisella, kuten muillakin hypoteeseihin perustuvilla lähestymistavoilla, pyritään kehittämään biologisten ilmiöiden parempaa ymmärtämistä. Tautiprosesseja yleensä ja erityisesti taudin leviämiseen liittyviä prosesseja ymmärretään kuitenkin monissa tapauksissa puutteellisesti tai ne ovat liian monimutkaisia systemaattiseen kuvaamiseen, joten mallit ovat väistämättä kokonaisjärjestelmän yksinkertaistuksia. Siksi on tärkeää, että mallit suunnitellaan huolellisesti ja että niitä käytetään asianmukaisesti. Keskeistä on selvittää, mihin erityiskysymyksiin mallin odotetaan vastaavan ja mitä tietoja on saatavilla mallin käyttämiseksi. Tietyntyyppinen malli voi olla hyvä tiettyyn tilanteeseen, mutta täysin sopimaton toiseen tilanteeseen. On myös tärkeää arvioida ja kertoa, mitä yksinkertaistuksia ja oletuksia on jouduttu tekemään ja miten tämä saattaa vaikuttaa mallinnustulosten kestävyyteen. Erityisen tärkeää on myös ymmärtää, että mallit sisältävät usein taustalla olevia prosesseja koskevia oletuksia, jotka voivat olla piilotettuja, koska ne on rakennettu siten, että näitä oletuksia on harkittava huolellisesti ja ne on tuotava selvästi esiin erityisesti muille kuin asiantuntijoille. Siksi tässä luvussa esitellään lyhyesti joitakin näistä epidemioiden mallintamiseen liittyvistä näkökohdista niille, jotka eivät ehkä tunne niitä kovin hyvin.

**Tulos**

23 luku Kehittyvien virusepidemioiden mallintaminen kansanterveyden suojelemiseksi

**Esimerkki 1.5273**

Lääkkeille vastustuskykyinen tuberkuloosi (tuberkuloosi) on Etelä-Afrikassa terveydenhuollon työntekijöiden ammattivaara. Teimme tämän laadullisen tutkimuksen, jonka tarkoituksena on selventää epidemiologisia havaintoja, joiden mukaan lääkkeille vastustuskykyisen tuberkuloosin kohonnut riski liittyy altistumiseen työpaikalla. 55 terveydenhuollon työntekijää ja 7 sairaalan johtajaa osallistui infektioiden torjuntaa koskeviin fokusryhmiin ja haastatteluihin. Osallistujat keskustelivat lääkkeille vastustuskykyistä tuberkuloosia sairastavien potilaiden hoitamisesta, IC-toimenpiteistä, työterveysohjelmista sekä leimautumisesta ja tuesta työpaikalla. Keskeisiä teemoja olivat mm: 1) resurssien puute, joka haittaa infektioiden torjuntaa, 2) epäluottamus infektioiden torjuntatoimia kohtaan terveydenhuoltohenkilöstön keskuudessa ja 3) epäsuhtainen keskittyminen yksilötason henkilökohtaisiin suojaimiin, erityisesti N95-naamareihin. Lääkkeille vastustuskykyisen tuberkuloosin nopeaa diagnosointia ja hoidon hajauttamista koskevien uusien toimintatapojen vaikutuksia olisi arvioitava osana pyrkimyksiä valvoa lääkkeille vastustuskykyistä tuberkuloosia ja luoda turvallinen työpaikka.

**Tulos**

Terveydenhuoltohenkilöstön näkökulmat työturvallisuuteen, infektioiden torjuntaan ja lääkkeille vastustuskykyiseen tuberkuloosiin korkean HIV-taakan ympäristössä.

**Esimerkki 1.5274**

Nipah-virus (NiV) on Paramyxoviridae-heimon Henipavirus-suvun jäsen, jolle on ominaista korkea patogeenisuus ja joka on endeeminen Etelä-Aasiassa. Se on luokiteltu bioturvallisuustasolle 4 (BSL-4) kuuluvaksi taudinaiheuttajaksi. Tapausten kuolleisuus vaihtelee 40 prosentista 70 prosenttiin riippuen taudin vakavuudesta ja riittävien terveydenhuoltopalvelujen saatavuudesta. Tällä hetkellä NiV-tautiin ei ole saatavilla viruslääkkeitä, ja hoito on vain tukihoitoa. Tämän viruksen epidemiologian ja ajallisen alkuperän ymmärtämisessä voidaan käyttää apuna fylogeneettisiä ja evoluutioanalyysejä. Tässä katsauksessa luodaan katsaus eri maissa kiertävistä Nipah-viruksista tehtyihin evoluutiotutkimuksiin. Kolmekymmentä fylogeneettistä tutkimusta on julkaistu vuosina 2000-2015 hakusanoilla "Nipah virus AND phylogeny" pubmed-tietokannasta ja kaksikymmentäkahdeksan molekyyliepidemiologista tutkimusta vuosilta 2006-2015 hakusanoilla "Nipah virus AND molecular epidemiology". Julkaistujen tutkimusten tiedot osoittavat, että fylogeneettinen ja evoluutioanalyysi ovat lupaavia välineitä NiV-epidemioiden osoittamiseksi, niiden alkuperän ja evoluution tutkimiseksi ja lopulta tehokkaiden ennaltaehkäisevien toimenpiteiden toteuttamiseksi.

**Tulos**

Nipah-virusinfektion molekyyliepidemiologia ja fylogenia: Minikatsaus

**Esimerkki 1.5275**

Vakava kuume, johon liittyy trombosytopeniaoireyhtymä (SFTS), on uusi kehittyvä virusinfektio, joka havaittiin ja raportoitiin ensimmäisen kerran Kiinan kansantasavallassa vuosina 2009 ja 2011. Myöhemmin SFTS:stä raportoitiin Japanissa ja Etelä-Koreassa, mikä viittaa siihen, että SFTS on endeeminen Itä-Aasian maissa. Näistä maista eniten SFTS-tapauksia on raportoitu Kiinassa. Maantieteellisesti SFTS-tapauksia on raportoitu pääasiassa Itä-, Keski- ja Koillis-Kiinan maaseutu- ja vuoristoalueilla. Tähän mennessä SFTS-tapausten määrä on kasvanut ja maantieteellinen levinneisyys on laajentunut Kiinassa. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on esitetty, että SFTS-infektioon tai kuolemaan johtavaan lopputulokseen liittyisi useita tekijöitä, kuten ammatti, tapa, punkin purema, eläinkontakti, ympäristö, sää, demografiset tiedot, kliiniset oireet tai laboratoriotiedot. Tässä artikkelissa kuvataan yksityiskohtaisesti SFTS:n epidemiologiaa Kiinassa, jotta voidaan arvioida ajallista, paikallista ja henkilökohtaista jakautumista.

**Tulos**

SFTS:n epidemiologia Kiinassa

**Esimerkki 1.5276**

Esittelemme uuden lähestymistavan, jolla tutkitaan Sorimachin ja Okayasun hiljattain tutkimien 11 grampositiivisen ja 12 gramnegatiivisen eubakteerin kaksoisnukleotidikoostumuksia. Lähestymistavalla saadaan ensin 16-ulotteinen vektorijoukko kaksoisnukleotideja PN-käyrän avulla organismin täydellisestä genomista. Joukon jokainen vektori vastaa yhtä genomin geeniä. Sitten 16-ulotteinen vektorijoukko pelkistetään 2-ulotteiseksi pääkomponenttianalyysin (PCA) avulla. Pelkistämisellä vältetään mahdollinen informaatiohäviö kaikkien 16-ulotteisten vektoreiden keskiarvoistamisessa. Tämän jälkeen ehdotamme 2-ulotteiseen vektoriin perustuvaa 2D-grafiikkaa, jonka avulla voidaan tutkia eri organismien välisiä luokittelumalleja. Kruunu

**Tulos**

Kaksoisnukleotidien luokitteluanalyysi ulottuvuuden vähentämisen avulla

**Esimerkki 1.5277**

Käyttämällä 11 päällekkäistä synteettistä peptidiä, jotka kattavat yli 95 prosenttia vihurirokkoviruksen kapsidiproteiinin aminohapposekvenssistä, 7 CD4+ T-solukloonia (Rl 0, Rl 1, R18, A2, Al 0, Al 1 ja Al 2), jotka oli eristetty kahdelta vihurirokkoseropositiiviselta luovuttajalta, reagoivat voimakkaasti vihurirokkoviruksen kapsidipeptidiin C6 (jäännökset 119-1 521), C9 (jäännökset 205-233) tai Cl 1 (jäännökset 255-280) sekä proliferaatio- että sytotoksisuusmäärityksessä. Lyhennettyjen peptidien C6E (jäännökset 125-l 39), C9B (jäännökset 205-216) ja Cl 1 E (jäännökset 260-272) osoitettiin liittyvän suoraan C6:n, C9:n ja Cl 1:n T-solujen determinantteihin. Näiden T-solukloonien geneettistä rajoittuneisuutta analysoitiin käyttämällä erilaisia HLA-DR-fenotyyppejä omaavia ihmissolulinjoja kohdesoluina ja/tai antigeeniä esitteleviä soluja sytotoksisuustesteissä ja/tai proliferaatiomäärityksissä. Tulokset osoittivat, että T-solukloonien (Rl 1 ja R18) peptidi C6:n tunnistaminen liittyi DRw9-molekyyliin, kun taas muiden T-solukloonien (A2 ja Al 1, Al 0 ja Al 2), jotka reagoivat peptidi C9:n tai Cl 1:n kanssa, vasteiden HLA-rajoituselementti oli DR4-molekyyli. T-soluklooni (Al 2) saattaa kuitenkin tunnistaa ristiin DRl- ja DR4-alatyyppejä.

**Tulos**

Rupla-viruksen kapsidiantigeenin kanssa reagoivien ihmisen CD4+-sytotoksisten T-solukloonien spesifisyyden ja geneettisen rajoituksen karakterisointi.

**Esimerkki 1.5278**

Selkärangattomat ovat isäntiä erilaisille RNA-viruksille, joilla on kaikki mahdolliset kapsidoidut genomityypit (positiivinen, negatiivinen ja ambisense-yksisäikeinen RNA-genomi tai kaksisäikeinen RNA-genomi). Nämä virukset eroavat toisistaan huomattavasti myös virionin morfologian ja genomin rakenteen suhteen. Selkärangattomat RNA-virukset kuuluvat kolmeen neljästä nykyisin tunnetusta RNA-virusten järjestyksestä: Mononegavirales-, Nidovirales- ja Picornavirales-luokissa, ja 10:ssä 37:stä RNA-virusperheestä, joita ei ole vielä luokiteltu mihinkään järjestykseen. Tässä minikatsauksessa kuvataan taksonomisten ryhmien yleisiä ominaisuuksia, joihin kuuluvat selkärangattomat RNA-virukset kansainvälisen virustaksonomiakomitean (ICTV) nykyisen luokittelun perusteella.

**Tulos**

Selkärangattomien RNA-virusten monimuotoisuus taksonomian näkökulmasta katsottuna

**Esimerkki 1.5279**

Makrofagikolonioita stimuloiva tekijä (CSF1) on makrofagilinjan solujen olennainen kasvu- ja erilaistumistekijä. Tutkiaksemme CSF1:n roolia monosyyttien tuotannon ja erilaistumisen sekä kudosten korjautumisen tasaiseen ohjaukseen kehitimme aiemmin bioaktiivisen proteiinin, jolla on pidempi puoliintumisaika verenkierrossa, fuusioimalla sian CSF1:n sian IgG1a:n Fc-alueeseen. CSF1-Fc:n antaminen sioille laajensi progenitoripooleja luuytimessä ja lisäsi valikoivasti monosyyttien lukumäärää ja niiden kypsymisen merkkiaineen CD163:n ilmentymistä. Maksan koko kasvoi nopeasti, ja hepatosyyttien laajamittainen proliferaatio liittyi lisääntyneeseen makrofagien infiltraatioon. Makrofagien suuresta virtauksesta huolimatta ei ollut merkkejä maksavauriosta eikä verenkierrossa olevien maksaentsyymien lisääntymisestä. Maksan mikroarray-ekspressioprofiilien analysoinnissa havaittiin makrofagimerkkiaineiden, eli sytokiinien, kuten TNF:n, IL1:n ja IL6:n, joiden tiedetään vaikuttavan hepatosyyttien proliferaatioon, lisääntynyt ilmentyminen solusykligeenien ohella. Analyysi paljasti myös porttaalialueisiin liittyvien geenien valikoivan rikastumisen verrattuna sentrilobulaarisiin alueisiin, kuten maksan regeneraatiossa on havaittu. Yhdessä aiempien hiirellä saatujen tietojen kanssa tämä tutkimus tukee CSF1-riippuvaisen palautesilmukan olemassaoloa, joka yhdistää maksan makrofagit luuytimen ja veren monosyyttien kanssa ja välittää maksan koon homeostaattista kontrollia. Tulokset antavat myös näyttöä CSF1-Fc:n turvallisuudesta ja tehokkuudesta mahdollisia kliinisiä sovelluksia varten. hepatosplenomegalia; CD163; makrofagit; hepatostaatti; M-CSF Tämä tutkimus perustuu laajoihin hiirellä tehtyihin tutkimuksiin CSF1:n roolista monosyyttien ja makrofagien tuotannossa ja erilaistumisessa sekä makrofagien tehtävästä hepatosyyttien proliferaation kontrolloinnissa. Käytämme CSF1:n uutta muotoa, Fc-fuusioproteiinia, osoittaaksemme, että hiirillä tehdyt havainnot voidaan laajentaa suuriin eläimiin. Keskustelemme CSF1:n mahdollisesta roolista maksan koon homeostaattisessa hallinnassa. MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR (CSF1) on makrofagilinjan solujen olennainen kasvu- ja erilaistumistekijä (23). Sen jälkeen, kun ihmisen CSF1:n cDNA eristettiin 1980-luvulla ja osoitettiin, että rekombinanttisen CSF1-proteiinin injektio voi laajentaa makrofagien populaatiopopulaatiota\* K. A. Sauter ja L. A. Waddell osallistuivat yhtä paljon tähän työhön.

**Tulos**

Makrofagikolonioita stimuloiva tekijä (CSF1) kontrolloi monosyyttien tuotantoa ja kypsymistä sekä maksan vakiotilakokoa sioilla Lisensoitu Creative Commons Nimeä CC-BY 3.0

**Esimerkki 1.5280**

Koska SARS-koronavirusinfektio (SARS-CoV) on luonteeltaan erittäin patogeeninen, on edelleen tarpeen määritellä tarkemmin SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttaman infektion immuunipatologiaa ja tunnistaa immuniteetin korrelaatiot, jotta voidaan kehittää rokotteita vakavia koronavirusinfektioita varten. Tässä tutkimuksessa käytämme SARS-CoV-infektio-reinfektio -frettimallia ja funktionaalista genomiikan lähestymistapaa saadaksemme käsityksen SARS-immunopatogeneesistä ja identifioidaksemme immuunisuojan korrelaatit SARS-CoV-haasteen aikana freteissä, jotka ovat aiemmin saaneet SARS-CoV-infektion tai jotka on immunisoitu SARS-virusrokotteella. Tunnistimme frettien keuhkoista geeniekspressiosignaaleja, jotka liittyvät primaarisiin immuunivasteisiin SARS-CoV-infektiota vastaan ja fretteihin, jotka saivat identtisen toisen inokulaation. Akuutti SARS-CoV-infektio aiheutti koordinoituja synnynnäisiä immuunivasteet, joita hallitsi antiviraalinen IFN-vastausgeenin (IRG) ilmentyminen. Uudelleen tartunnan saaneilta freteiltä puuttui kuitenkin akuutin infektion aikana vallinnut IRG:iden integroitu ilmentyminen. Spesifisten IRG:iden ilmentyminen puuttui myös sellaisten frettien haastamisen yhteydessä, jotka oli immunisoitu inaktivoidulla, Al(OH) 3 -adjuvanteilla varustetulla kokovirus-SARS-rokotekandidaatilla, joka suojasi niitä SARS-CoV-infektiolta keuhkoissa. IFN-välitteisen immuniteetin vahvistumisen puute infektoituneissa freteissä, jotka oli aiemmin rokotettu SARS-CoV:lla tai rokotettu sitä vastaan, paljasti 9 IRG:n korrelaatiota suojaavaan immuniteettiin. Nämä tiedot antavat tietoa SARS-CoV:n ja SARS:n kaltaisten CoV-infektioiden molekyylipatogeneesistä ja ovat tärkeä resurssi CoV:n viruslääkkeiden ja rokotteiden kehittämiseksi. Sitaatti: Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ, Cameron CM, Ran L, et al. (2012) Puuttuvat sisäelinten interferonivasteet SARS-koronavirusinfektion aikana rokottamis- ja uudelleeninfektiomallissa. PLoS ONE 7(9): e45842.

**Tulos**

Sisäsyntyisten interferonivasteiden puuttuminen SARS-koronaviruksen aiheuttaman infektion aikana rokottamis- ja uudelleeninfektiomallissa fretillä

**Esimerkki 1.5281**

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. Alkuperäistutkimus COPD journal.publications.chestnet.org CHEST / 144 / 2 / AUGUST 2013 COPD:tä koskevissa tutkimuksissa, joissa on käytetty mahdollisia COPD:n pahenemisvaiheita koskevia itseilmoituksia, havaitaan kolmannes tai puolet kaikista ilmenevistä pahenemisvaiheista. 1-4 Hengityselinsairauksia koskevissa tutkimuksissa paperista tietojen kirjaamista käyttävät osallistujat väärentävät usein tietoja,5,6 ja tämän todennäköisyys kasvaa tutkimuksen pituuden myötä. Eräässä satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin sähköistä oireiden kirjaamista verrattuna valvottuun paperipohjaiseen kirjaamiseen, todellinen noudattaminen oli 94 prosenttia sähköisessä ryhmässä, kun taas paperipohjaisen kirjaamisen yhteydessä väärennetty noudattaminen oli 73 prosenttia. 7 Sairaalahoitoa vaativat keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheet ovat yleisempiä talvella. 8-10 Sekä keuhkoahtaumataudin sairaalahoidon että kuolleisuuden huippu ajoittuu Englannissa vuodenvaihteeseen 11,12 , ja niiden on havaittu keskittyvän joulun aikaan Yhdistyneessä kuningaskunnassa, Kanadassa ja Ruotsissa. 12 Toward a Revolution in COPD Health (TORCH) -tutkimuksessa pohjoisen pallonpuoliskon osallistujien COPD:n pahenemisvaiheiden määrä oli suurin joulukuussa ja lähin tammikuussa. 13 Lisäksi lasten ilmoittautumiset yleislääkäreille akuutin keuhkoputkentulehduksen vuoksi ja sairaalahoitoon joutuminen hengityselinsairauksien vuoksi lisääntyvät Englannissa ja Walesissa juuri ennen joulua14 , mikä edeltää aikuisten huippuja. 14,15 Koulunkäyntiaikojen ja lasten korkeiden hengitystieviruslöydösten on osoitettu osuvan samaan aikaan Taustaa: Paperipohjaiset päiväkirjat ja oireiden pahenemisen itse ilmoittaminen keuhkoahtaumataudissa voivat johtaa pahenemisvaiheiden alihavaitsemiseen. Epidemiologisesti keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheet ovat kausiluonteisia ja huipentuvat vuoden lopussa. Tutkimme, havaitsisiko BlackBerry-pohjaisen päivittäisen oirepäiväkirjan käyttö vähintään 95 prosenttia pahenemisvaiheista ja mahdollistaisiko se niiden kausittaisten erojen kuvaamisen. Joulukuu 2008. Osallistujat lähettivät päivittäiset oirepäiväkirjat BlackBerry-laitteella. Oireiden muuttuessa, päiväkirjan lähettämättä jättämisen tai hengitystieongelman vuoksi annettavan lääkärinhoidon yhteydessä annettiin hälytyksiä. Osallistujien tapaamiset aloitettiin, jos epäiltiin keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheita. Osallistujat ilmoittivat BlackBerrynsä avulla paluusta normaaliin hengitykseen. Tulokset: Osallistujat lähettivät 99,9 prosenttia 28 514 mahdollisesta päivittäisestä päiväkirjasta. Kaikki 191 (2,5/osallistujavuosi) Anthonisenin kriteerit täyttävää COPD:n pahenemisvaihetta havaittiin. 191 pahenemisvaiheesta 148:n (78 %, 1,97/osallistujavuosi) aikana potilaat joutuivat sairaalahoitoon ja/tai heille määrättiin prednisonia, antibioottia tai molempia. Hengitystieviruksia havaittiin 78:ssa 191 pahenemisvaiheesta (41 %). Hengitystievirusinfektion kanssa samanaikaiset pahenemisvaiheet kestivät keskimäärin 12,0 päivää ja ne, joihin ei liittynyt virusinfektiota, keskimäärin 8,9 päivää ( P , ,04), eikä Anthonisenin pistemäärissä ollut eroa. Hengitystieoireiden pistemäärissä ennen pahenemisvaiheita ja sen jälkeen, kun hengitys oli palautunut normaaliksi, ei ollut eroja. Pahenemisvaiheita esiintyi joulun aikana useammin kuin muina vuodenaikoina, mutta niitä ei esiintynyt useammin kuin muuna talvena yksinään. Päätelmät: COPD:n oirepäiväkirjojen kerääminen älypuhelimella mahdollistaa pahenemisvaiheiden lähes täydellisen tunnistamisen heti alussa. Pahenemisvaiheiden määrä joulukaudella ei nouse tasolle, joka edellyttäisi muutoksia sairauden hoitoon. CHEST 2013; 144(2):507-514.

**Tulos**

Keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheiden havaitseminen ja potilaiden raportoimien päivittäisten oirepäiväkirjojen noudattaminen älypuhelinpohjaisen tietojärjestelmän avulla.

**Esimerkki 1.5282**

Taustaa. Ihmisen metapneumoviruksen (hMPV) aiheuttaman alempien hengitysteiden sairauden (LRTI) vakavuutta pidetään samankaltaisena kuin hengitystie-synktioviruksen (RSV) vakavuutta. Näiden taudinaiheuttajien välillä on kuitenkin havaittu eroja vakavuudessa, mikä viittaa siihen, että sairauden aste voi vaihdella eri väestöissä. Lisäksi mahdollinen yhteys hMPV:n ja astman välillä viittaa siihen, että hMPV saattaa vaikuttaa ensisijaisesti astmaatikoihin. Menetelmät. Väestöpohjaisessa seurantatutkimuksessa, joka koski alle 2-vuotiaita lapsia, jotka otettiin hoitoon vakavan LRTI:n vuoksi Argentiinassa, nenänielun aspiraatit testattiin RT-PCR:llä hMPV:n, RSV:n, influenssa A:n ja ihmisen rinoviruksen varalta. Tulokset. 3947 lapsesta 383:lla (10 %) oli hMPV-tartunta. Sairaalahoitojakso hMPV LRTI:n vuoksi oli 2,26/1000 lasta kohti (95 %:n luottamusväli [CI], 2,04-2,49). Kolmekymmentäyhdeksän (10,2 %) hMPV-infektion saanutta potilasta sai henkeä uhkaavan sairauden (LTD; 0,23/1000 lasta kohden; 95 % CI, 0,16-,31/1000), ja kaksi kuoli (kuolleisuus 0,024/1000 lasta kohden; 95 % CI, 0,003-,086). HMPV-tartunnan saaneilla lapsilla astmaatikkoäidin syntymä lisäsi LTD:n riskiä (kertoimen suhde 4,72; 95 % CI, 1,39-16,01). Äidin astman ja hMPV-infektion välillä havaittiin erityinen vuorovaikutus, joka vaikutti LTD:n riskiin. Päätelmät. Äidin astma lisää LTD:n riskiä alle 2-vuotiailla lapsilla, jotka joutuvat sairaalaan vakavan hMPV LRTI:n vuoksi.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Äidin astman merkitys lasten vaikean ihmisen metapneumoviruksen aiheuttaman keuhkotautialttiuden kannalta.

**Esimerkki 1.5283**

Turvallisten ja tehokkaiden rokotteiden kehittäminen uusien ja laiminlyötyjen tartuntatautien ehkäisemiseksi ja torjumiseksi on kansainvälinen painopistealue, samoin kuin vastaavien valvontatoimenpiteiden kehittäminen bioterrorismin uhkia varten. On laadittu kansainvälisiä standardeja, joilla varmistetaan tutkittavien suojelu ja kliinisten tutkimusten suunnittelun ja tiedonkeruun tieteellinen luotettavuus. Esitetään yleiskatsaus rokotteiden kehittämisprosessin perustana olevien sääntelyohjeiden ja eettisten periaatteiden historiaan ja painotetaan Yhdysvalloissa suoritettuja kliinisiä tutkimuksia. 157 Rokotteiden nykyaikaiseen kehittämisprosessiin kuuluu turvallisuuden, immunogeenisuuden ja tehon peräkkäinen arviointi vaiheen 1, 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa. Prosessi ei ole aina lineaarinen tai suoraviivainen, ja mukautuvat ja joustavat kliiniset tutkimussuunnitelmat voivat lisätä onnistuneen lopputuloksen todennäköisyyttä. Koska rokotteiden tehoa useisiin tässä teoksessa käsiteltyihin tauteihin ei voida testata suoraan ihmisillä, on kehitetty vaihtoehtoisia lähestymistapoja tämän haasteen ratkaisemiseksi. Tyypillisen kliinisen tutkimussuunnitelman tärkeimpiä elementtejä käsitellään, ja lisäksi annetaan tarkistuslista olennaisista tutkimusta tukevista asiakirjoista. Kun uusia rokotteita ja teknologioita syntyy, sääntelyyn ja eettisiin näkökohtiin liittyviä näkökohtia on tarkasteltava uudelleen ja mukautettava, jotta ne vastaavat jatkuvasti muuttuvaa tilannetta.

**Tulos**

Biopuolustukseen sekä uusiin ja laiminlyötyihin tauteihin tarkoitettujen rokotteiden kliiniset tutkimukset 12 12 Johdanto Historiallisia näkökohtia Sääntelyyn liittyvät kysymykset Eettiset kysymykset Rokotteen kehittämisen vaiheet Yleiskatsaus Pre-IND-vaihe IND-vaihe Vaiheen 1 kliiniset tutkimukset Vaiheen 2 kliiniset tutkimukset Vaiheen 3 kliiniset tutkimukset Vaiheen 4 kliiniset tutkimukset Kliinisten tutkimuspöytäkirjojen laatiminen Tausta ja perustelut Tavoitteet ja tarkoitus Tutkimuksen suunnittelu Tutkimusjoukko Tutkimuksen tekijä/toimenpiteet Tutkimusmenetelmät ja arvioinnit Tutkimuksen aikataulu Tutkimuksen turvallisuuden arviointi Kliininen seuranta Tilastolliset näkökohdat Laadunhallinta Eettiset kysymykset/ihmisten suojelu Tiedonhallinta ja tietojen säilyttäminen Muita näkökohtia II. ROKOTOLOGIAN PERUSNÄKÖKOHDAT BIOPUOLUSTUKSEEN JA UUSIIN JA LAIMINLYÖTYIHIN TAUTEIHIN TARKOITETTUJEN ROKOTTEIDEN KLIINISET TUTKIMUKSET 158

**Esimerkki 1.5284**

Ulostenäytteet 218:sta 1-30 päivän ikäisestä, ripuloivasta lypsävasikasta 65 lypsykarjasta seulottiin Cryptosporidiumin ja samanaikaisten rotavirus-, koronavirus-, F5 Escherichia coli- ja Salmonella spp. infektioiden varalta. Vasikat ryhmiteltiin iän mukaan seuraavasti: 1±7, 8±14, 15±21 ja 22±30 päivää. Kryptosporidium-infektio todettiin 43,8 prosentissa, 71,9 prosentissa, 63,2 prosentissa ja 6,9 prosentissa vasikoista kyseisissä ikäryhmissä. Merkittäviä eroja Cryptosporidiumin havaitsemisprosentissa havaittiin ikäryhmän 22±30 päivää ja kaikkien muiden ikäryhmien välillä sekä ikäryhmän 1±7 päivää ja ikäryhmien 8±14 päivää ja 15±21 päivää välillä. Cryptosporidium oli ainoa enteropatogeeni, joka havaittiin 60:ssä 114:stä (52,6 %) ripulivasikasta. Samanaikaisia infektioita muiden enteropatogeenien kanssa todettiin 64,3 prosentilla, 46,3 prosentilla, 39,5 prosentilla ja 0 prosentilla Cryptosporidium-tartunnan saaneista vasikoista ikäryhmissä 1±7, 8±14, 15±21 ja 22±30 päivää. Sekainfektioiden havaitsemisasteessa havaittiin iästä johtuva merkittävä lasku (p < 0,05). Muiden enteropatogeenien havaitsemisprosentit vasikoilla, joilla oli Cryptosporidium-infektio, olivat 87 % rotaviruksen, 11,1 % koronaviruksen, 27,8 % F5 E. coli -bakteerin ja 1,8 % salmonellan osalta. #

**Tulos**

Cryptosporidium ja muiden tärkeimpien enterofatogeenien samanaikaiset infektiot 1-30 päivän ikäisillä ripuloivilla lypsävasikoilla Keski-Espanjassa.

**Esimerkki 1.5285**

Peking on kärsinyt vakavasti SARSista, ja sen aiheuttajaksi on varmistunut SARSiin liittyvä koronavirus. Kliiniset ja kokeelliset todisteet viittaavat kuitenkin samanaikaisen tartunnan mahdollisuuteen. Tässä raportissa SARS-potilaiden, mukaan lukien ensimmäinen Pekingissä todettu tapaus ja hänen äitinsä, kurkunäytteistä eristettiin reovirus. Tunnistaminen elektronimikroskoopilla paljasti reovirukselle ominaiset piirteet. Muista SARS-tapauksista otetuista 38 näytteestä 24:ssä todettiin serologisia vasteita reovirukselle. Reovirukselle suunnitellut alukkeet ovat monistaneet useita DNA-fragmentteja, joista yksi sekvensoitiin (S2-geenifragmentti), mikä osoittaa sen olevan ainutlaatuinen reovirus (ortoreovirus). Alustava eläinkoe osoitti, että reoviruksen inokulointi hiiriin aiheutti kuoleman epätyypilliseen keuhkokuumeeseen. Reoviruksen yhteyttä SARS-epidemian puhkeamiseen on kuitenkin vielä tutkittava tarkemmin.

**Tulos**

SARS-potilaista eristetty reovirus.

**Esimerkki 1.5286**

Tavoitteet: Shigella sonnei on vakava kansanterveysongelma. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli luonnehtia mikrobilääkeresistenssimalleja, molekyylisiä alatyyppejä sekä integronityyppejä ja resistenssigeenikasetteja Jiangsun maakunnasta, Kiinasta peräisin olevassa S. sonnei -bakteerissa. Menetelmät: Kaikkiaan 340 S. sonnei -bakteeria kerättiin vuosina 2002-2011 eri puolilta Jiangsun maakuntaa. Mikrobilääkeherkkyystestaus, pulssikenttägeelielektroforeesi (PFGE), integronien PCR-monistaminen, restriktiofragmenttipituuspolymorfismi (RFLP) ja kasettialueiden DNA-sekvensointi suoritettiin. Tulokset: Resistenssiluvut ampisilliinille (67,7 %), nalidiksiinihapolle (75,2 %), tetrasykliinille (73,7 %) ja trimetopriimille/sulfametoksatsolille (68,7 %) olivat edelleen korkeat. Keski- ja Etelä-Jiangsun kannoilla oli korkeampi resistenssi- ja moniresistenssiluku kuin pohjoisessa. PFGE-analyysi osoitti, että laajamittaista kloonista siirtymistä eri kaupunkien välillä tapahtui useita kertoja 10 vuoden aikana. Kaikista kannoista 55,9 %:lla (190/340) oli luokan 1 integroni, 80,3 %:lla (273/340) luokan 2 integroni ja 49,4 %:lla (168/340) epätyypillinen luokan 1 integroni. Resistenssiluvut yhdeksälle mikrobilääkkeelle luokan 1 integronipositiivisessa ryhmässä olivat merkittävästi korkeammat kuin negatiivisessa ryhmässä (P < 0,05). Luokan 1 integronissa havaittiin seitsemän eri geenikasettia. Yleisin tyyppi oli aacA4-cmlA1 (114/286). Luokan 2 integronit kantoivat geenikasettiryhmää dfrA1-sat1-aadA1, ja epätyypillisessä luokan 1 integronissa oli bla OXA-30 -aadA1. Päätelmät: Jiangsussa kiertävän S. sonnei -bakteerin lisääntyvä mikrobilääkeresistenssi ja merkittävä klonaalinen siirtyminen liittyivät läheisesti integronien ja geenikasettien suureen esiintyvyyteen. S. sonnei -bakteerin mikrobilääkeresistenssin pitkäaikainen, alueiden välinen seuranta on kiireellisesti tarpeen.

**Tulos**

Kiinan Jiangsun maakunnassa kiertävien Shigella sonnei -isolaattien mikrobilääkeherkkyysmallien 10-vuotinen seuranta.

**Esimerkki 1.5287**

Akuutit B-lymfoblastileukemian esiasteet (pre-B ALL) ilmentävät solupinnallaan poikkeavasti tiettyä glykaanirakennetta, 9-O-asetyloitua sialiinihappoa (9-O-Ac-Sia), mutta tätä modifikaatiota kantavia glykoproteiineja ei ole tunnistettu. Käyttämällä kolmea erilaista lektiiniä, jotka tunnistavat spesifisesti tämän rakenteen, osoitamme, että syövässä mukana oleva proteiini nukleoliini (NCL) sisältää 9-O-Ac-Sia:ta. Yllättäen vasta-aineet glykolipidiä 9-O-Ac-Sia GD3 vastaan havaitsivat myös 9-O-Ac-Sia NCL:n. NCL on pre-B ALL-solujen pinnalla sialoglykoproteiinina, joka on osittain 9-O-asetyloitunut, ja päinvastoin, näissä soluissa on myös muita 9-O-Ac-Sia-pitoisia rakenteita kuin NCL. Mielenkiintoista on, että NCL:n ja 9-O-Ac-Sia-signaalin yhteislokalisaatio oli vähäisempää normaaleissa pre-B-soluissa. Tutkimme myös NCL:n säätelyä solun pinnalla ja havaitsimme, että sialidaasikäsittely lisäsi solupinnan NCL:n suhteen positiivisten solujen prosenttiosuutta, mikä viittaa siihen, että NCL:n sialylaatio edistää internalisaatiota. Pre-B ALL-solujen käsittely kemoterapialääkkeellä vinkristiinillä lisäsi myös niiden solujen prosenttiosuutta, joissa oli NCL:n pintaa, ja korreloi lisääntyneen 9-O-Ac-Sia-ekspression kanssa. Kaikki testatut leukemiasolut, mukaan lukien primaarinäytteet, ekspressoivat NCL:ää, mikä viittaa siihen mahdollisena terapeuttisena kohteena. Vahvistimme tämän osoittamalla, että solujen proliferaatio estyy joissakin B-alkuisissa ALL-taudeissa altistamalla NCL:lle spesifiselle aptameerille AS1411. Akuutti B-solujen esiasteinen imukudosleukemia (pre-B ALL) on lapsuusiän yleisin pahanlaatuinen sairaus 1 . Solun pintarakenteita, jotka tunnistavat valikoivasti leukemiasoluja, voitaisiin käyttää diagnostiikassa tai ehkä jopa hoidossa, ja siksi aiemmat tutkimukset, joissa on raportoitu hyvin spesifisen, 9-O-asetylaatiolla muunnetusta sialiinihaposta koostuvan glykaanirakenteen lisääntyneestä ilmentymisestä B-alkuisen ALL:n esiasteella olevilla soluilla, ovat tässä yhteydessä erittäin kiinnostavia 2,3 . Sialiinihapot (Sias) kuuluvat 9-hiilihiilisten karboksyloitujen monosakkaridien perheeseen, joita esiintyy useimmiten glykokonjugaattien, kuten glykoproteiinien ja glykolipidien, päätejäännöksinä. Siat ilmentyvät usein voimakkaasti syövässä 4,5 , ja lisäksi muutokset sialylaatiossa edistävät syövän etenemistä 6 . Sialiinihapot voivat saada lisämodifikaatioita, joista O-asetylaatio on yleisin, ja se tapahtuu ensisijaisesti hiilen C9 hydroksyyliryhmässä, jolloin saadaan 9-O-Ac-Sia 7 . O-asetylaatiolla edelleen muunnetut sialiinihapot ilmentyvät kudos- ja solukohtaisesti normaalien solujen glykoproteiineissa tai glykolipideissä, ja nämä muunnetut Siat voivat toimia valikoivina reseptoreina joidenkin virusten pääsyssä sisään 8 . Sialiinihappoja sisältävien glykokonjugaattien ja O-asetyloidun johdannaisten epänormaalin ilmentymisen on kuitenkin havaittu korreloivan myös kasvainten synnyn kanssa. Esimerkiksi gangliosidi GD2 on neuroblastooman kasvainspesifinen merkkiaine, ja sitä vastaan suunnatut vasta-aineet ovat nykyisin osa tämän lasten pahanlaatuisen sairauden ylläpitohoitoa 9 . Mielenkiintoista on, että GD2:n 9-O-asetyloitu muoto voi olla GD2:ta spesifisempi hoidon kohde 10 . Gangliosidi GD3 ja sen 9-O-asetyloitu muoto (9-O-Ac-GD3, jota kutsutaan myös CD60b:ksi) ovat glioblastoomissa 11 ja melanoomissa 12 ilmentyviä sialyloidattuja glykolipidejä. GD3:ssa (Sia-α2,8-Sia-α2,3-Gal-β1,4-Glc-β1,1′-Cer) terminaalinen Sia on α2,8-sidoksissa ja O-asetylaatio tapahtuu vain terminaaliseen Sia-jäännökseen. Julkaistu: xx xx xxxx AVOIN www.nature.com/scientificreports/

**Tulos**

Pre-B-akuutti lymfoblastileukemia ilmentää solupinnan nukleoliinia 9-O-asetyloituna sialoglykoproteiinina OPEN

**Esimerkki 1.5288**

Yksittäiset solususpensiot, jotka saatiin 7. päivän ihmisen alkionrungoista (d7EB), injektoitiin i.v. 1 tunti peräsuolen ligatoinnin ja punktion jälkeen ja vähensivät merkittävästi keuhkotulehdusta ja turvotusta sekä kasvainnaekroositekijä-␣ ja interferoni-␥ -tuotantoa keuhkoissa kontrolliryhmään verrattuna, kun taas interleukiini-10 -tuotanto pysyi koholla. d7EB-solusiirto vähensi kuolleisuutta 50 prosenttiin kontrolliryhmän 90 prosentista. Suojaus johtui d7EB-solujen vuorovaikutuksesta keuhkoissa asuvien CD11b؉-solujen kanssa, ja se korreloi d7EB-solujen kykyyn vähentää sitä myös vähentää CD11؉-solujen proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa ja d7EB-solujen endoteelin NO-syntaasista peräisin olevaa NO:ta, mikä johti indusoituvan makrofaagityyppisen NO-syntaasin aktivoitumisen estämiseen CD11b؉-soluissa. Suojaavat progenitorisolut olivat positiivisia endoteelin ja hematopoieettisen linjan merkkiaineelle angiotensiinikonvertaasientsyymille (ACE). Ainoastaan ACE؉-fraktio muokkasi CD11b؉-solujen proinflammatorista profiilia ja vähensi kuolleisuutta septisissä hiirissä. Toisin kuin ei-suojaava ACE-solufraktio, ACE؉-solufraktio tuotti myös NO:ta. Nämä havainnot viittaavat siihen, että ihmisen alkion kantasoluista peräisin olevien esiasteen solujen ACE؉-alaryhmällä on hyvin erikoistunut tulehdusta ehkäisevä toiminta, joka parantaa sepsiksen aiheuttamaa keuhkotulehdusta ja vähentää kuolleisuutta.

**Tulos**

Ihmisen alkion kantasoluista peräisin olevien progenitorisolujen tietyn populaation vuorovaikutus CD11bϩ-solujen kanssa parantaa sepsiksen aiheuttamaa keuhkojen tulehdusvauriota.

**Esimerkki 1.5289**

Diabetes mellitus on kasvava ongelma kaikkialla maailmassa. Sekä kliiniset tutkimukset että tyypin I ja tyypin II diabeteksen eläinmallit ovat osoittaneet, että angiotensiini II:n (Ang-II) signaalireittien hyperaktiivisuus vaikuttaa diabeteksen ja diabeettisten komplikaatioiden kehittymiseen. Kliinisesti merkityksellistä on, että reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaaminen ehkäisee diabeteksen puhkeamista ja vähentää diabeteksen komplikaatioiden riskiä. Angiotensiinikonvertaasientsyymi (ACE) 2 on äskettäin löydetty monokarboksypeptidaasi ja ensimmäinen ACE:n homologi. Sen ajatellaan estävän Ang-II-signaalikaskadeja pääasiassa pilkkomalla Ang-II:tä Ang-(1-7)-entsyymiksi, jonka vaikutukset ovat Ang-II:n vastaisia ja Mas-reseptorin välittämiä. Entsyymiä esiintyy munuaisissa, maksassa, rasvakudoksessa ja haimassa. Sen ilmentyminen on kohonnut endokriinisessä haimassa diabeteksen yhteydessä ja diabeettisen nefropatian alkuvaiheessa. ACE2:n oletetaan toimivan kompensoivasti sekä diabeteksessa että diabeettisessa nefropatiassa. Olemme hiljattain osoittaneet Mas-reseptorin esiintymisen hiiren haimassa ja havainneet Mas-reseptorin immunoreaktiivisuuden vähenemistä sekä korkeampia paastoverensokeriarvoja ACE2:n tyrmäävissä hiirissä, mikä viittaa siihen, että nämä hiiret voivat olla uusi malli ACE2:n roolin tutkimiseksi diabeteksessa. Tässä katsauksessa tarkastelemme reniini-angiotensiinijärjestelmän roolia diabeteksen fysiopatologiassa ja hoidossa ja tuomme esiin ACE2/Ang-(1 -7)/Mas-reseptoriakselin mahdollisia hyötyjä keskittyen ACE2:ta koskeviin uusimpiin tietoihin.

**Tulos**

ACE2:n makeampi puoli: fysiologiset todisteet sen roolista diabeteksessa

**Esimerkki 1.5290**

Ennenaikainen synnytys on merkittävä synnytysongelma. Hedelmöityshetken ja ennenaikaisen synnytyksen välisen yhteyden tutkiminen voi antaa suuntaa riskitekijöiden etsimiselle. Teimme takautuvan kohorttitutkimuksen 82 213 yksisikiöisestä elävänä syntyneestä lapsesta (20-45 raskausviikkoa), jotka syntyivät 61 630 naiselle Magee-Womens Hospitalissa, Pittsburghissa, PA:ssa, vuosina 1995-2005. Hedelmöityminen arvioitiin parhaan synnytyslääketieteellisen arvion perusteella määritetyn raskausajan perusteella. Fourier-sarja-analyysia käytettiin kausivaihteluiden mallintamiseen. Spontaani ennenaikainen syntymä <37 viikolla oli yhteydessä hedelmöitysaikaan (P < 0,05). Eniten ennenaikaisia synnytyksiä esiintyi talvella ja keväällä (huippu 23. helmikuuta 6,9 %), ja keskivertokeskiarvo oli loppukesän ja alkusyksyn aikana (25. elokuuta 6,2 %). Spontaanin ennenaikaisen synnytyksen < 32 viikkoa oli samanlainen (P < 0,05), huippu maaliskuun 13. päivänä (1,7 %) ja pohjalukema syyskuun 12. päivänä (1,4 %). Tulokset olivat samanlaiset, kun ilmoitetut ennenaikaiset synnytykset otettiin mukaan. Nämä kausittaiset muutokset voivat lisätä käsitystämme kausittaisen jaksollisuuden omaavien altisteiden merkityksestä ennenaikaisen synnytyksen patofysiologiassa.

**Tulos**

Ennenaikaisen synnytyksen esiintyvyys ja hedelmöitysaika

**Esimerkki 1.5291**

Olemme aiemmin raportoineet Talaromyces cellulolyticus -bakteerista peräisin olevan hiilihydraattiesteraasiperheeseen 3 kuuluvan asetyyliesteraasin (TcAE206) kiderakenteen. Tässä tutkimuksessa ratkaisimme kiderakenteen TcAE206:n S10A-mutantille, joka on kompleksissa asetaatti-ionin kanssa. Asetaatti-ionia vakautti kolme vetysidosta oksyanionin aukossa vesimolekyylin sijasta, kuten villityyppisen TcAE206:n rakenteessa. Lisäksi katalyyttisen triadin jäännös His182 siirtyi 0,8 Å kohti asetaatti-ionia, kun substraatti saapui aktiiviseen kohtaan, mikä viittaa siihen, että tämä liike on välttämätön katalyyttisen reaktion loppuun saattamiseksi.

**Tulos**

Asetaatti-ionin kanssa kompleksoituneen asetyyliesteraasin kiderakenne antaa tietoa katalyyttisestä mekanismista.

**Esimerkki 1.5292**

KUVIO 3 CSFV-infektoituneen pDC:n tuottamien sytokiinien vaikutus NK- ja ␥␦ T-solujen MHC-luokan II ekspressioon. (A) pDC:t tai mDC:t altistettiin CSFV:n C-kannalle, Brescia-kannalle tai viruksen infektoimalle mock-ryolysaatin supernatantille, ja 24 tunnin viljelyn jälkeen TNF-␣- ja tyypin I IFN-pitoisuudet supernatantissa analysoitiin vastaavasti sian sytokiinimultipleksi-ELISA:lla ja Mx/CAT-reportterigeenimäärityksellä. (B) Rikastettuja NK- ja ␥␦␦ T-soluja viljeltiin tämän jälkeen cRPMI-väliaineessa yksinään tai sian rekombinantti-IFN-␣:n ja/tai TNF-␣:n läsnäollessa pitoisuuksina, jotka olivat verrattavissa infektoituneissa pDC-kokokulttuureissa havaittuihin pitoisuuksiin, ja MHC-II:n ilmentyminen arvioitiin virtaussytometrialla 24 h kuluttua. Kuvassa on esitetty keskimääräiset Ϯ SEM-tiedot kolmesta riippumattomasta kokeesta, joissa oli käytetty eri eläimiä. Kunkin ryhmän arvoja verrattiin vastaavaan stimuloimattomaan kontrolliin (koestimulaatio paneelissa A ja ei sytokiinikäsittelyä paneelissa B) käyttäen yksisuuntaista ANOVA-analyysiä, jota seurasi Dunnettin moninkertainen vertailutesti: \*\*\*, P Ͻ 0,001; \*\*, P Ͻ 0,01; \*, P Ͻ 0,05. Franzoni ym. 1416 cvi.asm.org Clinical and Vaccine Immunology (Kliininen ja rokoteimmunologia).

**Tulos**

Klassisen sikaruttoviruksen aiheuttama luonnollisten tappaja- ja ␥␦ T-solujen osittainen aktivointi liittyy plasmasytoidisista dendriittisoluista peräisin olevaan tyypin I interferoniin.

**Esimerkki 1.5293**

Virustartunnat ovat tavallisia ja usein vaarattomia. Kuitenkin primaarista immuunipuutosta sairastavien potilaiden keskuudessa virusinfektiot voivat olla piirre, joka johtaa diagnostiseen arviointiin, tai ne voivat aiheuttaa potilaalle merkittävimmän sairastuvuuden. Tässä katsauksessa keskitytään PIDD:n viruskomplikaatioihin. Siinä keskitytään hengitystieviruksiin, jotka ovat yleisin virusinfektiotyyppi väestössä. Lapset ja aikuiset, joilla hengitystievirusinfektioiden esiintymistiheys tai vakavuus on lisääntynyt, ohjataan usein immunologiseen arviointiin. Klassinen opetus on tutkia humoraalista toimintaa ihmisillä, joilla on toistuvia sinopulmonaalisia infektioita, mutta tämä tulkitaan usein tarkoittamaan toistuvia bakteeri-infektioita. Toistuvat tai hyvin vaikeat virusinfektiot voivat myös olla merkki primaarisesta immuunipuutoksesta. Tässä katsauksessa käsitellään myös pysyviä ihon virusinfektioita, systeemisiä infektioita, keskushermostoinfektioita ja ruoansulatuskanavan infektioita. Kussakin tapauksessa erityiset virusinfektiot voivat johtaa kyseiselle virustyypille spesifiseen diagnostiseen arviointiin. Tässä katsauksessa käsitellään myös näiden infektioiden hoitoa, josta voi tulla ongelmallista PIDD-potilailla.

**Tulos**

Toistuvat ja jatkuvat virusinfektiot primaarisissa immuunipuutoksissa

**Esimerkki 1.5294**

Kiinalainen lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) isolaatti, jonka nimitys on HH06, eristettiin munuaiskudoksesta kanaparvesta, jossa oli puhjennut nefriitti. IBV-isolaatti HH06:n in vivo -patogeenisuus määritettiin in vivo inokuloimalla spesifisistä patogeeneistä vapaita (SPF) kanoja. HH06-tartunnan saaneiden kanojen kliiniset oireet ja niihin liittyvät karkeat vauriot olivat samanlaisia kuin kentällä tartunnan saaneiden kanojen oireet. SPF-alkionmuniin inokuloitiin virussuspensiota sarjapassitusta varten, ja niiden genominen RNA uutettiin. RT-PCR-tekniikkaa käytettiin IBV:n kalvoproteiinia koodaavan M-geenisekvenssin monistamiseen. Rekombinanttiplasmidi nimeltä T-vektori-M rakennettiin lisäämällä M-geeni TA-kloonausvektoriin pMD 18-T. Sekvensoitua M-geeniä ja sen johdettuja aminohapposekvenssejä (aa) verrattiin referenssikantojen julkaistuihin sekvensseihin. M-geeni on 687 bp:n pituinen ja koodaa 228 aminohappoa sisältävää M-proteiinia, jonka ennustettu molekyylipaino on 25,4 kDa. M-geenin ja M-proteiinin sekvensseissä on 83,9-97,9 % ja 83,6-96,5 % homologista identiteettiä verrattuna 29:ään eri alueilta tai maista peräisin olevaan IBV-vertailukantaan, mikä osoitti, että kantojen välillä on edelleen huomattavia eroja. Lisäksi luotiin näihin M-DNA-sekvensseihin perustuva fylogeneettinen puu, ja puun topologia viittaa siihen, että joillakin kiinalaisilla IBV-kannoilla voi olla yhteinen esi-isä; HH06 on kuitenkin uusi paikallinen IBV-isolaatti, joka on vastuussa kentällä puhjenneesta nefriitistä.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen kiinalaisen kannan HH06 karakterisointi ja kalvogeeneihin perustuva fylogeneettinen analyysi.

**Esimerkki 1.5295**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirustartunta (MERS-CoV) voi olla oireeton tai aiheuttaa lievän influenssan kaltaisen sairauden. Siksi MERS-CoV-infektioiden esiintyvyys väestössä saattaa olla aliarvioitu, mikä edellyttää aktiivista seurantaa oireettomien tapausten epidemiologisen merkityksen määrittämiseksi. Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida eri serologisten määritysten suorituskykyä ja arvioida MERS-CoV-vasta-aineiden seroprevalenssia korkean ja matalan riskin ryhmissä Qatarissa. Tutkimuksessa seulottiin yhteensä 4858 näytettä, mukaan lukien 4719 näytettä, jotka kerättiin terveiltä verenluovuttajilta (BD) viiden vuoden aikana (2012-2016), 135 näytettä lähtötilanteen tapauskontakteilta (CC), jotka kerättiin henkilöiltä, jotka olivat läheisessä kontaktissa kolmen positiivisen PCR-testillä vahvistetun potilaan (CP) kanssa, ja neljä näytettä MERS-CoV:n CP:ltä. Alustava seulonta anti-MERS-CoV IgG:n avulla (IgG rS1-ELISA-pakkaus) paljasti kymmenen reaktiivista näytettä BD:ltä (10/4719, 0,21 %), yhden CC:ltä (1/135, 0,74 %) ja kolme CP:ltä (3/4, 75 %). Näytteet CP:stä mutta eivät BD:stä olivat reaktiivisia myös koko viruksen anti-MERS-CoV IgG (n = 3/4) ja IgM (n = 1/4) epäsuorissa immunofluoresenssitesteissä (IIFT) ja pseudopartikkelien neutralointitestissä (ppNT). CC:stä saatu reaktiivinen näyte vahvistettiin myös ppNT:llä. Yllättäen yksi kolmestatoista (7,7 %) satunnaisesti valitusta IgG rS1-ELISA-negatiivisesta BD-näytteestä, joka oli peräisin alkuseulonnasta, reagoi IgM-IIFT-testillä (mutta ei IgG-IIFT-testillä) ja varmistettiin myöhemmin ppNT:llä. Kaikissa IgG rS1-ELISA-reaktiivisissa BD-näytteissä oli huomattavaa reaktiivisuutta neljälle kiertävälle ihmisen koronavirukselle (HKU1, OC43, 229E ja NL63). Ristireaktiivisuutta SARS:n kanssa raportoitiin ainoastaan CP:stä peräisin olevista näytteistä IgG- ja IgM-IIFT:n avulla. Yhteenvetona voimme todeta, että MERS-vasta-aineiden esiintyvyys väestössä on alhainen, mikä vastaa kaikkien raportoitujen tapausten vähäistä määrää tutkimuksemme (2017) aikaan Qatarissa (n = 21). Väärät positiiviset tulokset ja havaittu ristireaktiivisuus MERS-CoV:n ja muiden kiertävien ihmisen koronavirusten välillä edellyttävät käytettävissä olevien serologisten määritysten tarkempaa arviointia.

**Tulos**

Vertaileva serologinen tutkimus MERS-koronaviruksen vasta-aineiden esiintyvyydestä korkean ja matalan riskin ryhmissä Qatarissa.

**Esimerkki 1.5296**

Enterotrooppisen hiiren hepatiittiviruksen (MHV) Y-kannan (MHV) äidistä peräisin oleva vasta-aine siirrettiin pentuihin sekä kohdunsisäisesti (IgG) että laktogeenisesti (IgA ja IgG). Immuuneja emoja imevien pentujen vatsan herassa oleva vasta-ainepitoisuus laski havaitsemattomaksi vieroitusikään mennessä (21 päivää synnytyksen jälkeen). MHV-spesifistä IgG:tä löytyi passiivisesti immuuniutuneiden pentujen seerumista aina 10 viikon ikään asti. Immuuni emät siirsivät samansuuruiset vasta-ainepitoisuudet kolmeen peräkkäiseen pentueeseen ilman merkkejä vähenemisestä. Immunoblotit osoittivat, että heran ja seerumin IgA ja IgG suuntautuivat nukleoproteiini N:ää ja glykoproteiini S:ää vastaan. MHV-spesifistä IgM:ää ei havaittu yhdessäkään näytteessä.

**Tulos**

Äidistä peräisin oleva passiivinen immuniteetti hiiren enterotrooppista hepatiittivirusta vastaan.

**Esimerkki 1.5297**

Uudenlainen koronavirus, COVID-19, on aiheuttanut tieteellisen tutkimuksen virran, jonka tarkoituksena on ymmärtää virusta, sen leviämistä sekä parhaita käytäntöjä ennaltaehkäisyssä ja hoidossa. Jotta tämä kansainvälinen tutkimustoiminta olisi mahdollisimman nopeaa ja tehokasta, sen on nojauduttava avoimen tieteen periaatteeseen. Kun tutkijat jakavat tietoja, koodia ja ohjelmistoja ja tekevät työstään yleensä mahdollisimman avointa, muut tutkijat voivat tarkistaa ja laajentaa työtään. Lisäksi se antaa virkamiehille mahdollisuuden tehdä tietoon perustuvia päätöksiä. Tässä tutkimuksessa analysoimme 535 COVID-19:ään liittyvää preprint-artikkelia kahdeksan avoimuuskriteerin osalta ja kirjasimme tutkimuksen sijainnin ja rahoitustiedot. Havaitsimme, että yksittäiset tutkijat ovat asettuneet jonoon auttamaan tämän kriisin aikana ja ratkaisseet nopeasti tärkeitä kansanterveydellisiä kysymyksiä usein ilman ulkopuolisten organisaatioiden rahoitusta tai tukea. Useimmat kirjoittajat voisivat kuitenkin parantaa tietojen jakamista ja tieteellistä raportointia koskevia käytäntöjään. Tutkijoiden sitoutumisen tärkeän tutkimuksen tekemiseen ja heidän raportointikäytäntöjensä välinen ristiriita paljastaa tutkimusyhteisön raportointitapojen taustalla olevat heikkoudet, mutta ei välttämättä heidän tieteensä heikkoutta.

**Tulos**

Toistettavuus ja raportointikäytännöt COVID-19-julkaisua edeltävissä käsikirjoituksissa

**Esimerkki 1.5298**

Kasveissa ja meriympäristössä 19 esiintyvien bioaktiivisten biaryyliä sisältävien luonnontuotteiden innoittamana arvioitiin atsaBINOL-kiraalisten ligandien 20 perheeseen kuuluvien synteettisten yhdisteiden sarjan antiviraalista aktiivisuutta HIV-1:tä vastaan. Testaamalla 39 ainutlaatuista atsaBINOL-yhdistettä yhden kierroksen 21 infektiivisyysmäärityksessä tunnistettiin kolme lupaavaa antiviraalista yhdistettä, 22 mukaan lukien 7-isopropoksi-8-(nafti-1-yyli)kinoliini (atsaBINOL B#24), jolla oli matala 23 mikromolaarinen aktiivisuus. Aktiivisia yhdisteitä ja useita läheisiä rakenteellisia analogeja testattiin edelleen 24 kolmea eri HIV-1-kuoren pseudotyyppistä virusta vastaan sekä täydellisessä viruksen 25 replikaatiojärjestelmässä (EASY-HIT). Toimintatapatutkimukset, joissa käytettiin lisäysaikamääritystä, osoittivat 26 että atsaBINOL B#24 vaikuttaa viruksen sisäänpääsyn jälkeen mutta ennen viruksen kokoamista ja nuppuuntumista. HIV-1:n käänteisen 27 transkriptaasin (RT) määrityksiä, joissa polymeraasi- ja RNaasi H -aktiivisuus testataan erikseen, käytettiin 28 osoittamaan, että B#24 estää RNaasi H -aktiivisuutta todennäköisesti allosterisesti. Sitoutumisanalyysi, jossa käytettiin biokerrosinterferometriaa (BLI), osoitti, että B#24 on vuorovaikutuksessa HIV-1 RT:n kanssa 30 erittäin spesifisellä tavalla. Nämä tulokset osoittavat, että atsaBINOL B#24 on mahdollisesti käyttökelpoinen, uusi 31

**Tulos**

AzaBINOL-luokan molekyylien biologinen arviointi viruslääkkeinä: 7-isopropoksi-8-(naft-1-yyli)kinoliinin spesifinen HIV-1 RNaasi H-aktiivisuuden esto 2 3 4 5

**Esimerkki 1.5299**

Tapaus-verrokkitutkimus tehtiin Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektion (MERS-CoV) kliinisten ennustetekijöiden tunnistamiseksi potilailla, joilla oli akuutti kuumeinen sairaus nosokomiaalisen taudinpurkauksen aikana. MERS-CoV:tä sairastavilla potilailla oli todennäköisemmin monosytoosi, jossa valkosolujen (WBC) määrä oli normaali ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) taso alhaisempi. Yksinkertaiset laboratoriotiedot, kuten täydellinen verenkuva (CBC) ja erotuslaskenta, voivat olla hyödyllinen merkkiaine MERS:n ennustamisessa ja triage-analyysissä akuuttien kuumeisten potilaiden ensiesittelyssä taudinpurkauksen yhteydessä.

**Tulos**

Veren solujen erotuslaskenta ja CRP-taso Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektion ennustajina akuuteilla kuumeisilla potilailla nosokomiaalisen taudinpurkauksen aikana.

**Esimerkki 1.5300**

Hoito ensimmäisen sukupolven antihistamiineilla vähentää aivastelua, nuhaa, nenän liman painoa ja joissakin tapauksissa yskää kokeellista tai luonnollista flunssaa sairastavilla henkilöillä; hoito toisen sukupolven antihistamiineilla ei kuitenkaan ole tehonnut näihin vaivoihin luonnollista flunssaa sairastavilla henkilöillä tehdyissä tutkimuksissa. Tässä artikkelissa raportoidaan toisen sukupolven antihistamiinilla, loratadiinilla, tehdystä kliinisestä tutkimuksesta saadut negatiiviset tulokset aikuisilla rinovirushaastemallissa. Tämä havainto haastemallin erittäin kontrolloidussa ympäristössä vahvistaa aiemmat negatiiviset tutkimukset toisen sukupolven antihistamiineilla luonnollisissa nuhakuumeissa. Ensimmäisen sukupolven antihistamiinit estävät sekä histamiini- että muskariinireseptoreita ja läpäisevät veri-aivoesteen. Toisen sukupolven antihistamiinit estävät pääasiassa histamiinireseptoreita eivätkä läpäise veri-aivoestettä. Ensimmäisen sukupolven antihistamiinien tehokkuus aivastuksen estämisessä vilustumisessa saattaa johtua ensisijaisesti aivokuoren histamiini- ja muskariinireseptorien neurofarmakologisesta manipuloinnista. Flunssan yksittäiset oireet johtuvat monista ja jokseenkin spesifisistä tulehdusreiteistä [1]. Aivastelun on yleisesti ajateltu johtuvan histamiinin vapautumisesta nenän syöttösoluista ja basofiileistä, jotka aktivoituvat flunssavirusinfektion seurauksena. Tätä uskomusta tukee havainto, että histamiinin intranasaalinen altistaminen normaaleille vapaaehtoisille aiheutti aivastelua, kun taas intranasaalinen altistuminen muille lääkkeille ja lääkkeille, jotka eivät ole saaneet aikaan aivastelua, aiheutti aivastelua.

**Tulos**

Ensimmäisen ja toisen sukupolven antihistamiinien vaihteleva vaikutus vihjeinä niiden vaikutusmekanismiin aivastusrefleksiin flunssan yhteydessä.

**Esimerkki 1.5301**

Hiljattain puhjennut uusi koronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19:n aiheuttaja, on levinnyt nopeasti ympäri maailmaa. Ihmisen immuunipuutosvirus (HIV) on toinen tappava virus, joka aiheuttaa hankitun immuunipuutosoireyhtymän (AIDS). Näiden virusten nopea ja varhainen havaitseminen helpottaa varhaista toimintaa ja vähentää taudin leviämisriskiä. Tässä esittelemme All-In-One Dual CRISPR-Cas12a (nimeltään "AIOD-CRISPR") -määritysmenetelmän koronaviruksen SARS-CoV-2 ja HIV-viruksen yksinkertaista, nopeaa, ultrasensitiivistä, yhden potin ja visuaalista havaitsemista varten. AIOD-CRISPR-määrityksessämme otettiin käyttöön crRNA-pari kaksois-CRISPR-Cas12a-havaitsemisen aloittamiseksi ja havaitsemisherkkyyden parantamiseksi. AIOD-CRISPR-määritysjärjestelmää käytettiin onnistuneesti SARS-CoV-2:n ja HIV:n nukleiinihappojen (DNA ja RNA) havaitsemiseen muutaman kopion herkkyydellä. Sitä arvioitiin myös havaitsemalla ihmisen plasmanäytteistä uutettua HIV-1 RNA:ta, ja sen herkkyys oli verrattavissa reaaliaikaiseen RT-PCR-menetelmään. Menetelmällämme on siis suuri potentiaali seuraavan sukupolven molekyylidiagnostiikan kehittämisessä.

**Tulos**

All-in-One Dual CRISPR-Cas12a (AIOD-CRISPR) -määritys: SARS-CoV-2:n ja HIV-viruksen nopea, ultrasensitiivinen ja visuaalinen havaitseminen.

**Esimerkki 1.5302**

Paikallisesti käytettävien mikrobisidien kehittäminen ja käyttö tarjoaa mahdollisesti uuden strategian ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) leviämisen vähentämiseksi. Hiilihydraatteja sitovilla aineilla, jotka ovat spesifisiä HIV:n voimakkaasti glykosyloituneen kuoren pinnalla oleville runsaasti mannoosia sisältäville hiilihydraateille, on voimakas HIV:n vastainen aktiivisuus. Useita levälektiinejä, kuten syanoviriini-N:ää, mikroviriinia, microcystis viridis -lektiiniä, sytoviriinia, Oscillatoria agardhii -agglutiniinia ja griffitsiiniä pidetäänkin mahdollisina mikrobilääkekandidaatteina, joilla voidaan ehkäistä HIV:n seksuaalista tarttumista paikallisesti. Ne eivät ainoastaan estä solujen infektoitumista soluvapaan viruksen avulla, vaan ne voivat myös tehokkaasti estää viruksen siirtymisen viruksen infektoimista soluista infektoimattomiin CD4+ T-kohde-lymfosyytteihin ja DC-SIGN-ohjatun HIV-1:n sieppauksen ja siirtymisen CD4+ T-lymfosyytteihin. Tässä katsauksessa keskitytään näiden levälektiinien rakenteellisiin ominaisuuksiin ja hiilihydraattispesifisyyteen, niiden antiviraaliseen aktiivisuuteen HIV:tä ja useita muita kuorellisia viruksia vastaan, niiden turvallisuusprofiiliin ja virusten resistenssimalleihin.

**Tulos**

Levälektiinit mahdollisina HIV-mikrobilääkekandidaatteina

**Esimerkki 1.5303**

Tutkimuslaitos Fort Detrickissä, Frederickissä, Marylandissa, koordinoi ja helpottaa tartuntatautien prekliinistä tutkimusta, jotta voidaan kehittää lääketieteellisiä vastatoimia erittäin vaarallisia taudinaiheuttajia vastaan. Tämä laitos on ainutlaatuinen siinä mielessä, että se on maailman ainoa maksimaalisen eristyksen laboratorio, jossa perinteiset ja molekyylilääketieteelliset kuvantamislaitteet on sisällytetty laitoksen suunnitteluun. Tämä kyky tarjoaa tutkijoille ainutlaatuiset välineet tautien patogeneesin selvittämiseen, eläinkokeiden kyvyn arvioida ihmisperäisiä tauteja jäljitteleviä eläinmalleja ja testata mahdollisia vastatoimia. Tärkeää on, että kehittyneellä molekyylikuvantamisella voidaan tarjota vaihtoehtoisia päätepisteitä tappavuudelle. Näiden vaihtoehtoisten päätepisteiden avulla tutkijat voivat vähentää kokeissa käytettävien eläinten määrää ja arvioida vastatoimenpiteitä subletaalisissa malleissa. Kun IRF-Frederickissä on käytössä lääketieteellisiä kuvantamismenetelmiä, sairaaloissa käytössä olevien laboratorioiden mallin mukainen kliininen laboratorio ja korkeasti koulutettu eläinlääketieteellinen tiimi, IRF-Frederick soveltuu erinomaisesti edistämään uusien tartuntatautien ymmärtämistä ja helpottamaan aiemmin mahdottomina pidettyjen lääketieteellisten vastatoimenpiteiden ja kliinisten hoitomallien kehittämistä.

**Tulos**

NIAID:n integroitu tutkimuslaitos Frederickissä, Marylandissa: ainutlaatuinen kansainvälinen resurssi, joka helpottaa lääketieteellisten vastatoimien kehittämistä BSL-4-patogeeneja varten.

**Esimerkki 1.5304**

RNA-pseudoknootit ovat rakenneosia, jotka osallistuvat useisiin biologisiin prosesseihin. À1-ribosomaalisissa frameshifting-kohdissa on tunnistettu useita erilaisia pseudoknotteja, jotka eroavat toisistaan organisaationsa ja toiminnallisuutensa suhteen. Tarttuvassa keuhkoputkentulehdusviruksessa (IBV) esiintyvä pseudoknot on tyypillinen pseudoknot, jossa on 11-12 bp:n pitkä varsi 1 ja pitkä silmukka 2 (30-164 nt). On erotettavissa toinen ryhmä pseudoknootteja, joissa on vain 5-7 bp:n varret ja lyhyemmät silmukat. Yhden tällaisen pseudoknotin, hiiren maitorauhaskasvainviruksen (MMTV) NMR-rakenne on paljastanut, että se on rypistynyt varren 1 ja varren 2 yhtymäkohdassa ja että tämä rypistynyt konformaatio on välttämätön tehokkaan kehystensiirron kannalta. Tutkimme hiljattain, miten IBV-pohjaisten pseudoknoottien stem 1:n pituuden ja stabiilisuuden muokkaaminen vaikuttaa kehystensiirtoon, ja havaitsimme, että vähintään 11 bp:n stem 1:n pituinen stem 1 on välttämätön tehokkaaseen kehystensiirtoon. Tässä kuvaamme sekvenssimanipulaatiot, jotka ovat tarpeen 11 bp:n stem 1 -vaatimuksen ohittamiseksi ja lyhyen, ei-toimivan IBV:stä peräisin olevan pseudoknotin muuntamiseksi erittäin tehokkaaksi, kinked frameshifter-pseudoknotiksi. Pelkkä adeniinijäännöksen lisääminen stem 1:n ja stem 2:n yhtymäkohtaan (joka on olennainen piirre kinked pseudoknotissa) ei riittänyt luomaan toimivaa pseudoknotia. Tarvittiin lisämuutos: tehokas frameshifting palautui vain, kun silmukan 2 viimeinen nukleotidi vaihdettiin G:stä A:ksi. Vaatimus A:sta silmukan 2 lopussa on yhdenmukainen silmukan ja käärön välisen kontaktin kanssa, joka on samanlainen kuin muissa RNA:n tertiäärirakenteissa kuvatut. Ehdotetun vuorovaikutuksen molempien kumppaneiden, silmukan 2 päätteen adeniinijäännöksen ja kahden G ÁC-parin lähellä varren 1 yläosaa, mutaatioanalyysi osoitti, että vuorovaikutus oli välttämätön tehokkaan kehystensiirron kannalta. Erityinen vaatimus 3 H -loppuisen A-jäännöksen olemassaolosta hävisi, kun silmukkaa 2 kasvatettiin 8:sta 14 nt:iin, mikä viittaa siihen, että silmukka-kierukkakontakti voi olla välttämätön vain niissä pseudoknoteissa, joissa silmukka 2 on lyhyt.

**Tulos**

Todisteet RNA Pseudoknot Loop-Helix vuorovaikutuksesta, joka on välttämätön tehokkaalle À1 Ribosomal Frameshiftingille.

**Esimerkki 1.5305**

Kyky käyttää kaksijuosteista RNA:ta geenien ilmentymisen estämiseen sekvenssispesifisesti (RNA-interferenssi eli RNAi) mullistaa parhaillaan sekä tiedettä että lääketiedettä. Lukuisissa prekliinisissä tutkimuksissa arvioidaan RNAi:tä uutena terapeuttisena menetelmänä taistelussa autosomaalisia dominantteja sairauksia, syöpää ja virusinfektioita vastaan. Yhtenä huolenaiheena on, että RNAi-monoterapiat saattavat lopulta epäonnistua sellaisten virusten hallinnassa, jotka voivat välttyä mutaation ja/tai RNAi-suppression aiheuttamalta hiljentymiseltä. Niinpä kehitetään kehittyneitä strategioita, joilla pyritään torjumaan virusten resistenssi yhdistämällä RNAi-vaikuttajia toisiinsa tai muihin geeniekspression estäjiin. Useissa raporteissa on jo validoitu tämä uusi käsite "yhdistelmä-RNAi" (coRNAi) ja havainnollistettu sen monipuolisuutta kuvaamalla yhtä tai useampaa virus- tai solukohdetta vastaan suunnattujen RNAi-tekijöiden yhteisekspressiota. Muissa tutkimuksissa on dokumentoitu näiden laukaisijoiden onnistunut toimittaminen yhdessä muiden RNA- tai proteiinipohjaisten vaimentimien kanssa. Lisäksi on kehitetty vektoreita, joissa RNA-välitteinen geenin esto voidaan yhdistää perinteisiin geenin korvausstrategioihin. Yhdessä nämä pyrkimykset avaavat uusia jännittäviä terapeuttisia mahdollisuuksia, mutta ne voivat myös lisätä RNAi-teknologian luontaisia riskejä, kuten immuunivasteet, kohdentumattomuus ja endogeenisten reittien ylikyllästyminen. Tässä tarkastelemme kriittisesti kaikkia coRNAi-strategioita ja keskustelemme vaatimuksista, jotka liittyvät niiden siirtymiseen kliiniseen käyttöön.

**Tulos**

katsaus 878 Yhdistelmä-RNAi: Voittostrategia kilpajuoksussa kehittyviä kohteita vastaan?

**Esimerkki 1.5306**

Interferoni-indusoituvat transmembraaniproteiinit (IFITM:t) ovat perhe pieniä transmembraaniproteiineja, jotka kuuluvat interferonin (IFN) stimuloimien geenien (ISG) superperheeseen ja joita IFN:t indusoivat voimakkaasti. Tässä artikkelissa tutkittiin IFITM:ien ilmentymisprofiilia 32 elinkudoksessa. IFITM:n mRNA:n ilmentymisprofiili osoitti, että IFITM1, IFITM2 ja IFITM3 ilmentyivät jokaisessa kudoksessa, erityisesti spermatofoorissa, spermaduktiossa, kiveksessä ja lisäkiveksessä. IFITM1:n, IFITM2:n ja IFITM3:n ilmentyminen vaihteli korkeasta matalaan. IFITM3:a ja IFITM6:a lukuun ottamatta muut IFITM:t ilmentyivät voimakkaasti luuytimessä, ja niiden ilmentymistaso oli korkeampi sääriluussa kuin muissa pitkien luiden osissa. Maksassa IFITM1:n ja IFITM3:n suhteellinen ilmentyminen oli korkeampi kuin muiden jäsenten. IFITM5:n ilmentymistaso oli korkein luuytimessä ja sen jälkeen haimassa, ja se oli alhainen ihossa, sileässä lihaksessa ja rasvassa. Mielenkiintoista oli, että IFITM2:n ja IFITM7:n ilmentymisprofiili kudoksissa oli samanlainen kuin IFITM5:n. IFITM2:n, IFITM5:n ja IFITM10:n ilmentyminen oli suurempaa sileässä lihaksessa kuin luurankolihaksessa. IFITM2, IFITM5, IFITM7 ja IFITM10 ilmentyivät molemmat voimakkaasti ruokatorvessa ja henkitorvessa. Lisäksi IFITM6:n ilmentyminen silmissä oli korkeaa, samoin haimassa, sappirakossa ja luussa. Tässä tutkimuksessa analysoimme systemaattisesti IFITM:ien mRNA-ekspressioprofiilia 32 elinkudoksessa, mikä tarjoaa perustan IFITM:ien toiminnan tutkimiselle.

**Tulos**

Vaikeasti hoidettavien ja harvinaisten sairauksien tutkimus

**Esimerkki 1.5307**

Angiotensiinikonvertaasientsyymi 2 (ACE2) on proteiini, joka koostuu kahdesta alueesta: N-terminaali on ACE:n kanssa homologinen karboksypeptidaasi ja C-terminaali on kollektriinin kanssa homologinen ja vastaa neutraalin aminohappokuljettajan B(0)AT1 kuljettamisesta suolen epiteelisolujen plasmakalvolle. Karboksipeptidaasidomeeni ei ainoastaan metaboloida angiotensiini II:ta angiotensiini-(1-7:ksi), vaan myös muita peptidisubstraatteja, kuten apeliinia, kiniiniä ja morfiinia. Lisäksi kollektriinidomeeni säätelee joidenkin aminohappojen, erityisesti tryptofaanin, määrää veressä. Siksi ei ole yllättävää, että eläimillä, joilla on geneettisiä muutoksia ACE2:n ilmentymisessä, kehittyy monenlaisia fenotyyppejä, jotka vaihtelevat verenpainetaudista, aineenvaihdunta- ja käyttäytymishäiriöistä serotoniinisynteesin ja neurogeneesin häiriöihin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tällaisten eläinten fenotyypeistä ja keskitytään erityisesti keskushermostoon.

**Tulos**

ACE2 aivojen fysiologiassa ja patofysiologiassa: ACE ACE2: Näyttöä siirtogeenisistä eläinmalleista: Näyttöä siirtogeenisistä eläinmalleista

**Esimerkki 1.5308**

Astrovirukset ovat pieniä, koteloimattomia, positiivisessa mielessä toimivia, yksisäikeisiä RNA-viruksia, jotka tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 1975 ripulista kärsivillä lapsilla ja jotka on sittemmin kuvattu useissa eri eläimissä. Tähän mennessä astrovirusinfektiolle alttiiden eläinlajien luettelo on laajentunut 22 eläinlajiin tai -perheeseen, mukaan lukien kotieläimet, synantrooppiset ja luonnonvaraiset eläimet, lintu- ja nisäkäslajit maa- ja vesiympäristössä. Astrovirusinfektioita pidetään lasten yleisimpänä gastroenteriitin aiheuttajana, toiseksi yleisimpänä rotavirusinfektioiden jälkeen, mutta eläimillä niiden yhteyttä suolistosairauksiin ei ole hyvin dokumentoitu, lukuun ottamatta kalkkunan ja minkin astrovirusinfektioita. Geneettistä vaihtelua on kuvattu lähes kaikissa nisäkkäitä ja lintuja infektoivissa astroviruslajeissa, joita on tutkittu riittävästi; ihmisen astrovirusten antigeeninen vaihtelu on kuitenkin osoitettu, mutta sitä on tutkittu paljon vähemmän eläinvirusten osalta. Mielenkiintoista on, että astroviruksissa esiintyy yhä enemmän todisteita rekombinaatiotapahtumista, mikä osaltaan lisää tämän virusryhmän geneettistä vaihtelua. Tartunnan saaneiden lajien laaja kirjo, virusten ilmeinen geneettinen monimuotoisuus ja rekombinaatiotapahtumien esiintyminen viittaavat tai merkitsevät joko lajien väliseen siirtymiseen ja sitä seuraavaan viruksen sopeutumiseen uusiin isäntiin tai saman isännän samanaikaiseen tartuntaan eri astroviruksilla. Tämä voi myös edistää uusien, eläimiä infektoivien tai zoonoottisesti potentiaalisten astrovirusten syntymistä. Yli 30 vuotta on kulunut siitä, kun ne kuvattiin ensimmäisen kerran ihmisillä, ja vielä on monia jännittäviä tutkimussuuntia tutkittavana ja kiehtovia kysymyksiä, joihin ei ole vielä saatu vastauksia suhteellisen vähän tutkittua Astroviridae-heimoa koskien. Tässä teoksessa tarkastelemme astrovirusinfektioita ihmisissä ja eläimissä koskevaa nykyistä tietämystä ja keskitymme erityisesti tämän virusryhmän molekyylibiologiaan, lajien väliseen siirtymiseen ja zoonoottiseen potentiaaliin.

**Tulos**

Astrovirusinfektiot ihmisillä ja eläimillä - Molekyylibiologia, geneettinen monimuotoisuus ja lajien väliset tartunnat.

**Esimerkki 1.5309**

Suuren patogeenisen potentiaalin omaavien mikrobien aiheuttamat tartuntataudit ovat jatkuva ja vaihteleva uhka ihmisten ja eläinten terveydelle. Uusien tautien ilmaantuminen tai aiemmin hallinnassa olleiden tautien uudelleen ilmaantuminen vaikeuttaa nykyistä tilannetta. Tartuntatautitutkimus, joka on edistynyt merkittävästi tautimekanismien, kuten isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutuksen, ymmärtämisessä, keskittyy nyt yhä enemmän uusiin ennaltaehkäisy- ja hoitostrategioihin. Merkittävää edistystä on saavutettu suojaavien heterologisten proteiiniantigeenien levitysjärjestelmien kehittämisessä ja eläinlääketieteellisessä rokoteknologiassa. Tartuntatautitutkimuksen merkkipaalu on genomien kemiallinen synteesi, synteettiseksi biologiaksi kutsuttu merkittävä uusi tutkimusala, jonka tuloksena on tähän mennessä saatu aikaan polioviruksen ja faagin fX174 genomien kemiallinen synteesi ja niiden ilmentäminen tarttuvina viruksina. Molekyylitasolla on kiinnitetty entistä enemmän huomiota patogeenien evoluutioon ja genomin joustavuuden mekanismeihin, jotka selittävät useita tartunnanaiheuttajien patogeenisiä ominaisuuksia. Bakteeritoksiinit ovat lisäuhka ihmisten terveydelle, ja niiden puuttuminen isäntäsoluihin ja solutoimintoihin on saanut yhä enemmän huomiota.

**Tulos**

KOKOUSKERTOMUS Tartunnan uhka: Mikrobit, joilla on suuri patogeeninen potentiaali - havaitsemis-, torjunta- ja hävittämisstrategiat.

**Esimerkki 1.5310**

Viruksen pseudotyypitys on hyödyllinen ja turvallinen tekniikka uusien influenssaviruskantojen pääsyn tutkimiseen. Kuitenkin vain harvoissa tutkimuksissa on vertailtu erilaisia reassortanttiyhdistelmiä pseudopartikkelijärjestelmissä tai vertailtu natiivien virusten ja niiden pseudotyypillisten analogien sisäänpääsykinetiikkaa. Tässä tutkimuksessa testattiin fuusioaktiivisuutta vesicular stomatitis virus (VSV) -pohjaisilla pseudovirioilla, joissa esiintyi erilaisia influenssaviruksen kuoriproteiineja. Tuotimme VSV-pseudotyyppejä, jotka sisälsivät prototyyppistä X-31 (H3) HA:ta joko yksinään tai yhdessä kantaan sopivan tai sopimattoman N2 NA:n kanssa. Suoritimme yhden hiukkasen fuusiomäärityksiä käyttäen sisäistä kokonaisheijastusta fluoresenssimikroskopiaa vertaillaksemme hemifuusiokinetiikkaa näiden parien välillä. Tulokset osoittavat, että yhteensopivat pseudohiukkaset käyttäytyivät hyvin samankaltaisesti kuin natiivivirukset. Pseudohiukkaset, joissa on epäsopivat HA-NA-parit, fuusioituvat huomattavasti hitaammin kuin natiivivirus, ja NA:n puuttuvat pseudohiukkaset fuusioituvat hitaimmin. Vastaavien pseudopartikkelien suhteellinen viruskalvon HA-tiheys oli suurempi kuin epäsuhtaisten tai NA:n puutteesta kärsivien pseudopartikkelien. HA:n ja NA:n yhteistransfektoitujen solujen solukalvoilla havaittiin vastaava suuntaus HA:n ilmentymistasossa, ja HA:n solunsisäiseen kulkeutumiseen vaikutti NA:n yhteisekspressio. Kaiken kaikkiaan osoitamme, että tietyt influenssan HA-NA-yhdistelmät voivat vaikuttaa merkittävästi HA:n kriittiseen rooliin solun sisäänpääsyn aikana, mikä voi vaikuttaa viruksen kuntoon ja uusien pandemisten influenssavirusten syntyyn.

**Tulos**

H3N2-influenssaviruksen erityisten reassortanttiyhdistelmien virusfuusion tehokkuus yksittäisten hiukkasten tasolla.

**Esimerkki 1.5311**

Viime vuosikymmenen aikana uusien tai uudelleen esiintyvien virusten, kuten SARS-viruksen (vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä), MERS-viruksen (Lähi-idän hengitystieoireyhtymä) ja Zika-viruksen, puhkeamiset ovat vaatineet tuhansia ihmishenkiä ja maksaneet hallituksille ja terveydenhuoltojärjestelmille miljardeja dollareita. Koska uusien tai muuntuneiden tautien ilmaantuminen todennäköisesti jatkuu, uusien tautien havaitseminen ja kuvaaminen on tärkeä ongelma. Kuvaamme Bayesin tilastollisen mallin, jolla voidaan havaita ja luonnehtia aiemmin tuntemattomia ja mallintamattomia tauteja potilashoitoraporteista, ja arvioimme sen suorituskykyä historiatiedoilla.

**Tulos**

Bayesiläinen lähestymistapa sellaisen sairauden havaitsemiseen, jota ei mallinneta.

**Esimerkki 1.5312**

Vastikään tunnistettu vuoden 2019 uusi koronavirus (2019-nCoV) on aiheuttanut yli 11 900 laboratoriossa vahvistettua tartuntaa ihmisillä, mukaan lukien 259 kuolemantapausta, ja se on vakava uhka ihmisten terveydelle. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa erityistä viruslääkitystä tai rokotetta. Kun otetaan huomioon 2019-nCoV:n ja SARS-CoV:n reseptoria sitovan domainin (RBD) suhteellisen suuri samankaltaisuus, on kiireellisesti arvioitava SARS-CoV:n vasta-aineiden ristireaktiivisuus 2019-nCoV:n piikkiproteiinin kanssa, millä voisi olla merkittäviä vaikutuksia rokotteiden ja terapeuttisten vasta-aineiden nopeaan kehittämiseen 2019-nCoV:tä vastaan. Tässä raportoimme ensimmäistä kertaa, että SARS-CoV-spesifinen ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, CR3022, voi sitoutua voimakkaasti 2019-nCoV RBD:hen (KD 6,3 nM). CR3022:n epitooppi ei ole päällekkäinen 2019-nCoV RBD:n ACE2-sitoutumiskohdan kanssa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että CR3022:lla voi olla potentiaalia kehitettäväksi terapeuttisena kandidaattina yksinään tai yhdessä muiden neutraloivien vasta-aineiden kanssa 2019-nCoV-infektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Mielenkiintoista on, että jotkin voimakkaimmista SARS-CoV-spesifisistä neutraloivista vasta-aineista (esim. m396, CR3014), jotka kohdistuvat SARS-CoV:n ACE2-sitoutumiskohtaan, eivät kyenneet sitomaan 2019-nCoV:n piikkiproteiinia, mikä viittaa siihen, että SARS-CoV:n ja 2019-nCoV:n RBD:n erolla on kriittinen vaikutus neutraloivien vasta-aineiden ristiinreaktiivisuuteen ja että on edelleen tarpeen kehittää uusia monoklonaalisia vasta-aineita, jotka voisivat sitoutua spesifisesti 2019-nCoV:n RBD:hen.

**Tulos**

SARS-koronavirus-spesifisen ihmisen monoklonaalisen vasta-aineen voimakas sitoutuminen vuoden 2019 uuteen koronaviruksen piikkiproteiiniin.

**Esimerkki 1.5313**

Koska ihmisen keuhkot altistuvat erilaisille ympäristössä oleville mikrobipatogeeneille, keuhkosolut, kuten keuhkoputkien ja alveolien epiteelisolut ja alveolimakrofagit, muodostavat ensimmäisen puolustuslinjan. Nämä solut ilmentävät useita hahmontunnistusreseptoreita (PRR), jotka tunnistavat hyvin konservoituneita mikrobiologisia motiiveja ja käynnistävät kemokiinien sekä pro- ja anti-inflammatoristen sytokiinien tuotannon, jotka toimivat transmembraanisina tai solunsisäisinä reseptoreina. Tämä saattaa johtaa akuutin lisäksi myös krooniseen tulehdukseen, jota pidetään erilaisten keuhkosairauksien patogeneesin taustalla olevana mekanismina.

**Tulos**

Ihmisen keuhkojen synnynnäinen immuniteetti: taudinaiheuttajien tunnistaminen ja keuhkosairaudet.

**Esimerkki 1.5314**

Biotinyloituun oligonukleotidiin perustuvaa menetelmää käytettiin koronaviruksen tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) subgenomisten mRNA:iden eristämiseen, jotta voitiin tutkia mRNA:iden määriä, joita tuotetaan replikaatiokierron alkuvaiheessa, keskivaiheessa ja loppuvaiheessa. TGEV:n mRNA 6:n, joka koodaa N-proteiinia, havaittiin olevan runsain laji koko replikaatiosyklin ajan. mRNA 6:n ja muiden mRNA:iden suhteet olivat 1:0,11 (mRNA 2), 1:0,16 (mRNA:t 3 ja 4) ja 1:0,37 (mRNA 5) 12 tuntia infektion jälkeen. Kaikkia mRNA-lajeja säädeltiin eri tavoin koko replikaatiosyklin ajan, vaikka mRNA:iden 4, 5 ja 6, mutta ei mRNA:n 3, kertymisnopeus lisääntyi selvästi replikaatiosyklin loppua kohti, mRNA:ta 7 ei havaittu käytetyssä järjestelmässä. Kunkin syntetisoidun mRNA:n määrien ja johtavan sekvenssin 3' pään ja genomisen RNA:n transkriptioon liittyvien sekvenssien välisen mahdollisen emäsparinmuodostuksen asteen välillä ei ollut havaittavaa korrelaatiota missään vaiheessa replikaatiosyklin aikana. Tämä osoittaa, että emäsparin muodostumisen laajuus ei ollut ainoa tekijä, joka osallistui subgenomisen mRNA:n synteesin ohjaukseen.

**Tulos**

Yksittäisten subgenomisten mRNA-lajien kvantitatiivinen määrittäminen koronaviruksen tarttuvan gastroenteriittiviruksen replikaation aikana.

**Esimerkki 1.5315**

Influenssainfektion ja keuhkokuumeen tiedetään aiheuttavan suuren osan kuolleisuudesta aiheuttamalla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS), joka on akuutin keuhkovaurion (ALI) vakavin muoto. Angiotensiiniä konvertoivalla entsyymillä 2 (ACE2), joka on reniini-angiotensiinijärjestelmän angiotensiini II:n negatiivinen säätelijä, on raportoitu olevan ratkaiseva rooli ALI:ssa. ACE2:n alaregulaatio liittyy aina lintuinfluenssaviruksen, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen, hengitystieinfektioviruksen ja sepsiksen aiheuttamaan ALI:hin tai ARDS:ään. ACE2:n vähentyneen ilmentymisen molekyylimekanismi ALI:ssa on kuitenkin epäselvä. Tässä osoitamme, että lintuinfluenssavirus H5N1 indusoi miR-200c-3p:n ylössäätelyä, jonka sitten osoitettiin kohdistuvan ACE2:n 3′-kääntämättömälle alueelle. Sitten havaitsimme, että H5N1:n ei-rakenteellinen proteiini 1 ja viruksen RNA vaikuttivat osaltaan miR-200c-3p:n induktioon virusinfektion aikana. Lisäksi viruksen kaksisäikeisen RNA:n synteettinen analogi (poly(I:C)), bakteerien lipopolysakkaridi ja lipoteikoksihappo voivat kaikki lisätä huomattavasti miR-200c-3p:n ilmentymistä ydintekijä-κB:stä riippuvaisella tavalla. Lisäksi plasman miR-200c-3p-pitoisuuksia havaittiin selvästi kohonneina vakavissa keuhkokuumepotilailla. MiR-200c-3p:n estäminen paransi H5N1-virusinfektion in vivo aiheuttamaa ALI:ta, mikä viittaa mahdolliseen terapeuttiseen kohteeseen. Näin ollen tunnistamme yhteisen mekanismin virus- ja bakteeri-infektion aiheuttaman keuhkoinfektion aiheuttaman ALI / ARDS:n kautta ydintekijä-κB-riippuvaisen miR-200c-3p:n ylössäätelyn kautta ACE2-tasojen vähentämiseksi, mikä johtaa lisääntyneisiin angiotensiini II -tasoihin ja aiheuttaa myöhemmin keuhkovaurion.

**Tulos**

MiRNA-200c-3p on ratkaisevan tärkeä akuutissa hengitysvaikeusoireyhtymässä.

**Esimerkki 1.5316**

Theilerin hiiren enkefalomyeliittivirus (TMEV) ja muut neurotrooppiset virusinfektiot johtavat hermosolun jokaisen osan rappeutumiseen: solurungon apoptoosiin, aksonien (Waller'n) rappeutumiseen sekä dendriittiseen ja synaptiseen patologiaan. Yleensä aksonidegeneraatio on haitallinen isännälle. Aksonidegeneraatio voi kuitenkin olla hyödyllistä, jos kyseessä on infektio neurotrooppisilla viruksilla, jotka leviävät CNS:ssä aksonikuljetuksen avulla. C57BL/Wld S (Wld S , Wallerian degeneraation hidas mutantti) -hiiret ovat suojassa aksonidegeneraatiolta. Wld S -hiiret, jotka on infektoitu TMEV:n neurovirulentilla GDVII-kannalla, ovat vastustuskykyisempiä virusinfektiolle kuin villityyppiset hiiret, mikä viittaa siihen, että aksonien säilyminen vaikuttaa vastustuskykyyn. Sitä vastoin vähemmän virulenttisen Daniels-kannan TMEV-infektio johtaa viruksen voimakkaaseen leviämiseen keskushermostossa, mikä viittaa siihen, että aksonien pitkittynyt eloonjääminen Wld S -hiirissä suosii viruksen leviämistä. Näin ollen aksonien rappeutuminen saattaa olla hyödyllinen itsetuhomekanismi, joka rajoittaa neurotrooppisten virusten leviämistä, jos kyseessä on vähemmän virulentti virusinfektio. Oletamme, että neuronit käyttävät "sisäänrakennettua" itsetuhoa estävää suojamekanismia (lokeroiva neurodegeneraatio) neurotrooppista virusinfektiota vastaan, koska keskushermosto on immunologisesti etuoikeutettu paikka. Apoptoosin varhainen indusoituminen hermosolujen solurungossa rajoittaa viruksen lisääntymistä. Aksonin wallerilainen rappeutuminen estää viruksen aksonaalisen kulkeutumisen. Dendriittinen ja synaptinen rappeutuminen estää viruksen siirtymisen synapseissa. Näin ollen neurodegeneraation ja viruksen leviämisen välinen tasapaino voidaan ottaa huomioon neuroprotektiivisen hoidon suunnittelussa tulevaisuudessa. Neuronit ovat hermoston välittäviä soluja, ja ne kommunikoivat kemiallisin ja sähköisin keinoin. Neuroni voidaan jakaa eri osiin: solurunkoon (soma), aksoniksi kutsuttuun pidempään solujatkokseen, dendriiteiksi kutsuttuihin haarautumisiin ja synapseihin. Neuroni välittää tietoa aksonin kautta, joka päättyy synapsiin jatkuvien signaalien välittämiseksi, kun taas dendriitit integroivat saapuvia signaaleja. Koska aksonit ja niiden hermosolurungot eivät yleensä uusiudu keskushermostossa, aksonivauriot johtavat usein pysyviin neurologisiin häiriöihin. Aksonien rappeutumista keskushermostossa voidaan havaita useissa neurologisissa tiloissa, kuten neurodegeneratiivisissa sairauksissa (esim. amyotrofinen lateraaliskleroosi ja neuroaksonaalinen dystrofia) [1], traumaattisissa vaurioissa ja infektioissa [2] [3] [4] [5] .

**Tulos**

Aksonien rappeutuminen itsetuhoisena puolustusmekanismina neurotrooppista virusinfektiota vastaan NIH Public Access NIH Julkinen pääsy

**Esimerkki 1.5317**

Kiinnostus monoklonaalisten vasta-aineiden mahdollisuuksiin toimia terapeuttisina aineina on lisääntynyt viime vuosikymmenen aikana, ja painopiste on ollut ihmisen virussairauksissa. Tällä alalla on kiinnitetty paljon huomiota ihmisen immuunikatovirukseen tyyppi 1 (HIV-1), ja on saatu lupaavaa tutkimustietoa HIV-1-infektion estämisestä mAb:ien avulla ja useiden hyvin konservoituneiden neutralisoivien epitooppien tunnistamisesta. Viime aikoina on kehitetty voimakkaita täysin ihmisen neutralisoivia mAb:itä useita tärkeitä ihmisen virustautien aiheuttajia vastaan, kuten paramyxoviruksia Hendra- ja Nipah-virusta vastaan, ja ihmisen tai humanisoituja mAb:itä on kehitetty muun muassa vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusta (SARS CoV) ja Länsi-Niilin virusta vastaan. Suurin osa näistä viime aikoina kehitetyistä viruslääkkeistä on peräisin vasta-aineiden faagi-näyttötekniikan käytöstä, ja yksinkertaistettujen, edullisten mutta tehokkaiden menetelmien käyttöönotto alun perin valittujen fragmenttivasta-aineiden ilmentämiseksi ja puhdistamiseksi on ensiarvoisen tärkeää tämän tutkimusalan helpottamiseksi edelleen.

**Tulos**

25 luku Vasta-ainefragmenttien ilmentäminen ja puhdistus

**Esimerkki 1.5318**

pyhiinvaelluksiin ja urheilutapahtumiin liittyy lukuisia terveysriskejä, kuten tartuntatautien leviäminen, fyysiset vammat sekä vaikutukset paikallisiin ja maailmanlaajuisiin terveydenhuoltojärjestelmiin ja -palveluihin. Kuten muutkin katastrofimuodot, joukkokokoontumisiin liittyvät katastrofit ovat seurausta erilaisten vaarojen hallinnasta, altistumisen tasosta sekä väestön ja ympäristön haavoittuvuudesta, ja ne edellyttävät kokonaisvaltaista riskinhallintaa, jossa tarkastellaan muitakin kuin vain yksittäisiä vaaroja ja vastatoimia. Katastrofiriskien vähentämiseen tähtäävässä Sendain kehyksessä 2015-2030 suositellaan vahvasti, että katastrofiriskien vähentämistä koskevassa ohjelmassa (Sendai Framework for Disaster Risk Reduction 2015-2030) otetaan huomioon kaikki vaarat kattava, ennaltaehkäisyyn perustuva ja näyttöön perustuva lähestymistapa, joka on monialainen ja monitieteinen. Tässä asiakirjassa tarkastellaan eräitä joukkokokoontumisten laajempia vaikutuksia, vuoden 2015 tarjoamaa tilaisuutta yhteiseen toimintaan eri politiikanalojen ja tieteenalojen välillä (muun muassa Sendain kehyksen kautta) sekä joukkokokoontumisia koskevan 21. vuosisadan lähestymistavan osatekijöitä.

**Tulos**

Terveyteen ja hyvinvointiin kohdistuvien riskien vähentäminen joukkokokoontumisissa: katastrofiriskien vähentämistä koskevan Sendain kehyksen rooli.

**Esimerkki 1.5319**

Sikojen tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) ja sikojen epidemiaripulivirus (PEDV) ovat kaksi sikojen koronavirusta, jotka kuuluvat Nidovirales-järjestykseen kuuluvaan Coronaviridae-heimon Coronavirinae-alatyypin alaryhmään Alphacoronavirus-sukuun. Sekvenssin heterogeenisuuden perusteella PED-virukset luokitellaan alustavasti "klassisiin" ja "uusiin" kantoihin. Klassisiin kantoihin kuuluvat 1970-luvun ja 2010 välisenä aikana tunnistetut PED-virukset, kun taas vuoden 2010 jälkeen eristettyjä PED-viruksia kutsutaan uusiksi kannoiksi. Uudet kannat jaetaan edelleen "ei-S INDEL (insertionit ja deletionit)" ja "S INDEL" -kantoihin piikkiproteiinisekvenssien ja porsaiden virulenssin perusteella. Toisessa ehdotuksessa PED-virukset luokitellaan enintään viiteen genotyyppiin. Koronavirusten kuorelliset virionit ovat pallomaisia ja/tai pleomorfisia, ja niiden halkaisija on 144,8 ± 7,2 nm TGEV:n (PUR46-MAD-kanta) ja 95-190 nm PEDV:n (CV777-kanta) osalta. Viruksen kuori sisältää piikki- (S), kalvo- (M) ja kuoriproteiinit (E). Homotriimeeriset S-proteiinikompleksit muodostavat virionien pinnalle tunnusomaisen "koronamaisen" rakenteen. Kuoren sisällä on nukleokapsidi, joka koostuu nukleokapsidi (N)-proteiinista ja viruksen genomisesta RNA:sta. Sekä TGEV:llä että PEDV:llä on koronaviruksille tyypillinen genominen organisaatio. Positiivisesti merkityksellinen, yksijuosteinen RNA-genomi on noin 28 kb pitkä, ja siinä on 5′-korkkirakenne ja 3′-polyadenyloitu häntä. Koodaavaa sekvenssiä reunustavat 5′- ja 3′-päässä olevat siirtämättömät alueet (UTR). Genomin N-terminaaliset kaksi kolmasosaa sisältävät yhden tärkeän avoimen lukukehyksen ORF1a, joka koodaa replikaasipolyproteiinia pp1a. Ainoastaan 5′ ORF1a:n stop-kodonin lähellä oleva -1 frameshift synnyttää ORF1b:n, joka koodaa paljon pidempää replikaasipolyproteiinia pp1ab. Nämä polyproteiinit pilkkoutuvat 16 ei-rakenteelliseksi proteiiniksi (nsp), jotka osallistuvat pääasiassa viruksen RNA:n replikaatioon. Loput 10 kilokiloa genomia koodaa rakenneproteiineja S, M, E ja N sekä erilaisia tehtäviä hoitavia liitännäisproteiineja (kuva 1) . TGEV koodaa kolme apuproteiinia, kun taas PEDV koodaa yhden.

**Tulos**

Sikojen tarttuva gastroenteriittivirus ja sikojen epidemiallinen ripulivirus (Porcine Epidemic Diarrhea Virus)

**Esimerkki 1.5320**

Mannaania sisältävät tuotteet pystyvät muokkaamaan eläinten immuunivastetta. Eri tuotteilla voi kuitenkin olla erilainen immunomodulaatio. Kokeessa tutkittiin mannaani-oligosakkaridin (Actigen; ACT) vaikutuksia kasvusuoritukseen sekä seerumin vasta-aine- ja tulehdusvälittäjäainepitoisuuksiin vieroitetuilla porsailla (Sus scrofa), jotka oli tartutettu kokeellisesti sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksella (PRRSV). Yhteensä 32 PRRSV-negatiivista sikaa (3 wk:n ikäisiä) satunnaistettiin lohkojen sisällä yhteen neljästä käsittelystä 2 x 2 faktoriaalisessa järjestelyssä [2 erilaista ruokavaliota: kontrolli (0 %) ja ACT-lisäys (0,04 %) sekä PRRSV:n kanssa ja ilman PRRSV:tä] satunnaistetussa täydellisessä lohkojärjestelyssä. Siat ryhmiteltiin alkuperäisen painon mukaan sukupuolen sisällä. Alkuperäisyys tasattiin eri käsittelyissä. Sikoja (8/käsittely) pidettiin erikseen kussakin karsinassa. Sen jälkeen, kun käsittelyjen ruokintajaksosta oli kulunut 2 wk 8 wk:n ajan, sioille annettiin 5 wk:n iässä intranasaalinen PRRSV-rokotus tai näennäisruokinta. PRRSV-infektio vähensi ADG:tä, ADFI:tä ja G:F:ää koko kokeen ajan (P < 0,01). Aktigeeni ei vaikuttanut ADG:hen (P = 0,450), mutta vähensi (P = 0,047) ADFI:tä 28-42 päivää rokotuksen jälkeen (DPI). Tänä aikana ACT paransi G:F:ää tartunnan saaneissa sioissa mutta ei näennäiskontrolleissa.

**Tulos**

Mannan-oligosakkaridi lisää vasta-aineiden ja tulehduksen välittäjäaineiden seerumipitoisuuksia vieroitetuissa porsaissa, jotka on tartutettu kokeellisesti sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksella 1,2.

**Esimerkki 1.5321**

MBP-merkitty TRIM25-proteiini ekspressoitiin E.coli Rosetta 2 (DE3) TM -soluissa (Millipore). Transformoituja soluja kasvatettiin LB-liemessä, joka sisälsi 0,2 % glukoosia 37 °C:ssa. Sitten lisättiin 0,2 mM IPTG:tä ja soluja inkuboitiin ravisteluolosuhteissa 18 tuntia 25 °C:ssa, minkä jälkeen solut kerättiin sentrifugoimalla. Pelletti resuspendoitiin T1-puskuriin (20 mM Tris/Cl(pH 7,4), 1 mM EDTA, 1 mM natriumatsidi ja 1 mM DTT) ja sonikoitiin. Sentrifugoinnin jälkeen supernatantti ladattiin DEAE-ioninvaihtopylvääseen (GE healthcare) ja virtausheitto kerättiin. Seuraavaksi yhdistetty näyte levitettiin amyloosihartsille (NEB). Kolonni pestiin T2-puskurilla (T1-puskuri + 200 mM NaCl) ja eluoitiin T3-puskurilla (T2-puskuri + 10 mM maltoosia). Proteiinien puhtaus analysoitiin 10 % SDS-PAGE:lla. MBP-TRIM25:n lopullinen saanto määritettiin Bradfordin määrityksellä, jossa BSA oli standardina, ja näytteet säilytettiin �80 °C:ssa. His-merkitty RIG-I ekspressoitiin E. coli BL21(DE3)-soluissa. Transformoituja soluja kasvatettiin LB-liemessä 37 °C:ssa ja inkuboitiin edelleen 4 °C:ssa 3 h. Tämän jälkeen lisättiin 0,25 mM IPTG:tä ja soluja inkuboitiin ravisteluolosuhteissa 18 h 25 °C:ssa, minkä jälkeen solut kerättiin sentrifugoimalla. Pelletti resuspendoitiin R1-puskuriin (50 mM HEPES; pH 7,4, 10 % glyseroli, 500 mM NaCl, 0,2 % NP-40, 10 mM imidatsoli, 1 mM PMSF, 0,5 mg/ml lysotsyymiä ja proteaasi-inhibiittorikoktail) ja sonikoitiin. Sentrifugoinnin jälkeen supernatantti levitettiin Ni-NTA-kelatoivalle agaroosille (Incospham). Pylväs pestiin R2-puskurilla (50 mM HEPES; pH 7,4, 10 % glyseroli, 500 mM NaCl, 0,2 % NP-40 ja 50 mM imidatsolia) ja His-merkitty RIG-I eluoitiin lisäämällä imidatsolipitoisuutta. Puhtaimmat fraktiot levitettiin hepariinisefaroosikolonnille (GE healthcare), ja hartsi pestiin R3-puskurilla (50 mM Tris/Cl(pH 7,4), 10 % glyseroli, 0,2 % NP-40 ja 20 mM NaCl) ja eluoitiin kasvavilla NaCl-konsentraatioilla (500 mM:iin asti). His-RIG-I:n lopullinen saanto määritettiin Bradfordin määrityksellä (Bio-Rad) käyttäen BSA:ta standardina. Influenssaviruksen NS1-proteiinille spesifiset RNA-aptameerit Hye-Min Woo et al.

**Tulos**

Molekyylit ja solut Lisämateriaalit

**Esimerkki 1.5322**

Akuutti nielutulehdus on yleinen sairaus sekä lapsilla että aikuisilla, ja sen aiheuttavat monet eri mikrobiologiset tekijät. Lapsilla noin 20 % nielutulehduksista johtuu A-ryhmän beetahemolyyttisistä streptokokeista (GABHS); aikuisilla 5 % nielutulehduksista johtuu GABHS:stä. Infektion merkit ja oireet vaihtelevat lievästä kurkkukivusta ja vähäisistä fyysisistä löydöksistä korkeaan kuumeeseen ja kovaan kipuun. GABHS-nielutulehduksen erotusdiagnostiikka on laaja. Useimmat akuutit nielutulehdukset sekä lapsilla että aikuisilla ovat virusten aiheuttamia. GABHS:n kultainen diagnoositesti on edelleen kurkkuviljely. Testin herkkyyden säilyttämiseksi on tärkeää valita sopivat kandidaatit viljelyyn. Penisilliiniä suositellaan edelleen ensilinjan hoidoksi dokumentoituihin GABHS-infektioihin. Nopea hoito on tärkeää infektion vakavien seurausten ehkäisemiseksi. (Prim Care Update Ob/Gyns 2002; 9:222-225). © 2002 Elsevier Science Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.)

**Tulos**

RYHMÄN A STREPTOKOKKI NIELUTULEHDUS

**Esimerkki 1.5323**

Välimeren ruokavalio sisältää runsaasti hedelmiä ja vihanneksia, oliiviöljystä saatavia kertatyydyttymättömiä rasvahappoja ja sitä täydennetään perinteisellä ruoka- ja lääkekasvien ja mausteiden käytöllä. Tärkeä piirre tässä ruokavaliossa on negatiivinen yhteys metabolisen oireyhtymän esiintymiseen, jolle on ominaista lisääntynyt sydän- ja verisuonitautien riski. Välimeren ruokavalion noudattaminen on myös yhdistetty pienempään sydän- ja verisuonitautien ja syövän riskiin yhdysvaltalaisessa väestössä. Välimeren alueelta peräisin olevia kasveja on käytetty vuosisatojen ajan kasvihoidossa. Monien näistä kasveista uskotaan ehkäisevän ja/tai parantavan monenlaisia vaivoja niiden sisältämien bioaktiivisten ainesosien perusteella, joilla on antioksidanttisia, anti-inflammatorisia, antikarsinogeenisia, diabeteksen vastaisia ja antitromboottisia vaikutuksia. Tässä luvussa korostetaan terveyshyötyjä, joita voi syntyä, kun valittua kasvituoteryhmää, mukaan lukien rosmariinista, lakritsista, kamomillasta ja oliiviöljystä saatavia uutteita ja erityisiä bioaktiivisia komponentteja, käytetään ruokavalion tai lääkinnällisten sovellusten avulla. Kussakin jaksossa esitetään uusimman kirjallisuuden tieteellinen analyysi ja pyritään korostamaan näistä kasveista peräisin olevien bioaktiivisten komponenttien vaikutusmekanismeja ja molekyylikohteita.

**Tulos**

Perinteisten Välimeren alueen ruoka- ja lääkekasvien terveysvaikutukset

**Esimerkki 1.5324**

Vakavalle akuutille hengitystieoireyhtymälle (SARS) on ominaista akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) ja keuhkofibroosi, ja monosyytit/makrofagit ovat avainasemassa SARSin patogeneesissä. Tässä tutkimuksessa verrattiin SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) infektoimien monosyyttisten solujen transkriptioprofiileja koronaviruksen 229E (CoV-229E) infektoimiin soluihin. Kokonais-RNA uutettiin infektoiduista DC-SIGN-transfektoiduista monosyyteistä (THP-1-DC-SIGN) 6 ja 24 tunnin kuluttua infektiosta, ja geeniekspressio profiloitiin oligonukleotidipohjaisilla mikrosarjoilla. Immuuniin liittyvien geeniekspressioprofiilien analyysi osoitti, että 24 tuntia SARS-CoV-infektion jälkeen: (1) IFN-a/b:n indusoimat ja kathepsiini/proteasomi -geenit olivat alasreguloituneet; (2) hypoksiaan/ hyperoksiaan liittyvät geenit olivat ylösreguloituneet; ja (3) TLR/TLR-signaalin välittämiseen, sytokiini-/sytokiinireseptoreihin liittyvät, kemokiini-/kemokiinireseptoreihin liittyvät, lysosomiin liittyvät, MHC:hen/kaperoneihin liittyvät ja fibroosiin liittyvät geenit olivat eri tavoin säänneltyjä. Nämä tulokset osoittavat, että SARS-CoV-infektio säätelee monosyyttien/makrofagien immuniteettiin liittyviä geenejä, mikä voi olla tärkeää SARSin patogeneesin kannalta.

**Tulos**

SARS-CoV säätelee immuunitoimintaan liittyvää geeniekspressiota ihmisen monosyyttisoluissa.

**Esimerkki 1.5325**

Terapeuttinen ihmisen rekombinantti-katalaasi (rhCAT) voi vaimentaa infektion aiheuttamia reaktiivisia happilajeja (ROS) ja siten lievittää niihin liittyviä kudosvaurioita. Vaikka intranasaalinen reitti on tehokas natiivin rhCAT:n toimittamiseksi keuhkoihin, terapeuttista vaikutusta rajoittaa nopea poistuminen verestä. Tässä tutkimuksessa muokkasimme rhCAT:a aktiivisella polymeerillä, polyetyleeniglykolimonometyylieetterillä (PEG)-5000, ja analysoimme PEGyloidun rhCAT:n farmakokinetiikkaa hiirillä. Korkea tetra-PEGylointisuhde oli noin 60 %, ja PEGylointi pidensi rhCAT:n puoliintumisaikaa seerumissa (75 vs. 13,5 min natiivilla rhCAT:lla). PEG-rhCAT:n suojavaikutuksia tutkittiin influenssavirus A(H1N1)-viruksen aiheuttaman keuhkokuumeen hiirimallissa. PEG-rhCAT saatiin aikaan tehokkaammin kuin natiivi rhCAT, ja siihen liittyi korkeampi eloonjäämisaste, vähemmän laajoja keuhkovaurioita, alhaisemmat ROS-tasot ja alhaisempi viruksen replikaatio. Nämä havainnot osoittavat, että PEGylointi voi parantaa natiivin rhCAT:n terapeuttista tehoa, ja viittaavat siihen, että PEGyloitu rhCAT voi olla uusi komplementtihoito H1N1-influenssan aiheuttamaan keuhkokuumeeseen.

**Tulos**

PEGyloidulla ihmisen katalaasilla on voimakkaita terapeuttisia vaikutuksia H1N1-influenssan aiheuttamaan keuhkokuumeeseen hiirillä.

**Esimerkki 1.5326**

Teoriassa homogeeniset ympäristöt suosivat asiantuntijoiden kehittymistä, kun taas heterogeeniset ympäristöt suosivat generalisteja. Koiran penikkatauti on usean isännän aiheuttama lihansyöjien tauti, jonka aiheuttaa koiran penikkatautivirus (CDV). CDV:n solureseptori on SLAM (CD150). CDV:n hemagglutiniiniproteiinin (CDV-H) kiinnittyminen tähän reseptoriin helpottaa fuusioitumista ja viruksen pääsyä yhdessä fuusioproteiinin (CDV-F) kanssa. Tutkimme, onko suuressa, homogeenisessa kotikoirapopulaatiossa kehittyneillä CDV-kannoilla spesialistisia piirteitä ja eri lihansyöjien pienempien populaatioiden heterogeeniseen ympäristöön sopeutuneilla kannoilla generalistisia piirteitä. SLAM-sidonta-alueen aminohapposekvenssien vertailu osoitti, että Canidae-eläinlajeista peräisin olevien sekvenssien välillä oli enemmän samankaltaisuutta kuin muista lihansyöjäperheistä peräisin olevien sekvenssien välillä. Määritimme in vitro -määrityksellä koiran ja muiden kuin koiran CDV-kantojen CDV-H-proteiinien välittämää synsytioiden muodostumista soluissa, jotka ilmentävät koiran, leijonan tai kissan SLAM:ia. Koirakannoista peräisin olevat CDV-H-proteiinit tuottivat huomattavasti suurempia arvoja koira-SLAMia ilmentävissä soluissa kuin leijona- tai kissa-SLAMia ilmentävissä soluissa. Muiden kuin koirakantojen CDV-H-proteiinit tuottivat samankaltaisia arvoja kaikissa kolmessa solutyypissä, mutta alhaisempia arvoja koiran SLAMia ilmentävissä soluissa kuin koirakantojen CDV-H-proteiineille saadut arvot. Muuttamalla kokeellisesti yhtä aminohappoa (Y549H) yhden koirakannan CDV-H-proteiinissa vähensimme spesialististen ominaisuuksien ilmentymistä ja lisäsimme generalististen ominaisuuksien ilmentymistä, mikä vahvisti sen toiminnallisen merkityksen. Virustitterimääritys osoitti, että koirakannat tuottivat korkeampia tittereitä koiran SLAM:ia ilmentävissä soluissa kuin soluissa, jotka ilmentävät muiden kuin koira-isäntien SLAM:ia, mikä viittasi siihen, että soluun pääsyn jälkeisestä erikoistumisesta voi olla kuntohyötyjä. Tarjoamme in vitro -näyttöä CDV-kantojen spesialististen ja generalististen ominaisuuksien ilmentymisestä sekä antagonistisen pleiotropian aiheuttamista fitness trade-offeista lihansyöjien isäntäympäristöissä. Nämä havainnot laajentavat tietämystä CDV:n molekyyliepidemiologiasta, jolla on erityistä merkitystä luonnonvaraisille lihansyöjille.

**Tulos**

Antagonistinen pleiotropia ja fitness-kaupankäynti paljastavat koiran penikkatautiviruksen kantojen spesialistiset ja generalistiset piirteet.

**Esimerkki 1.5327**

Rokotepohjaisten terapeuttisten lääkkeiden kehittäminen tartuntatauteja varten on erittäin haastavaa, sillä kokeiluluonteiset formulaatiot ovat usein epäspesifisiä, tehottomia, termisesti tai hydrolyyttisesti epävakaita ja/tai myrkyllisiä. Rokotteet ovat parantaneet huomattavasti tartuntatautien hoitomuotoja ja vähentäneet uhkaa merkittävästi terapeuttisten ja ennaltaehkäisevien lähestymistapojen avulla. Lisäksi rekombinanttiteknologioiden tulo on helpottanut huomattavasti rokotteiden kasvua vähentämällä virulenssin palautumisen kaltaisia riskejä, vaikka tuotantoprosessit ovatkin hankalampia. Lisäksi serokonversiota voidaan parantaa rekombinantti-teknologialla kineettisten ja ei-kineettisten lähestymistapojen avulla, joita käsitellään tässä. Rekombinanttiteknologia on parantanut huomattavasti sekä aminohappopohjaisia rokotteita että DNA-pohjaisia rokotteita. Tiedeyhteisön kiinnostus DNA-rokotepyrkimyksiä kohtaan on saavuttanut huippunsa vuosina 2001-2010. Kiinnostuksen väheneminen johtuu todennäköisesti vaikeuksista parantaa DNA-rokotteisiin liittyviä immunogeenisiä ominaisuuksia, vaikka tutkimukset ovatkin osoittaneet, että niitä on parannettu ja optimoitu tätä tarkoitusta varten. Parannuksista huolimatta tietojemme mukaan tällä hetkellä ei ole olemassa yhtään viranomaishyväksyttyä DNA-rokotetta ihmisille (neljä rokotetta on hyväksytty eläinkäyttöön). Tässä artikkelissa käsitellään DNA-rokotteiden suunnittelua tartuntatauteja vastaan ja keskustellaan samalla kunkin rokotteen eduista ja haitoista, ja siinä painotetaan näiden DNA-rokotteiden sovelluksia. Tässä katsausartikkelissa esitetään yhteenveto kehitettyjen/rekombinantti-DNA-rokotteiden alan tilanteesta, ja sen soveltamisala käsittää ''Kehitetyt DNA-rokotteet tartuntatauteja vastaan''. Pyrimme korostamaan viimeaikaisia edistysaskeleita ja tiivistämään alan nykytilaa. Sen lisäksi, että tässä katsauksessa käsitellään jo kliinisesti käytettyjä DNA-terapioita, siinä tarkastellaan myös tutkimuksen nykyistä kehitystä ja haasteita, jotka estävät edistymisen. Katsauksessamme käsitellään seuraavia aiheita: rekombinantti-DNA-pohjaiset alayksikkörokotteet; sisäistäminen ja prosessointi; immuunisuojan parantaminen adjuvanttien avulla; DNA:n valmistus ja suunnittelu; DNA-rokotteiden tai plasmidien turvallisuus, stabiilisuus ja toimittaminen; geeniekspression kontrollointi plasmiditekniikan ja geenipiirien avulla; immunogeenisten ongelmien ratkaiseminen ja kaupalliset menestykset. Toivomme, että tämä katsaus inspiroi DNA-rokotteiden kehittämisen lisätutkimusta.

**Tulos**

DNA-rokotteiden kehittäminen tartuntatauteja vastaan

**Esimerkki 1.5328**

Luodaksemme tyypillisen isäntävasteen, jonka avulla voidaan ennustaa tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusten (IBV) patogeenisuutta ja kudostrooppisuutta, tutkimme synnynnäisiä immuunivasteita (IIR) ja apoptoosia kanan alkion munuaissoluissa (CEKC) ja henkitorven elinviljelmissä (TOC), jotka on infektoitu kolmella IBV-kannalla. Tulokset osoittivat, että nefropatogeeniset IBV-kannat 885 ja QX indusoivat enemmän apoptoosia CEKC:ssä kuin M41, joka indusoi enemmän apoptoosia TOC:issä verrattuna 885:een ja QX:ään. Kohonnut IIR liittyy eri IBV-kantojen kudostrooppisuuteen. Verrattuna M41:een 885 ja QX aiheuttivat CEKC:ssä suuremman toll like receptor 3:n (TLR3), melanooman erilaistumiseen liittyvän proteiini 5:n (MDA5) ja interferoni beetan (IFN-β) induktion kuin M41. Sitä vastoin M41-infektio aiheutti näiden geenien suuremman ilmentymisen kuin 885 tai QX TOC:ssä. Yhteenvetona voidaan todeta, että suurempi apoptoositaso ja kohonneet TLR3-, MDA5- ja IFN-β-ekspressiotasot liittyvät IBV-kantojen lisääntyneeseen patogeenisuuteen munuais- ja henkitorvikudoksissa.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen patogeenisuus ja kudostrooppisuus liittyvät kohonneeseen apoptoosiin ja synnynnäisiin immuunivasteisiin.

**Esimerkki 1.5329**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin 7. kesäkuuta 2015 osana epidemiologisia tutkimuksia Pyeongtaekin St. Mary's Hospitalissa Etelä-Koreassa tehdyn ilmavirtaustutkimuksen tuloksia. Tutkimukseen osallistui 38 henkilöä, jotka olivat saaneet Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) suoran ja epäsuoran tartunnan superlevittäjäpotilaalta. Kahdeksannessa kerroksessa, jossa alkuperäinen potilas oli sairaalahoidossa, tehdyt merkkiainekaasukokeilut vahvistivat, että merkkiainekaasu levisi viereisiin potilashuoneisiin ja huoneisiin käytävillä. Erityisesti koe, jossa ulkoisen tuulen suunta ja nopeus olivat samanlaiset kuin alkuperäisen potilaan sairaalahoidon aikana, osoitti, että ilmanvaihtonopeus oli 17-20 ilmanvaihtoa tunnissa (ACH), kun ilmaa johdettiin ikkunan kautta tartunnan saaneen potilaan huoneeseen (huone 8104). Merkkiainekaasupitoisuus huoneessa 8110, joka oli kauimmainen huone, oli 7,56 % huoneen 8104 pitoisuudesta, mikä osoittaa, että suuri kaasupitoisuus on levinnyt huoneesta 8104 käytävän toisella puolella oleviin huoneisiin. Sitä vastoin merkkiainekaasua ei juuri havaittu huoneen 8104 eteläpuolella sijaitsevalla synnytysosastolla, jossa ei ollut yhtään toissijaisesti tartunnan saanutta potilasta. Lisäksi MERS:n tiedetään leviävän pääasiassa pisaroiden välityksellä lähikontaktin kautta, mutta pitkien etäisyyksien leviäminen on todennäköistä tietyissä ympäristöissä, kuten ilman ilmanvaihtoa olevassa huoneessa sairaalahuoneessa olevan superlevittäjän, keskikäytävätyyppisissä sairaaloissa ja ulkoisen tuulen aiheuttaman sisäilmavirtauksen aiheuttaman leviämisen yhteydessä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän mahdollinen leviämisreitti ilmavirtauksen alkuvaiheen tautitapauksen sairaalassa Koreassa.

**Esimerkki 1.5330**

Epidemian torjunnan kannalta tuntemattoman taudinaiheuttajan nopea tunnistaminen ja karakterisointi on ratkaisevan tärkeää. Tämän kriittisen kysymyksen ratkaisemiseksi kehitettiin virusten löytämiseksi menetelmä, joka perustuu joustavaan nested-PCR-subtraktiohybridisaatioon. Positiivisena kontrollina käytimme hepatiitti C -virusta hypoteettisena tunnistamattomana viruksena ja "löysimme" sen näytteestä. Käyttämällä template-vaihtoa universaalia pitkää PCR:ää suurten cDNA-määrien tuottamiseksi, meidän nested-PCR-pohjainen subtraktiivinen hybridisaatiomme yhdistettynä yhden säikeen deletointitekniikkaan poisti suurimman osan yhteisestä cDNA:sta. Subtraktiohybridisoinnin jälkeen rakennettiin cDNA-kirjasto, joka näytettiin differentiaalisella käänteisellä pisteblot-hybridisaatiolla. Tämä uusi genominen subtraktiohybridisaatiomenetelmä soveltuu erinomaisesti minkä tahansa aiemmin tunnistamattoman virustekijän nopeaan tunnistamiseen. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

Nopea lähestymistapa tunnistamattoman viruksen aiheuttajan tunnistamiseen

**Esimerkki 1.5331**

Taustaa. Krooninen keuhkosiirteen allograftin toimintahäiriö (CLAD) on merkittävä syy allograftin menetykseen keuhkonsiirron jälkeen. Aikaisemmissa tutkimuksissa on tutkittu hengitystievirusinfektion (RVI) ja CLAD:n välistä yhteyttä, mutta vanhat diagnostiset tekniikat, tutkimusasetelma ja tapausmäärät ovat rajoittaneet niitä. Tutkimme oireisen RVI:n ja CLAD:n välistä yhteyttä käyttämällä nykyaikaisia diagnoositekniikoita suuressa nykyaikaisessa keuhkonsiirron saaneiden kohortissa. Menetelmät. Arvioimme taannehtivasti kliinisiä muuttujia, mukaan lukien akuutti hyljintä, sytomegaloviruspneumonia, ylempi ja alempi RVI ja ensisijainen päätetapahtuma CLAD (kahden riippumattoman arvioijan määrittämä) 250:stä LTR:stä yhden yliopiston elinsiirto-ohjelmassa. RVI:n ja CLAD:n välistä suhdetta analysoitiin ajasta riippuvalla tavalla univariaateilla ja monimuuttujaisilla Cox-malleilla, joissa otettiin huomioon RVI-diagnoosin jälkeiset eri riskijaksot. Tulokset. Viidelläkymmenellä potilaalla (20 %) diagnosoitiin CLAD keskimäärin 95 viikkoa elinsiirron jälkeen, ja 79 potilaalla (32 %) oli 114 RVI-jaksoa. Monimuuttuja-analyysissä hyljintä ja RVI liittyivät itsenäisesti CLAD:iin (mukautettu riskisuhde [95 %:n luottamusväli]) 2,2 (1,2-3,9), P = 0,01, ja 1,9 (1,1-3,5), P = 0,03, vastaavasti. RVI:n ja CLAD:n välinen yhteys oli sitä vahvempi, mitä lähempänä RVI-jakso oli: 4,8 (1,9-11,6), P < 0,01; 3,4 (1,5-7,5), P < 0,01; ja 2,4 (1,2-5,0), P = 0,02 monimuuttuja-analyysissä 3, 6 ja 12 kuukautta RVI:n jälkeen. Päätelmät. Oireinen RVI liittyy itsenäisesti CLAD:n kehittymiseen, ja riski on lisääntynyt lyhyemmillä ajanjaksoilla RVI:n jälkeen. Prospektiiviset tutkimukset CLAD:n virologisten tekijöiden kuvaamiseksi ja taustalla olevien mekanismien määrittelemiseksi ovat perusteltuja.

**Tulos**

Kliiniset infektiosairaudet Oireinen hengitystievirusinfektio ja krooninen keuhkoallograftin toimintahäiriö

**Esimerkki 1.5332**

Pensastauti on yleisin kuumeinen sairaus Koreassa syksyllä. Jeju-saari on Etelä-Korean suurin saari, ja sillä on omaleimainen valtameri-ilmasto. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää pensastautien epidemiologiset ominaisuudet Jejun saarella. Tammikuun 2011 ja joulukuun 2016 välisenä aikana Jejun saarella diagnosoitiin 446 potilasta, joilla todettiin scrub typhus. Potilaiden henkilötiedot ja ympäristötekijät, jotka saattavat liittyä scrub typhukseen, tutkittiin ja analysoitiin takautuvasti. Potilaiden keski-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 8-91 vuotta), ja 43 prosenttia heistä työskenteli maa- ja metsätaloudessa tai karjankasvatuksessa. Työstä riippumatta 87 % potilaista oli työskennellyt joko ulkona tai harjoittanut muuta toimintaa ennen scrub typhukseen sairastumista. Jejun saaren etelä- ja kaakkoisalueilla, erityisesti Namwon-eupissa, esiintyi eniten pensaikkotyyfusta. Mandariinitarhojen työntekijät näyttivät olevan suurin riskiryhmä saada scrub typhus -tartunta. Pensastauti oli Jejun saarella ainutlaatuinen. Jotta pensastautia voitaisiin ehkäistä tehokkaasti, olisi joka vuosi kehitettävä yksilöllisiä alueellisia lähestymistapoja taudin epidemiologisten ominaisuuksien perusteella.

**Tulos**

제주도 쯔쯔가무시증의 역학적 역학적 특성 Scrub typhus -bakteerin epidemiologiset piirteet Jejun saarella

**Esimerkki 1.5333**

Heikennettyjä virusrokotteita voidaan tuottaa kohdentamalla olennaisia patogeenisuustekijöitä. Raportoimme tässä heikennetyn rekombinanttirokotteen rationaalisesta suunnittelusta, joka perustuu ei-rakenteellisen proteiinin 1 (nsp1) koodaavan sekvenssin poistoon. Soluviljelmissä hiiren hepatiittiviruksen (MHV) nsp1, kuten sen SARS-koronaviruksen homologi, vähensi voimakkaasti solujen geeniekspressiota. Nsp1:n vaikutusta MHV:n replikaatioon in vitro ja in vivo analysoitiin käyttämällä rekombinantti-MHV:tä, joka koodaa deletion nsp1:tä koodaavassa sekvenssissä. Rekombinantti-MHV:n nsp1-mutaatio kasvoi normaalisti kudosviljelmissä, mutta heikentyi voimakkaasti in vivo. nsp1-mutanttiviruksen lisääntyminen ja leviäminen palautui lähes villin tyypin tasolle tyypin I interferoni (IFN) -reseptorin puutteellisissa hiirissä, mikä osoittaa, että nsp1 häiritsee tehokkaasti tyypin I IFN-järjestelmää. Tärkeää on, että nsp1-mutaatioviruksen replikaatio ammattimaisissa antigeenejä esittelevissä soluissa, kuten tavanomaisissa dendriittisoluissa ja makrofageissa, ja tyypin I IFN:n induktio plasmasytoidisissa dendriittisoluissa ei heikentynyt. Lisäksi jopa pienetkin nsp1-mutantti-MHV-annokset saivat aikaan voimakkaan sytotoksisen T-soluvasteen ja suojasivat hiiriä homologiselta ja heterologiselta virushaasteelta. Esitetty vaimennusstrategia tarjoaa paradigman erittäin tehokkaiden koronavirusrokotteiden kehittämiselle.

**Tulos**

Coronaviruksen ei-rakenteellinen proteiini 1 on merkittävä patogeenisuustekijä: Vaikutukset koronavirusrokotteiden rationaaliseen suunnitteluun.

**Esimerkki 1.5334**

Sekä sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymä että sikainfluenssa ovat akuutteja, erittäin tarttuvia sikatauteja. Nämä taudit ovat vakava uhka sikataloudelle ja aiheuttavat suuria taloudellisia menetyksiä maailmanlaajuisesti. Tässä tutkimuksessa kehitimme kimeerisen viruksen kaltaisen hiukkasen (VLP) rokotekandidaatin sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirusta (PRRSV) ja H3N2-influenssavirusta vastaan ja tutkimme sen immunogeenisuutta hiirillä. H3N2-influenssaviruksen HA- ja M1-proteiinit ja PRRSV:n GP5-proteiini, joka on fuusioitu NA-proteiinin sytoplasmisiin ja transmembraanisiin domeeneihin, sisällytettiin kimeerisiin VLP:iin. Immuunivasteiden analyysi osoitti, että kimeeriset VLP:t saivat aikaan seerumin vasta-aineita, jotka olivat spesifisiä sekä PRRSV:n GP5:lle että H3N2:n HA-proteiinille, ja ne stimuloivat soluvälitteisiä immuunivasteet verrattuna vastauksiin, joita saatiin vastaaville määrille inaktivoituja viruksia. Kaiken kaikkiaan tulokset osoittivat, että kimeerinen VLP-rokote on mahdollinen strategia turvallisen ja tehokkaan rokotteen kehittämiseksi PRRSV- ja H3N2-influenssaviruksen torjumiseksi. C. Xue ja W. Wang osallistuivat yhtä paljon tähän työhön.

**Tulos**

Kimeeriset influenssaviruksen kaltaiset hiukkaset, jotka sisältävät sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen GP5-proteiinia ja influenssaviruksen HA- ja M1-proteiineja.

**Esimerkki 1.5335**

(n = 83) ja hoitohenkilökunta (n = 12) joutui suorittamaan dialyysihoitoa eristetyssä ympäristössä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin eristyksissä tapahtuvan dialyysihoidon aiheuttaman stressin vaikutuksia. HD-potilailta ja hoitohenkilökunnalta kerättiin plasmanäytteet eristämisen aikaan (M0), seuraavana kuukautena (M1) ja kolme kuukautta eristämisen jälkeen (M3). Stressiä mittaavia parametreja olivat kiertävä soluvapaa genominen DNA (ccf-gDNA), kiertävä soluvapaa mitokondrioiden DNA (ccf-mtDNA) ja pentraksiini-3 (PTX-3). Hct:n, kt/v:n ja ca x p:n alentuneet arvot palautuivat kahden viikon eristyksen päätyttyä. ccf-gDNA:n ja ccf-mtDNA:n pitoisuudet olivat korkeimmat M0-hetkellä ja laskivat vähitellen sekä HD-potilailla että hoitohenkilökunnalla. HD-potilailla ccf-gDNA:n ja ccf-mtDNA:n normalisoituminen oli merkittävästi viivästynyt verrattuna hoitohenkilökunnan vasteeseen. PTX-3 lisääntyi vain HD-potilailla ja oli korkeimmillaan M0:ssa, minkä jälkeen se väheni vähitellen. Lääketieteellinen eristäminen ja epänormaali hoidon laatu MERS-epidemian aikana aiheuttivat HD-potilaille äärimmäistä stressiä. Plasman soluvapaa DNA ja PTX-3 näyttävät olevan hyviä stressin ja hoidon laadun indikaattoreita HD-potilailla. Plasman soluvapaan genomisen DNA:n ja soluvapaan mitokondrioiden DNA:n mittaaminen. Kiertävä cf-DNA uutettiin 200 μl:sta plasmaa QIAamp DNeasy Blood and Tissue kitillä (Qiagen, Valencia, Calif). ccf-gDNA ja ccf-mtDNA monistettiin StepOnePlus-reaaliaikaisella PCR-järjestelmällä (Applied Biosystems, Massachusetts). Ihmisen NADH1-dehydrogenaasi 1 -geenin (ND1) alukkeita käytettiin mtDNA:n osalta ja ihmisen lipoproteiinilipaasigeenin (LPL) alukkeita gDNA:n osalta. ND1:n ja LPL:n DNA-standardifragmentit syntetisoitiin käyttämällä Integrated DNA Technologies -pakettia (IDT, Coralville, IA) absoluuttista kvantifiointia varten. Fragmenttiliuokset laimennettiin 10-kertaisesti sarjallisesti. DNA:n pitoisuudet muunnettiin kopioluvuiksi käyttäen Andrew Staroscik Calculator -laskuria absoluuttisen kopioluvun määrittämiseksi templaatista 33 . Kaikki näytteet analysoitiin kahtena kappaleena, ja jokaiseen analyysiin sisällytettiin negatiivinen kontrolli ilman mallia. Pentraksiini-3 (PTX-3) ELIZA. PTX-3:n taso plasmassa mitattiin Quantikine ELISA Human Pentraxin 3/TSG-13 -kitillä (R&D Systems, Minneapolis) valmistajan protokollan mukaisesti. Havaitsemisalue oli 0,31-20,00 ng/ml. Pitoisuudet määritettiin käyttämällä valmistajan toimittamista spesifisistä standardeista muodostettua standardikäyrää. Jokainen näyte mitattiin kahtena kappaleena. Tilastot. Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelmistolla (versio 20 SPSS, Inc., Chicago, IL). Normaalisti jakautuneiden muuttujien vertailussa käytettiin Studentin t-testiä ja yksisuuntaista ANOVA-analyysia, ja tiedot esitetään keskiarvona ± SE. Mann-Whitneyn U- ja Kruskal-Wallisin testejä käytettiin sellaisten muuttujien vertailuun, jotka eivät olleet normaalisti jakautuneita. Korrelaatiot arvioitiin Pearsonin korrelaatiokertoimella parametristen jakaumien osalta. Tilastollinen merkitsevyys asetettiin arvolle P < 0,05.

**Tulos**

Väistämätön eristäminen ja stressimarkkereiden muutos hemodialyysipotilailla vuoden 2015 MERS- CoV-epidemian aikana Koreassa OPEN

**Esimerkki 1.5336**

Taustaa: OC43-, HKU1-, 229E- ja NL63-koronavirusten (HCoV) tartunnan laajuus terveisiin lapsiin on tuntematon. Infektioiden esiintymistiheys tiedetään vain sairaalahoidossa olevista lapsista. Tavoitteet: Vertailemalla infektioiden esiintymistiheyttä lapsilla, joilla on lievä infektio, ja sairaalahoitoa tarvitsevien lasten esiintymistiheyttä voidaan selvittää, johtaako jonkin neljän HCoV:n aiheuttama infektio vakavampaan tautiin. Lisäksi serokonversioiden järjestys voi paljastaa, suojaako yhden HCoV:n aiheuttama tartunta muiden HCoV:iden aiheuttamalta tartunnalta. Tutkimusasetelma: Seurattiin kahta eri tutkimusryhmää: terveitä lapsia ja lapsia, jotka joutuivat sairaalaan hengitystieinfektion vuoksi. HCoV:n luonnollisen tartunnan määrä terveillä lapsilla saatiin serologisesti 25 vastasyntyneeltä (seurattu 0-20 kuukautta). Vakavan HCoV-infektion esiintymistiheys määritettiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä 1471:stä sairaalahoitoon otetusta lapsesta (<2-vuotiaat), joilla oli akuutti hengitystiesairaus. Tulokset: Suurin osa terveistä lapsista serokonvertoitui HCoV-OC43:n (n = 19) ja HCoV-NL63:n (n = 17) osalta, HCoV-HKU1:n (n = 9) ja HCoV-229E:n (n = 5) osalta vähemmän. Erityisesti HCoV-HKU1-serokonversiota ei esiintynyt HCoV-OC43-infektion jälkeen. Myös HCoV-229E-infektiota havaittiin harvoin HCoV-NL63-infektion jälkeen (1 viidestä). Sairaalassa 207 (14 %) 1471 lapsesta oli HCoV-positiivisia. Jälleen havaittiin eniten HCoV-OC43- (n = 85) ja HCoV-NL63 (n = 60) tartuntoja, ja seuraavina olivat HCoV-HKU1 (n = 47) ja HCoV-229E (n = 15). Päätelmät: HCoV-NL63- ja HCoV-OC43-infektioita esiintyy usein varhaislapsuudessa, useammin kuin HCoV-HKU1- tai HCoV-229E-infektioita. HCoV-OC43- ja HCoV-NL63-infektiot saattavat aiheuttaa immuniteettia, joka suojaa myöhemmiltä HCoV-HKU1- ja HCoV-229E-infektioilta, mikä selittäisi, miksi HCoV-OC43- ja HCoV-NL63-infektiot ovat yleisimpiä HCoV-infektioita. Ei ole viitteitä siitä, että jonkin HCoV:n aiheuttama infektio olisi patogeenisempi kuin muiden. Kruunu

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen OC43- ja NL63-infektioiden hallitsevuus imeväisikäisillä.

**Esimerkki 1.5337**

Tavoite Kuvata, miten A(H1N1)2009-influenssapandemian [A(H1N1)pdm09] aktiivisuus vaihteli tutkimusjakson aikana Laskimme viikoittain A(H1N1)pdm09-positiivisten näytteiden osuudet kaikista tutkimusjakson aikana havaituista A(H1N1)pdm09-positiivisista näytteistä kunkin maan osalta. Vertailimme pandemia-aktiivisuuden parametreja (esim. A(H1N1)pdm09:n viikoittainen huippuosuus [huippuaktiivisuus], A(H1N1)pdm09:n kumulatiivisen viikoittaisen osuuden 5. ja 95. persentiilin väliin jäävien viikkojen lukumäärä [aktiivisuuden kesto]) lauhkeilla ja trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla sijaitsevien maiden välillä. Määritimme A(H1N1)pdm09:n osuuden kaikista influenssa A -näytteistä maittain ja korreloimme sen maiden keskileveysasteiden kanssa. Tulokset Analysoimme tietoja 80 maasta (47 lauhkean ja 33 trooppisen ja subtrooppisen alueen maata). Huippuviikolla todettujen tapausten mediaaniosuus oli suurempi lauhkeilla (0Á12) kuin trooppisilla ja subtrooppisilla (0Á09) alueilla (P < 0Á01). Toiminnan mediaanikesto oli pidempi trooppisissa ja subtrooppisissa maissa (27 viikkoa) kuin lauhkeissa maissa (20 viikkoa) (P < 0Á01). Useimmissa lauhkeissa maissa (98 %) pandemia-aktiivisuuden huippu ajoittui syksyn ja talven väliseen aikaan. Maan keskileveysasteen ja A(H1N1)pdm09:n osuuden kaikista A-influenssanäytteistä välillä oli positiivinen korrelaatio (r: 0Á76; P < 0Á01). Johtopäätökset A(H1N1)pdm09:n leviäminen oli samankaltaista kuin kausi-influenssan leviäminen, sillä aktiivisuus vaihteli lauhkean ja trooppisen ja subtrooppisen alueen maiden välillä sekä vuodenajan mukaan. Tuloksemme viittaavat siihen, että näiden tekijöiden huomioon ottamisesta voi olla hyötyä tulevan pandemiasuunnittelun yhteydessä. Avainsanat Vuoden 2009 influenssa A(H1N1), influenssapandemia, kausiluonteisuus. Please cite this paper as: Storms et al. (2013) Worldwide transmission and seasonal variation of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus activity during the

**Tulos**

Maailmanlaajuinen influenssaohjelma, Maailman terveysjärjestö

**Esimerkki 1.5338**

Arvioidaksemme ihmisen bocaviruksen (hBoV) roolia hengitystiesairauksien aiheuttajana, viruskuorman merkitystä hengitystiesairauden tyypissä ja vakavuudessa sekä eri hBoV-lajien patogeenisuutta, tutkimme kaikkia hBoV-positiivisia nenänielunäytteitä, jotka kerättiin lapsilta, jotka kävivät päivystyksessä hengitystieinfektion vuoksi kolmen talven aikana (). Ihmisen bovovirus havaittiin hengitystieviruspaneelin pikamäärityksellä ja reaaliaikaisella PCR:llä. Niistä 1 823 nenänielunäytteestä 104 (5,7 %) oli positiivisia hBoV:n suhteen; samanlainen esiintyvyys havaittiin kaikkina kolmena tutkittuna ajanjaksona. HBoV-tartunnan saaneista lapsista 53,8 prosenttia oli 1-2-vuotiaita, ja hBoV todettiin yksin 57/104 (54,8 %) tapauksessa. Kaikki havaitut hBoV-kannat kuuluivat genotyyppiin 1. Mediaani hBoV-kuormitus oli merkittävästi suurempi näytteissä, jotka sisälsivät kantoja, joissa oli sekä N546H- että T590S-mutaatioita, verrattuna muihin näytteisiin (p<0,05). Lapsilla, joilla oli yksi hBoV-1-infektio, oli useammin ylähengitystieinfektioita (URTI) kuin niillä, joilla oli samanaikainen infektio (37,0 % vs. 17,8 %, p = 0,04). Sairaalahoidon kesto oli pidempi lapsilla, joilla oli korkea viruspitoisuus, kuin lapsilla, joilla oli matala viruspitoisuus (8,0 ±2,2 päivää vs. 5,0 ±1,5 päivää, p = 0,03), ja aerosolihoidon käyttö oli yleisempää lapsilla, joilla oli korkea viruspitoisuus, kuin lapsilla, joilla oli matala viruspitoisuus (77,1 % vs. 55,7 %, p = 0,04). Tämä tutkimus osoittaa, että hBoV on suhteellisen harvinainen mutta vakaa tartunnanaiheuttaja lapsilla ja että hBoV1 näyttää olevan ainoa Italiassa hengitystietutkimuksissa havaittu kanta. Kliinisestä näkökulmasta hBoV1:llä näyttää olevan suurimmalla osalla terveistä lapsista suhteellisen vähän kliinistä merkitystä. Lisäksi viruskuorma vaikuttaa ainoastaan sairaalahoidon kestoon ja aerosolihoidon käyttöön ilman yhteyttä hengitystiesairauden sijaintiin.

**Tulos**

Bocavirusinfektio muuten terveillä lapsilla, joilla on hengitystiesairaus.

**Esimerkki 1.5339**

Hengitystieinfektiot, joita aiheuttaa hengitystiesynktiovirus (RSV), ovat imeväisikäisten sairaalahoitojen tärkein syy, ja ne vaikuttavat keuhkojen pysyvään heikentymiseen ja astman kehittymiseen. Neutrofiilit infiltroivat RSV:n aiheuttamaa bronkioliittia sairastavien lapsipotilaiden hengitysteihin valtavia määriä: noin 80 prosenttia infiltroiduista soluista on neutrofiilejä. Ei kuitenkaan ole selvää, miksi neutrofiilit rekrytoituvat viruksen aiheuttaman hengitystieinfektion paikalle. Tässä katsauksessa käsitellään neutrofiilien hyödyllistä ja patologista osuutta RSV-infektion immuunivasteessa. Neutrofiilit voivat rajoittaa viruksen lisääntymistä ja leviämistä sekä stimuloida tehokasta antiviraalista adaptiivista immuunivastetta. Neutrofiilien antimikrobisten aseiden alhainen spesifisyys mahdollistaa kuitenkin kudosten sivuvaurioiden syntymisen. Neutrofiilien aiheuttamilla hengitysteiden vaurioilla imeväisen keuhkojen herkässä kehitysvaiheessa on pysyviä haitallisia seurauksia keuhkojen arkkitehtuurille, ja ne saattavat edistää astman puhkeamista alttiilla henkilöillä. Ehdotamme, että neutrofiilien farmakologista modulaatiota olisi tutkittava vakavien RSV:n aiheuttamien keuhkoputkien tulevan hoidon mahdollisuutena ja siten estettävä myöhemmän astman syntyminen. Neutrofiilien antiviraaliset toiminnot viittaavat siihen, että neutrofiilien kohdentaminen RSV:n aiheuttamaa bronkioliittia sairastavilla potilailla on parasta toteuttaa antiviraalisen hoidon yhteydessä. (J Allergy Clin Immunol 2015;136:838-47.)

**Tulos**

Neutrofiilit hengitysteiden synktiovirusinfektiossa: Kohde astman ehkäisemiseksi

**Esimerkki 1.5340**

Cox, E., Pensaert, M.B., Callebaut, P. ja van Deun, K., 1990. Sian hengitystiekoronaviruksen, joka on antigeenisesti läheistä sukua tarttuvalle gastroenteriittivirukselle, suolistossa tapahtuva replikaatio. Vet. Microbiol., Viikon ikäisiin porsaisiin inokuloitiin sikojen hengitystiekoronavirusta (PRCV) joko laskimoon tai suoraan ruoansulatuskanavan luumeniin. Molemmilla inokulaatioreiteillä virus eristettiin kaudaalisesta ohutsuolesta. Viruksen replikaatiota havaittiin kuitenkin vain, kun virus inokuloitiin ruoansulatuskanavaan > 10 3 TCIDso:n määrinä. Replikaatio rajoittui muutamiin tunnistamattomiin soluihin, jotka sijaitsivat epiteelikerroksessa tai sen alapuolella villus- tai kryptakohdissa. Virus erittyi ulosteisiin useiden päivien ajan, mutta hengitysteiden infektioita esiintyi harvoin samoilla sioilla. Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että PRCV:n ja tarttuvan gastroenteriittiviruksen molekyylirakenteen pienet muutokset ovat johtaneet merkittäviin muutoksiin isäntäsolujen tropismissa.

**Tulos**

Sian hengitystiekoronaviruksen, joka on antigeenisesti läheistä sukua suolistoperäiselle tarttuvalle gastroenteriittivirukselle, suolistossa tapahtuva replikaatio.

**Esimerkki 1.5341**

Afrikkalaisen sikaruton virusinfektio (ASFV) indusoi apoptoosin infektoituneessa solussa, mutta tämän aktivaation seurauksia viruksen replikaatiolle ei ole määritelty. Apoptoosin roolin selvittämiseksi ASFV-infektiossa analysoimme kaspaasi-induktiota infektion aikana ja kaspaasin eston vaikutusta virustuotantoon. Kaspaasit 3, 9 ja 12 aktivoituivat 16 tuntia infektion jälkeen, mutta kaspaasi 8 ei. Kaspaasi 3:n aktivoituminen infektion alkuvaiheessa näytti olevan ratkaisevan tärkeää viruksen tehokkaalle poistumiselle. Lisäksi membraanin blebbingin estäminen vähensi viruspartikkelien vapautumista solusta. ASFV käyttää endoplasmista retikulumia (ER) replikaatiopaikkana, ja tämä prosessi voi laukaista ER-stressin ja isäntäsolun unfolded protein response (UPR) -reaktion. Kaspaasi 12:n aktivaation lisäksi ER-stressin indikaattoreihin kuuluu chaperonien kalnexiinin ja kalretikuliinin nouseva säätely virusinfektion yhteydessä. Lisäksi ASFV indusoi UPR:n transkriptiotekijä 6:n signaalireittiä, mutta ei proteiinikinaasin kaltaista ER-kinaasia tai inositolia vaativan entsyymin 1 reittiä. Näin ollen ASFV:n kyky säädellä UPR:ää saattaa estää varhaista apoptoosia ja varmistaa viruksen lisääntymisen.

**Tulos**

ATF6:n haara, joka liittyy proteiinivasteeseen ja apoptoosiin, aktivoituu edistämään afrikkalaisen sikaruton virusinfektiota.

**Esimerkki 1.5342**

C57-kannan hiirille inokuloitiin vatsansisäisesti denaturoituja hiiren hepatiittiviruskannan 3 hiukkasia ja viruksen pintaprojektiota, kalvoa ja ribonukleoproteiinien osakomponentteja, jotka saatiin detergenttikäsitellyistä puhdistetuista virusvalmisteista. Kaikilla immunisoiduilla eläimillä kehittyi seerumissa runsaasti vasta-aineita vastaavia antigeenejä vastaan, jotka voitiin havaita entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä. Hiiret, jotka oli immunisoitu denaturoiduilla viruspartikkeleilla tai pintaprojektioilla, olivat suojattuja hiiren hepatiittiviruskannan 3 tartunnalta, kun taas immunisointi viruksen kalvoilla tai ribonukleoproteiinien osakomponenteilla ei suojannut hiiriä virushaasteelta.

**Tulos**

Archives of Virology Hiiren hepatiittiviruskannan 3 subkomponenttien antigeenisyys C57-kannan Miee:ssä

**Esimerkki 1.5343**

a b s t r a c t Syklofiliini A (CyPA) on peptidyyli-prolyyli-sis/trans-isomeraasi, joka on alun perin tunnistettu immunosuppressiivisen lääkkeen syklosporiini A:n kohdelääkkeeksi. Useat raportit ovat osoittaneet, että CyPA:lla on ratkaiseva rooli virusten, kuten ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), hepatiitti C -viruksen (HCV) ja hepatiitti B -viruksen (HBV), menestyksekkäässä lisääntymisessä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että CyPA:lla on myös estävä vaikutus joidenkin virusten, kuten influenssa A -viruksen ja rotaviruksen, replikaatioon. Lisäksi CyPA voi myös säädellä isännän IFN-I-vastetta virusinfektioihin. Yhdessä nämä todisteet osoittivat CyPA:n moninaiset roolit virusinfektioissa.

**Tulos**

Syklofiliini A ja virusinfektiot

**Esimerkki 1.5344**

Makroautofagiaan (autofagia) kuuluu kaksoiskalvoisen organellin, autofagosomin, muodostuminen, joka eristää sytoplasman komponentteja, jotka hajoavat sen fuusioituessa lysosomin kanssa (Stolz et al., 2014; Kaur ja Debnath, 2015) . Hiivalla tehdyissä tutkimuksissa on tunnistettu >30 autofagiaan liittyvää (ATG) proteiinia, joista monille on tunnistettu nisäkkäiden ortologit. Autofagian kanoninen prosessi alkaa fagosforin kokoamispaikalla tapahtuvasta aloituksesta, jota välittää UNC51-kaltainen kinaasi (ULK) -kompleksi, joka koostuu ATG-proteiineista ULK1/2, ATG13, FIP200 ja ATG101. ULK-kompleksi tukee Beclin 1:stä (ATG6), ATG14:stä ja VPS34:stä koostuvan luokan III fosfatidylinositoli-3-kinaasikompleksin aktivoitumista, jolloin syntyy fosfatidylinositolitrifosfaattia, joka toimii alkuvaiheen kalvomerkkinä, jonka varhaiset autofagiset efektoriproteiinit tunnistavat. Fagosforin kalvon laajenemista välittävät kaksi ubikitiinin kaltaista konjugaatiojärjestelmää, joihin osallistuu useita ATG-proteiineja ja jotka lopulta johtavat mikrotubulukseen assosioituneen proteiini 1:n kevytketju 3:n (LC3), nisäkkään ATG8:n ortologin, lipidoitumiseen. LC3:n tunnistavat autofagian kuormareseptorit, jotka edistävät proteiinien, organellien tai mikrobien valikoivaa talteenottoa ja nielemistä. Suljettu autofagosomi kulkeutuu sitten lysosomiin ja fuusioituu sen kanssa rahtinsa hajottamiseksi (Stolz ym., 2014; Kaur ja Debnath, 2015) . ATG-proteiineja on perinteisesti tutkittu niiden roolista autofagosomin muodostumisessa ja kypsymisessä, mutta olemme viime aikoina alkaneet ymmärtää, että niillä voi olla pleiotrooppisia tehtäviä autofagian ulkopuolella (Bestebroer ym., 2013) . Tässä numerossa Mauthe et al. korostavat kattavan toiminnallisen seulan avulla, jossa ATG-proteiineja etsitään viruksen replikaation hallinnassa, ATG-proteiinien ei-perinteisten toimintojen merkitystä isännän virusvasteessa. Mauthe et al. (2016) tutkivat kiertotutkimuksessa, jossa tarkasteltiin useita virusinfektiomalleja, ATG-proteiinien yksittäisiä rooleja herpes simplex -viruksen tyypin 1, hiiren hepatiittiviruksen (MHV), rokoteviruksen (VaV), semlikin metsäviruksen, enkefalomyokardiittiviruksen ja influenssa A -viruksen replikaatiossa. Kirjoittajat loivat kuratoidun siRNA-kirjaston, joka kohdistui kaikkiin ATG-proteiineihin yksitellen sekä funktionaalisesti redundantteihin ryhmiin samanaikaisesti arvioidakseen, miten ne edistävät näiden kuuden viruksen replikaatiota kahdessa mallisolulinjassa (HeLa ja U2OS). Heidän seulontansa paljastaa, että ATG-proteiinien epätavanomaiset toiminnot ovat laajalle levinneet; kaiken kaikkiaan 16:lla testatuista 44 ATG-proteiinista (36 %) näyttää olevan epätavanomaisia toimintoja. Yksittäisten ATG-geenien tyrmääminen johtaa harvoin yhteneviin vaikutuksiin viruksen replikaatioon, mikä puhuu autofagian yleistä roolia vastaan. Kirjoittajat eivät myöskään pysty tunnistamaan mitään yksittäistä ATG-proteiinia, joka säätelisi virusten replikaatiota kaikissa testatuissa viruksissa; pikemminkin tietyt ATG-geenit vaikuttivat kunkin viruksen replikaatioon. Huomionarvoista on, että suurin osa ATG-proteiineista vaikuttaa myönteisesti VaV:n replikaatioon U2OS-soluissa, mutta vaikuttaa kielteisesti VaV:n replikaatioon HeLa-soluissa. Kaiken kaikkiaan ATG:n toimintakadon vaikutus viruksen replikaatioon on erittäin ATG-, virus- ja solulinjakohtainen. Osoittaakseen ATG-proteiinien autofagiasta riippumattomia toimintoja kirjoittajat tutkivat ATG13:a ja FIP200:a, kahta ULK-kompleksin proteiinia, jotka käynnistävät autofagosomin muodostumisen, ja havaitsivat, että näillä proteiineilla on muiden ULK-kompleksin komponenttien vaikutuksista poikkeavia vaikutuksia viruksen replikaatioon. Mauthe ym. (2016) osoittavat, että ATG13:n ja FIP200:n ehtyminen vähentää kahden pikornaviruksen, enkefalomyokardiittiviruksen ja coxsackievirus (CV) B3:n, replikaatiota, kun taas muut ULK-kompleksin komponentit edistävät niiden replikaatiota. Lisäksi ULK-kompleksin aktiivisuuden pääasiallisessa ylävirran säätelyssä, nisäkkäiden rapamysiinikompleksin 1-kohteessa, ei ilmennyt muutoksia aktiivisuudessa infektion tai ULK-kompleksin komponenttien knockdownin aikana. Kaiken kaikkiaan nämä todisteet osoittavat, että ATG13 ja FIP200 toimivat ULK-kompleksista riippumatta muuttaakseen pikornavirusten replikaatiota autofagian ulkopuolella. Vaikka tämän ATG13:n ja FIP200:n epätavanomaisen toiminnan tarkka mekanismi on vielä selvittämättä, Mauthe et al. (2016) paljastivat, että nämä proteiinit kontrolloivat viruksen replikaatiota viruksen sisäänpääsyn tai viruksen translaation sijasta. ATG13 ja FIP200 eivät kuitenkaan ole vuorovaikutuksessa minkään CV-proteiinin kanssa eivätkä vaikuta CV:n replikaatiorakenteiden morfologiaan, mikä viittaa siihen, että autofagiaan liittyvillä (ATG) proteiineilla on yhä useammin osoitettu olevan muitakin toimintoja kuin solujen itsesyöminen. Tässä numerossa Mauthe et al. (2016. J. Cell Biol. http ://dx .doi .org /10 .1083 /jcb .201602046) suorittavat ATG-proteomin puolueettoman RNA-interferenssiseulan paljastaakseen ATG-proteiineille lukuisia ei-kanonisia rooleja virusinfektion aikana.

**Tulos**

Autofagian ja infektion risteyskohdassa: ATG-proteiinien ei-kanoninen rooli virusten replikaatiossa.

**Esimerkki 1.5345**

Solunsisäinen ympäristö on äärimmäisen täynnä vapaata vettä ja lähes täysin tyhjää tilaa. On ilmeistä, että hieman suolatut vesiliuokset, jotka sisältävät pieniä pitoisuuksia kiinnostavaa biomolekyyliä, ovat liian yksinkertaisia jäljittelemään "tosielämän" tilannetta, jossa kiinnostava biomolekyyli häipyy ja kahlaa tiukasti pakkautuneen väkijoukon läpi. Laboratoriokäytännössä tällaista makromolekyylien väkijoukkoa jäljitellään tyypillisesti väkevillä liuoksilla, joissa on erilaisia polymeerejä, jotka toimivat mallina "väkijoukkoja". Näissä olosuhteissa tehdyt tutkimukset osoittivat, että makromolekyylien ahtaus saattaa vaikuttaa proteiinien rakenteeseen, taittumiseen, muotoon, konformaatiovakauteen, pienten molekyylien sitoutumiseen, entsymaattiseen aktiivisuuteen, proteiini-proteiini-interaktioihin, proteiini-nukleiinihappovuorovaikutuksiin ja patologiseen aggregaatioon. Tämän katsauksen tavoitteena on analysoida systemaattisesti tällä hetkellä saatavilla olevaa kokeellista tietoa OPEN ACCESS Int. J. Mol. Sci. 2014, 15 23091 makromolekyylien ahtauden vaikutuksesta proteiinimolekyyliin. Katsaus kattaa yli 320 artikkelia ja edustaa siten yhtä kattavinta kokoelmaa tämän jännittävän alueen nykyisestä tietämyksestä.

**Tulos**

Mitä makromolekyylien ahtaus voi tehdä proteiinille?

**Esimerkki 1.5346**

Tässä tutkimuksessa raportoidaan reaaliaikaisen konvektiivisen polymeraasiketjureaktiolaitteen (RT-cPCR) prototyypin suunnittelusta, analysoinnista, integroinnista ja testauksesta. Laitteessa käytetään värillistä ladattua kytkentälaitetta (CCD) havaitsemaan RT-cPCR-seoksen fluoresenssin intensiteetin emissiota mikrolitran tilavuuden lasikapillaarissa. Yksinkertaisen mekanisminsa vuoksi DNA:n monistaminen edellyttää cPCR-tekniikan käyttöä ilman termosyklin valvontaa. Virtauskuvio ja lämpötilajakauma voivat vaikuttaa suuresti cPCR-prosessiin kapillaariputkessa, ja tässä tutkimuksessa tehtiin ensimmäistä kertaa laskennallinen nestedynamiikkasimulaatio (CFD) RT-cPCR-syklin vaaditun ajanjakson arvioimiseksi. Tässä tutkimuksessa testattiin myös hepatiitti B -viruksen (HBV) plasmidinäytteitä sisältävää PCR-seosta käyttämällä SYBR Green I -fluoresenssimerkintäväriä prototyypin suorituskyvyn arvioimiseksi. Kuvankäsittelyjärjestelmästä saadut mittaustulokset osoittavat, että CCD-pohjaisella fluorometrillä varustetulla RT-cPCR-prototyypillä voidaan saavuttaa samanlainen DNA:n kvantifioinnin toistettavuus kuin kaupallisilla laitteilla, vaikka testattavan PCR-sekoituksen DNA:n alkuperäistä pitoisuutta vähennetään 10 kopioon/l.

**Tulos**

Reaaliaikainen konvektiivinen PCR-laite kapillaariputkessa, jossa on CCD-pohjainen fluorometri.

**Esimerkki 1.5347**

Tutkimukseen valittiin yhteensä 1002 potilasta, ja 892 potilasta otettiin mukaan (110 potilasta suljettiin pois ennalta määriteltyjen poissulkukriteerien perusteella). Potilaat luokiteltiin "Menetelmät"-osassa kuvatun viitestandardiprosessin perusteella neljään eri diagnoosiryhmään: i) bakteeri; ii) virus; iii) ei ilmeistä tartuntatautia tai terve (kontrollit); ja iv) määrittelemätön. Potilaat, joilla lautakunta oli diagnosoinut sekainfektion (bakteeri- ja virusinfektiot), merkittiin bakteeri-infektioryhmään, koska niitä hoidetaan samalla tavalla (esim. antibioottihoito) (ks. "Menetelmät", kuva 1A ). Kaikkiaan 89 prosentille kaikista ilmoittautuneista potilaista määritettiin diagnoosi, mikä on lähellä kirjallisuudessa esitettyä raja-arvoa [1-3]. Seuraavissa jaksoissa esitetään yksityiskohtainen kuvaus potilaiden ominaisuuksista, joihin sisältyvät kaikki potilaat, joilla oli lopullinen diagnoosi (n=794): 765 potilasta, jotka kuuluivat tutkimuskohorttiin, ja 29 potilasta, joiden seeruminäytteet loppuivat seulontavaiheessa (kuva 1). Tutkimukseen rekrytoitiin kaikenikäisiä potilaita. Sovitun diagnoosin saaneisiin potilaisiin (diagnosoidut potilaat; n=794) kuului enemmän lapsipotilaita (≤18 vuotta) kuin aikuispotilaita (>18 vuotta) (445 potilasta [56 %] vs. 349 [44 %]). Ikäjakauma oli suhteellisen tasainen 20-80-vuotiailla potilailla ja oli korkeimmillaan <4-vuotiailla lapsipotilailla (kuva S2) . Pediatristen potilaiden havaittu ikäjakauma vastaa odotettua ja edustaa taustajakaumaa sairaalahoitoympäristössä [4] (esim. päivystysosastolla [ED], pediatrian osastoilla ja sisätautien osastoilla). Tutkimukseen rekrytoitiin potilaita molemmista sukupuolista. Potilaspopulaatio oli sukupuolijakauman suhteen tasapainoinen (47 % naisia, 53 % miehiä).

**Tulos**

3. Tukitiedot S3 - Kohortin ominaisuudet 3.1. Yhteenveto tässä tutkimuksessa käytetyistä potilaskohorteista

**Esimerkki 1.5348**

Taustaa: Sian epidemian aiheuttama ripuli (PED) on imettävien porsaiden tappava tartuntatauti, jonka oireisiin kuuluu PED-viruksen (PEDV) aiheuttama vetinen ripuli. Japanissa on käytetty 1990-luvun lopusta lähtien genoryhmän 1 virukseen perustuvia eläviä rokotteita, ja merkittävä osa rokotteesta on ollut käytössä myös sen jälkeen, kun uusia genoryhmiä tuli markkinoille vuonna 2013. Tässä tutkimuksessa arvioimme tavanomaisen PED-elinrokotteen vaikutusta vastikään yleistyneeseen genoryhmän 2 kenttäkantaan koe- ja kenttätilanteissa. Menetelmät: Kahdelle tiineelle emakolle annettiin kaksi kertaa elävää rokotetta ennen porsimista. Yksi tiineenä oleva emakko toimi negatiivisena kontrollina. Kaikki vastasyntyneet porsaat altistettiin genoryhmän 2 virukselle, ja kliinisiä oireita seurattiin 7 päivän ajan altistuksen jälkeen. PEDV-spesifiset immuunivasteet emakoiden seerumista ja maidosta määritettiin viruksen neutralointimäärityksellä. Elävän PED-rokotteen tehoa rokotetuilla ja rokottamattomilla tiloilla arvioitiin vertaamalla imettävien porsaiden kuolleisuutta PED:n puhkeamisen jälkeen. Tulokset: Rokotuksen saaneilla porsailla esiintyi vesiripulia rokotuksen kanssa tai ilman rokotusta. Rokotetuista emakoista syntyneiden porsaiden kliininen pistemäärä parani kuitenkin merkittävästi 4. päivän jälkeen. Rokotetun ryhmän porsaiden eloonjäämisaste koejakson lopussa oli 80 %, kun taas kontrolliryhmässä se oli 0 %. Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa ja kontrolliemakoiden maidossa olivat negatiivisia koko koejakson ajan, kun taas rokotetuilla emakoilla havaittiin korkeita tittereitä. Rokotetut tilat vähensivät merkittävästi imettävien porsaiden kuolleisuutta PED:n puhkeamisen jälkeen verrattuna tiloihin, joita ei rokotettu. Päätelmät: Perinteinen elävä PED-rokote sai aikaan laktogeenisen immuniteetin rokotetuilla emakoilla ja osoitti osittaista suojaa genoryhmän 2 virusta vastaan sekä koe- että kenttäolosuhteissa.

**Tulos**

Genoryhmään 1 perustuvan sikojen epidemiallisen ripulin elävän rokotteen teho genoryhmän 2 kenttäkantaa vastaan Japanissa.

**Esimerkki 1.5349**

Räjähdysmäisen nopea RNA-virusten sekvensointi johtaa nopeaan edistymiseen näiden virusten evoluution ymmärtämisessä ja tavoissa, joilla niiden genomit ovat järjestäytyneet ja ilmentyneet. Uutta tietoa saadaan genomin nukleotidisekvenssivertailujen lisäksi myös transkriboitujen mRNA:iden ja replikaation välituotteina toimivien RNA:iden suorasta sekvensoinnista. BSMV--Ohran raitamosaikkivirus; L--suuri; Ldr~johtava RNA; M~keskisuuri; NDV--Newcastlen tautivirus; NTR--ei-transloidut alueet; ORF~avoin lukukehys; PIV--parainfluenssavirus; S~pieni; ssRNA--yksisäikeinen RNA; SVS~simian virus 5; TMV--tupakkamosaikkivirus; vc RNA--viruksen komplementaarinen RNA.

**Tulos**

RNA-virukset: genomin rakenne ja evoluutio

**Esimerkki 1.5350**

Tämän lyhyen tiedonannon päätavoitteena on tiedottaa eräille mesokarnivorien kannalta kiinnostaville patogeeneille altistumisesta luonnonpuistossa (Serranía de Cuenca, Keski-Espanja) sijaitsevalla ihmisen, kotieläinten ja luonnon ekotontilla elävillä villikissoilla (Felis silvestris silvestris). Yhdeksältä elävältä eläimeltä kerättiin veri- ja limakalvonäytteitä (nenästä, sidekalvoista ja peräsuolesta) koiran distemper-viruksen (CDV), parvoviruksen (CPV/FPV), kissan leukemiaviruksen (FeLV), kissan koronaviruksen (FCoV), kissan immuunikatoviruksen (FIV), Leptospira interrogansin, Chlamydia felis -bakteerin, Ehrlichia canis -bakteerin, Toxoplasma gondii -bakteerin ja Neospora caninum -bakteerin osoittamiseksi. Käytettiin ELISA-, immunokromatografia-, mikroskooppiagglutinaatiotesti- ja PCR-määrityksiä. Tulokset osoittavat, että ensimmäisen kerran maailmassa havaittiin luonnonvaraisten kissojen altistuminen L. interrogans -bakteerille (3 positiivista / 9 analysoitua) ja ensimmäisen kerran havaittiin CVD-altistuminen (7/9), C. felis -bakteerin kantajat (2/9) ja CPV-FPV:n ulosteperäinen leviäminen (2/9) luonnonvaraisissa kissoissa Espanjassa. T. gondii- ja CPV-FPV-altistuminen havaittiin viidellä yhdeksästä analysoidusta villikissasta ja FelV-altistuminen neljällä yhdeksästä. FIV:tä, FCoV:tä, Ehrlichia canis -bakteeria ja Neospora caninumia ei havaittu. Tulokset paljastavat taudinaiheuttajien esiintymisen tutkitussa villikissapopulaatiossa, mutta näiden taudinaiheuttajien vaikutuksen tarkkaan arviointiin tämän populaation terveydentilaan tarvitaan lisää valppautta.

**Tulos**

Koiran penikkatautivirus voi vaikuttaa Euroopan luonnonvaraisten kissojen populaatioihin Keski-Espanjassa.

**Esimerkki 1.5351**

Kahden viime vuosikymmenen aikana kehitetystä antisense-strategiasta on tullut teknologia, jolla on tunnustettu terapeuttinen potentiaali, ja monet sen soveltamiseen aiemmin liittyneistä ongelmista on ratkaistu vaihtelevassa määrin. Antisense-oligodeoksinukleotidien asianmukainen toimittaminen yksittäisiin soluihin on kuitenkin edelleen tärkeä ja erittäin vaikea haaste. Synteettiset polymeerit ilmestyivät tälle näyttämölle 1980-luvun puolivälissä, ja tähän mennessä on käytetty tai ehdotettu yllättävän paljon erilaisia aineita oligodeoksinukleotidien levittämiseen. Tässä artikkelissa käsitellään antisense-strategian periaatteita, tiettyjä makromolekyylien solun sisäänottoon liittyviä näkökohtia ja toimitusmenetelmien nykytilannetta, minkä jälkeen analysoidaan yksityiskohtaisesti yrityksiä käyttää synteettisiä polymeerejä kantomatriiseina ja/tai solukalvojen permeabilointivälineinä antisense-oligodeoksinukleotidien toimittamisessa. Erilaisten polymeerien rakenteellisia näkökohtia sekä niiden käytön tuloksia, lupauksia ja rajoituksia arvioidaan kriittisesti. r

**Tulos**

Synteettisten polymeerien käyttö terapeuttisten antisense-oligodeoksinukleotidien toimittamiseen

**Esimerkki 1.5352**

Tyypin I interferoni on tärkeä virusten vastaisessa vasteessa ja synnynnäisen immuunivasteen koordinoinnissa. Tässä tutkimuksessa selvitetään interferoni-β:n käyttöä adjuvanttireaktion tehostamiseksi raivotautiviruksen (RV) rokotevektorille, joka ilmentää sekä HIV-1 Gagia että IFN-β:tä. Immunisoitujen hiirten viruskuormitusta ja immuunivastetta analysoitiin ajan myötä. Tuloksemme osoittavat, että IFN-β:tä (IFN(+)) ilmentävä RV on erittäin heikentynyt verrattuna kontrolli-RV:hen, ja osoittavat, että IFN-β:n ilmentyminen vähentää viruksen replikaatiota noin 100-kertaisesti. Replikaation vähenemisestä huolimatta niillä hiirillä, jotka oli immunisoitu IFN(+)-RV:llä, oli huomattavasti enemmän aktivoituneita CD8+ T-soluja. CD8+ T-solujen lisääntynyt aktivoituminen oli riippuvainen IFN-β-signaloinnista, sillä emme nähneet eroa IFNAR -/-hiirten infektion jälkeen. Vaikka IFN(+)-viruksella immunisoiduilla hiirillä oli suurempi primaarinen immuunivaste kuin kontrolleilla, immunisoiduilla hiirillä, jotka haastettiin Gagia ilmentävällä rokoteviinalla, ei ollut merkittävää eroa CD8+ T-solujen määrässä tai toiminnallisuudessa. Lisääntynyt CD8+ T-solujen aktivoituminen IFN-β:n läsnä ollessa, vaikka viruksen replikaatio oli huomattavasti vähentynyt, osoittaa IFN-β:n hyödyllisen vaikutuksen isännälle.

**Tulos**

Raivotautivirukseen perustuvan HIV-1-rokotevektorin ilmentämä interferoni-β toimii molekulaarisena adjuvanttina ja vähentää patogeenisuutta.

**Esimerkki 1.5353**

Nikotiinisen asetyylikoliinireseptorin alfa7:n ilmentymistä tutkittiin kehittyvässä ja aikuisen kuulojärjestelmässä hiirillä, jotka oli muunnettu homologisen rekombinaation avulla ilmentämään joko GFP:tä (alpha7GFP) tai Cre:tä (alpha7Cre). Alfa7GFP:n ilmentyminen havaitaan ensimmäisen kerran alkion (E) päivänä E13,5 spiraaliprominenssin soluissa. E14.5:een mennessä aistialueet, mukaan lukien oletetut ulommat karvasolut ja Deitersin solut, ilmentävät alpha7GFP:tä, samoin kuin yksinäiset efferenttiset kuidut. Tämä kuvio vähenee E16,5:n jälkeen basaalisesta kärkeen etenevässä vaiheessa, kun Hensenin solut ja spiraaliligamentin solut saavat alfa7GFP-ekspression. Syntymähetkellä ja sen jälkeen alpha7GFP tunnistaa myös spiraaligangliosolujen osajoukon, jonka prosessit päättyvät sisempiin karvasoluihin. Efferentit kuidut, jotka on tunnistettu periferiinillä tai kalsitoniinigeeniin liittyvällä proteiinilla, eivät ekspressoi alfa7GFP:tä. Sisäkorvan rakenteiden lisäksi alfa7GFP:tä ilmentävät voimakkaasti keskeisten kuuloratojen solut, mukaan lukien ventraalinen takimmainen sisäkorvan ydin, lateraalinen lemniscus, keskeinen colliculus inferior ja mediaalinen geniculate nucleus. Löydöksemme viittaavat siihen, että alfa7-ekspressio sekä neuronaalisissa että ei-neuronaalisissa soluissa voi vaikuttaa useisiin kuulotoimintoihin mekanismeilla, joita ei perinteisesti ole liitetty tähän reseptoriin.

**Tulos**

Nikotiinireseptorin alfa7 ilmentyminen sisäkorvan kehityksen aikana

**Esimerkki 1.5354**

Solukalvojen muodot ovat uskomattoman moninaiset sekä plasmakalvossa että kalvoon sidotuissa organelleissa. Nämä morfologiat liittyvät läheisesti solujen toimintoihin, sillä ne mahdollistavat ja säätelevät perustavanlaatuisia kalvoprosesseja. Näiden monimutkaisten geometrioiden taustalla olevia biofysikaalisia mekanismeja ei kuitenkaan täysin tunneta kalvo-proteiinikytkennän näkökulmasta. Tässä työssä keskityimme erikoistuneita endoplasmisen retikulumin lokeroita edustavien helikoidisten ramppien minimimalliin. Kun otetaan huomioon helikoidinen membraanigeometria, kysyimme, mikä on spontaanin kaarevuuden jakautuminen, jota tarvitaan tämän muodon säilyttämiseksi mekaanisessa tasapainossa? Spontaanin kaarevuuden omaavien elastisten kalvojen Helfrichin energian perusteella johdimme minimaalisten pintojen muotoyhtälön ja sovelsimme sitä helikoidisiin kalvoihin. Osoitimme, että membraanirakenteiden geometrisiin vaihteluihin liittyy spontaanin kaarevuuden merkin vaihteluita. Lisäksi tunnistimme spontaanin kaarevuuden määrätyn gradientin kohdalla ulkorajoja pitkin helikoidien ramppien konfiguraatioita, jotka rajoittuvat kahden äärettömän suuren energiaesteen väliin. Kaiken kaikkiaan tuloksemme viittaavat mahdollisiin mekanismeihin, joilla kalvo-organelleissa olevien helikoidisten ramppien geometrista kontrollia voidaan ohjata kaarevuutta indusoivien proteiinien avulla.

**Tulos**

Helikoidisten ramppien ja kaarevuutta aiheuttavien proteiinien geometrinen kytkeytyminen organellien kalvoissa.

**Esimerkki 1.5355**

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

**Tulos**

Terapeuttiset vasta-aineet: Onko paradigman muutos tulossa pian?

**Esimerkki 1.5356**

T-solujen sytokiinien ilmentymismalleja voidaan säädellä sitoutumalla ennalta vakaisiin efektori-fenotyyppeihin, muokkaamalla edelleen kohtalaisen vakaita fenotyyppejä ja muuttamalla sytokiinien tuotantoa määrällisesti vastauksena akuutteihin signaaleihin. Osoitimme aiemmin, että epidermisen kasvutekijäperheen jäsen Amphiregulin ilmentyy T-solureseptorin aktivoimien hiiren CD4-T-solujen, erityisesti Th2-solujen, toimesta ja auttaa eliminoimaan helmintti-infektion. Tässä raportoimme yksityiskohtaisen analyysin Amphireguliinin ilmentymisen säätelystä ihmisen T-solujen osajoukoissa. T-solureseptorin kautta tapahtuva signalointi indusoi Amphireguliinin ilmentymisen useimmissa tai kaikissa ihmisen perifeerisen veren T-solujen osajoukoissa, mukaan lukien naiivit ja muistissa olevat CD4- ja CD8-T-solut, Th1- ja Th2-in vitro T-solulinjat sekä useita eri kemokiinireseptoreita ja sytokiineja ilmentävät muistissa olevat CD4-T-solujen osajoukot. Näissä eri T-solutyypeissä amfirenguliinisynteesiä esti proteiinikinaasi A:n antagonisti, joka on cAMP-signalointireitin myöhemmän vaiheen komponentti, ja sitä lisäsivät ligandit, jotka lisäsivät cAMP:ia tai aktivoivat suoraan proteiinikinaasi A:ta. Prostaglandiini E2 ja adenosiini, luonnolliset ligandit, jotka stimuloivat adenyylisyklaasin aktiivisuutta, lisäsivät amfirenguliinisynteesiä vähentäen samalla useimpien muiden sytokiinien synteesiä. Toisin kuin hiiren T-soluissa, ihmisen T-solujen amfireguliinisynteesiä säätelevät siis pikemminkin akuutit signaalit kuin T-solujen ennakkositoutuminen tiettyyn sytokiinimalliin. Tämä voi olla tarkoituksenmukaista sytokiinille, joka osallistuu useimpien tulehdusreaktioiden aikana enemmän korjaus- kuin hyökkäystoimintoihin.

**Tulos**

Akuutti ympäristö, ei niinkään T-solujen alaryhmän esisitoutuminen, säätelee ihmisen T-solujen sytokiinin amfireguliinin ilmentymistä.

**Esimerkki 1.5357**

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF) on krooninen, etenevä, fibroosimainen interstitiaalinen keuhkosairaus, jota esiintyy yleisesti iäkkäillä aikuisilla ja johon liittyy tavanomaisen interstitiaalisen keuhkokuumeen (UIP) histopatologinen ja/tai radiologinen malli. Vaikka taudin patobiologian ja luonnollisen historian ymmärtämisessä on tapahtunut merkittävää edistystä, IPF:n syitä ei edelleenkään tunneta. Infektioiden mahdollista roolia taudin patogeneesissä ja etenemisessä tai akuutin pahenemisvaiheen laukaisijana on pohdittu jo pitkään, mutta perinteisiin viljelymenetelmiin perustuvat ensimmäiset tutkimukset ovat tuottaneet ristiriitaisia tuloksia. Mikrobiologisen analyysin viljelystä riippumattomien tekniikoiden viimeaikainen soveltaminen IPF:hen on paljastanut aiemmin tuntemattomia muutoksia keuhkojen mikrobiomissa sekä lisääntyneen bakteeritaakan IPF-potilaiden bronkoalveolaarisessa huuhtelussa (BAL), vaikka korrelaatio ei välttämättä merkitse syy-yhteyttä. Lisäksi keuhkojen mikrobiomia on luonnehdittu vain osittain, ja jatkotutkimuksissa olisi tutkittava muitakin organismeja kuin bakteereja ja viruksia, myös sieniä. Mikrobiomin roolin selvittäminen IPF:n patogeneesissä ja etenemisessä voi mahdollisesti mahdollistaa sen manipuloinnin, mikä tarjoaa mahdollisuuden kohdennettuihin hoitotoimenpiteisiin. Kirjoittajan panos: Käsitteellistäminen, P.S., E.B.; Tietojen kuratointi, P.S., P.L.M., D.B., T.M.M.; Rahoituksen hankinta, P.S.; Tutkimus, P.S., P.L.M., E.B., T.M.M.; Kirjoittaminen - tarkastelu ja muokkaus, P.S., P.L.M., D.B., E.B., T.M.M., E.C., N.B., F.F., M.T., M.S., M.S.

**Tulos**

Molekyylitieteet Keuhkojen mikrobiomin rooli idiopaattisen keuhkofibroosin patogeneesissä ja etenemisessä

**Esimerkki 1.5358**

Suurin osa maailman väestöstä asuu kaupunkialueilla vuoteen 2007 mennessä, ja kaupungit vaikuttavat yhä enemmän sekä kaupunkien että muiden alueiden asukkaiden terveyteen. Vaikka kaupunkielämän ja terveyden väliset yhteydet ovat jo pitkään olleet kiinnostavia, suhteellisen vähän on pyritty ymmärtämään, miten ja miksi kaupungit vaikuttavat väestön terveyteen. Tämä johtuu sekä tekijöiden määrästä ja monimutkaisuudesta että siitä, että ei ole olemassa yhtenäistä kehystä, joka yhdistäisi kaupunkiväestön terveyteen vaikuttavat monet tekijät. Tässä asiakirjassa esitellään käsitteellinen kehys sen tutkimiseksi, miten kaupunkielämä vaikuttaa väestön terveyteen. Kehys perustuu oletukseen, että kaupunkiväestöä määrittävät koko, tiheys, monimuotoisuus ja monimutkaisuus ja että kaupunkiväestön terveys riippuu elinolosuhteista, joita puolestaan muokkaavat kunnalliset tekijät sekä maailmanlaajuiset ja kansalliset suuntaukset. Viitekehys perustuu aiempaan kaupunkien terveystutkimukseen, ja siinä otetaan huomioon useita eri tasoilla vaikuttavia tekijöitä. Kehyksen on tarkoitus toimia mallina, joka ohjaa kansanterveystutkimusta ja -toimia. r

**Tulos**

Kaupungit ja väestön terveys

**Esimerkki 1.5359**

Ihmisen rinovirukset (HRV:t) ja enterovirukset (HEV:t) kuuluvat enterovirussukuun, ja ne ovat yleisimpiä infektioiden aiheuttajia maailmanlaajuisesti, mutta niiden molekyyliepidemiologiasta Afrikassa on vain vähän tietoa. Ymmärtääksemme HRV:n ja HEV:n molekyyliepidemiologiaa tässä ympäristössä otimme mukaan kuumeisia lapsipotilaita, jotka osallistuivat laajaan prospektiiviseen kohorttiin, jossa arvioitiin kuumeen syitä tansanialaislapsilla. Nenä-/nielunäytteet kerättiin järjestelmällisesti ja testattiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä HRV:n ja HEV:n varalta. Positiivisista näytteistä saadut virukset sekvensoitiin, minkä jälkeen tehtiin fylogeneettisiä analyysejä HRV- ja HEV-tyyppien sekä rekombinanttikantojen tai poikkeavien kantojen tunnistamiseksi. Tutkimukseen osallistuneista lapsista 38 prosentilla (378/1005) oli HRV- tai HEV-infektio. Vaikka jotkin tyypit olivat hallitsevia, monia eri tyyppejä oli samanaikaisesti liikkeellä, mukaan lukien rokotepoliovirus, HEV-A71 ja HEV-D68. Kolme HRV-A:n rekombinanttia tunnistettiin: HRV-A36/HRV-A67, HRV-A12/HRV-A67 ja HRV-A96/HRV-A61. Lisäksi tunnistettiin neljä erilaista HRV-kantaa: yksi HRV-B-kanta ja kolme HRV-C-kantaa. Tämä on ensimmäinen prospektiivinen tutkimus, jossa keskitytään HRV:n ja HEV:n molekyyliepidemiologiaan Saharan eteläpuolisessa Afrikassa. Tämä systemaattinen ja perusteellinen laaja seulonta, johon liittyy huolellinen kliinisten tietojen hallinta, vahvistaa näiden virusten laajan genomisen monimuotoisuuden, tuo uutta tietoa niiden evoluutiosta ja antaa tietoja niihin liittyvistä oireista.

**Tulos**

Ihmisen rinovirusten ja enterovirusten molekyyliepidemiologia korostaa niiden monimuotoisuutta Saharan eteläpuolisessa Afrikassa.

**Esimerkki 1.5360**

Lymfaattisilla kemokiineillä on olennainen rooli imukudoksen mikroarkkitehtuurin muodostumisessa ja ylläpidossa, ja niiden on todettu vaikuttavan kolmannen (tai ektooppisen) imukudoksen muodostumiseen kroonisissa tulehdustiloissa. Tässä tarkastelemme viimeaikaisia edistysaskeleita lymfaattisten kemokiinien tutkimuksessa keskushermostotulehduksen yhteydessä keskittyen multippeliskleroosiin ja eläinmalliin kokeellinen autoimmuuni enkefalomyeliitti. Korostamme myös sitä, miten lymfaattisten kemokiinien, erityisesti CXCL13:n, tutkiminen on johtanut intrameningeaalisten B-solufollikkelien tunnistamiseen multippeliskleroosin aivoissa, mikä on viitoittanut tietä siihen, että näissä epänormaaleissa rakenteissa on runsaasti Epstein-Barr-viruksen infektoimia B-soluja ja plasmasoluja.

**Tulos**

Lymfaattiset kemokiinit kroonisessa neuroinflammaatiossa

**Esimerkki 1.5361**

Kissan calicivirus (FCV) on yleinen ylempien hengitysteiden sairauksien aiheuttaja kissoilla, ja siihen liittyy interstitiaalinen keuhkokuume, suun haavaumat ja moninivelrikko. Viime aikoina taudinpurkauksissa on esiintynyt erittäin virulenttia FCV:tä, joka aiheuttaa monisysteemisiä oireita. Viruksen eristäminen ja perinteinen RT-PCR ovat yleisimpiä FCV-diagnostiikassa käytettyjä menetelmiä. Reaaliaikainen RT-PCR tarjoaa kuitenkin nopean, herkän, spesifisen ja helpon välineen nukleiinihappojen osoittamiseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli suunnitella TaqMan-koettimeen perustuva reaaliaikainen RT-PCR-määritys FCV:n osoittamiseksi. Aiemmassa tutkimuksessamme todettiin, että genomin 5 0-alueen ensimmäiset 120 nukleotidia ovat erittäin konservoituneita FCV-isolaattien välillä. Tälle alueelle spesifiset alukkeet ja koetin suunniteltiin reaaliaikaista RT-PCR-määritystä varten FCV:n osoittamiseksi. Alustava validointi tehtiin käyttäen 15 geneettisesti erilaista isolaattia. Lisäksi 122 näytettä testattiin uudella määrityksellä ja viruksen eristämisellä. Reaaliaikainen RT-PCR-määritys oli yhtä herkkä ja spesifinen kuin viruksen eristäminen ja paljon nopeampi. Tämä reaaliaikainen RT-PCR-määritys, joka kohdistuu genomin konservoituneeseen 5 0-alueeseen, on nopea, taloudellinen ja tarkka menetelmä FCV:n osoittamiseksi.

**Tulos**

TaqMan-reaaliaikaisen käänteisen transkriptio-PCR:n kehittäminen ja validointi kissojen kalikivirusinfektioiden nopeaa havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.5362**

Influenssan piikkiproteiineja vasta-aineita käytetään virusten karakterisoinnissa ja terapeuttisissa lähestymistavoissa. Vasta-aineiden kehittäminen, tuotanto ja laadunvalvonta on kuitenkin kallista ja aikaa vievää. Näiden vaikeuksien kiertämiseksi johdettiin kolme peptidiä influenssa A:n piikkiglykoproteiinia vastaan tarkoitetun vasta-aineen raskaan ketjun komplementaarisuutta määrittävistä alueista. Niiden sitoutumisominaisuuksia tutkittiin kokeellisesti ja molekyylidynamiikkasimulaatioilla. Kaksi peptidiehdokasta sitoutui influenssa A/Aichi/2/68 H3N2:een. Toinen niistä, nimeltään PeB, jolla oli suurin affiniteetti, esti kohdesoluihin sitoutumisen ja tartunnan mikromolaarisella alueella ilman sytotoksista vaikutusta. PeB vastaa parhaiten hemagglutiniinin konservoitunutta reseptorin sitoutumiskohtaa. PeB sitoutui myös muihin lääketieteellisesti merkityksellisiin influenssakantoihin, kuten ihmiselle patogeeniseen A/California/7/2009 H1N1-kantaan ja lintupatogeeniseen A/Mute Swan/Rostock/R901/2006 H7N1-kantaan. Strategioita affiniteetin parantamiseksi ja spesifisyyden mukauttamiseksi käsitellään, ja niitä havainnollistetaan esimerkkinä kahdella aminohapolla korvattu peptidi, joka on saatu substituutioanalyysin avulla. Peptideillä ja niiden johdannaisilla on suuri potentiaali lääkekehityksessä ja biosensoinnissa.

**Tulos**

Antihemagglutiniinivasta-aineesta johdetut johtavat peptidit influenssaviruksen sitoutumisen estäjiksi

**Esimerkki 1.5363**

Klorokiini (CQ) ja sen hydroksyylianalogi hydroksiklorokiini (HCQ) ovat heikkoja emäksiä, joita on käytetty puolen vuosisadan ajan malarialääkkeinä. Tämän malarialääkkeen lisäksi CQ ja HCQ ovat herättäneet kiinnostusta muiden tartuntatautien alalla. Yksi mielenkiintoisimmista vaikutusmekanismeista on, että CQ johtaa happamien vesikkelien alkalisoitumiseen, mikä estää useiden solunsisäisten bakteerien ja sienten kasvua. Tämän vaikutuksen todisteena käytettiin ensimmäisen kerran solunsisäisen pH:n palauttamiseen, mikä mahdollisti antibioottitehon Coxiella burnetii -bakteerin, Q-kuumeen aiheuttajan, hoidossa, ja doksisykliini plus HCQ on nykyään kroonisen Q-kuumeen viitehoito. Samanlaisesta vaikutuksesta on myös vahvaa näyttöä in vitro Tropheryma whipplei -bakteeria vastaan, joka on Whipplen taudin aiheuttaja, ja kliininen tutkimus on parhaillaan käynnissä. Muut bakteerit ja sienet lisääntyvät happamassa ympäristössä, ja rohkaisevat in vitro -tiedot viittaavat siihen, että tämä käsite voidaan yleistää koskemaan kaikkia happamassa ympäristössä lisääntyviä solunsisäisiä organismeja. Virusten osalta CQ johti uusien syntetisoitujen proteiinien päällysteen irtoamisen estymiseen ja/tai translaation jälkeisten modifikaatioiden muuttumiseen, erityisesti glykosylaation estymiseen. Nämä vaikutukset on kuvattu hyvin in vitro monien virusten osalta, joista ihmisen immuunikatovirusta (HIV) on tutkittu eniten. Alustavat kliiniset in vivo -kokeet viittaavat siihen, että CQ yksinään tai yhdessä antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa voisi olla mielenkiintoinen tapa hoitaa HIV-infektiota. Yhteenvetona voidaan todeta, että katsauksessamme korostetaan jälleen sitä, että lysosomotrooppisten aineiden välittämät toiminnot voivat tarjota mielenkiintoisen aseen nykyisiä ja tulevia tartuntatauteja vastaan maailmanlaajuisesti.

**Tulos**

Klorokiinin ja sen hydroksyylianalogin kierrätys bakteeri-, sieni- ja virusinfektioiden torjumiseksi 2000-luvulla.

**Esimerkki 1.5364**

Tavoite. Ymmärtää matkaryhmässä esiintyneen salmonellatartunnan syyt ja leviämisreitit sekä riskitekijät. Menetelmä. Epidemiologinen kenttätutkimus tehtiin retrospektiivisen kohorttirakenteen avulla. Patogeenien havaitsemiseen ja tunnistamiseen käytettiin reaaliaikaista fluoresoivaa kvantitatiivista PCR:ää, bakteeriviljelyä ja serologisia tunnistamismenetelmiä. Tulos: Sairastumistapauksia oli 7, ja tartuntaprosentti oli 46,67. Sairastumisajankohta keskittyi 9. ja 10. toukokuuta. Kaikki tapaukset todettiin kiertomatkaryhmässä, eikä yhtään tapausta esiintynyt ei-kiertomatkaryhmässä. e tämän retrospektiivisen kohorttitutkimuksen tulokset osoittivat, että keitettyjen kananmunien nauttiminen aamiaiseksi 9. toukokuuta oli yhteinen tekijä (R 2 � 6,67, P � 0,023). Salmonella enteritidis tunnistettiin potilaiden ulosteesta ja oksennuksesta. Johtopäätös. e ruokamyrkytysepidemian aiheutti Salmonella enteritidis. Kesällä ja syksyllä on kiinnitettävä huomiota ruoan säilömiseen, käsittelyyn ja kypsennykseen bakteerikontaminaation välttämiseksi. Sairastumisen ehkäisemiseksi matkailijoiden tulisi tietää tautien esiintyvyys matkakohteessaan etukäteen.

**Tulos**

Tutkimus matkaripulista: Epidemiologia ja testaus paljastavat lähteen.

**Esimerkki 1.5365**

Dengue-virus (DENV) on peräisin metsäympäristöstä ja asuttanut kaupunkiympäristöt, ja se on säilynyt ihmisen ja Aedes-lajin välisessä siirtoketjussa, joka perustuu pääasiassa Aedes aegypti -lajin naaraiden puremiin. Tässä tutkimuksessa etsittiin todisteita viruksen koodonien käytön hienosäädöstä, joka saattaa johtua viruksen sopeutumisesta ihmisten välittämiseen. Vertailimme kaupunki- ja metsäympäristöistä peräisin olevien DENV-serotyypin 2 (DENV-2) genotyyppien koodonisopeutumista ja yritimme korreloida löydöksiä tärkeimpien evoluutioon liittyvien tekijöiden kanssa. Havaitsimme, että kaupunki- ja sylvattiperäisten genotyyppien DENV-2:n koodoneilla oli korkeampi CAI ihmisiin kuin Ae. aegypti -bakteeriin. Huomionarvoista on, että emme havainneet merkittäviä eroja koodonien sopeutumisessa ihmiseen amerikkalaisten/aasialaisten ja sylvattimaisten kaupunkien DENV-2-genotyyppien välillä. Lisäksi CAI-arvot erosivat merkittävästi toisistaan, kun verrattiin kaikkia genotyyppejä Ae. aegypti -bakteerin koodonimieltymyksiin, ja sylvattilaisilla genotyypeillä oli alhaisemmat arvot kuin kaupunkien genotyypeillä. Yhteenvetona voidaan todeta, että havaintomme viittaavat siihen, että sylvatissa ja kaupunkiympäristössä kiertävien genotyyppien välillä on molekulaarinen tunnusmerkki, ja ne voivat auttaa selittämään DENV-2-kantojen kulkeutumisen kaupunkikiertoon.

**Tulos**

Dengue-viruksen tyyppi 2:n sylvääläisten ja kaupunkien genotyyppien koodonien sopeutumisvirheet.

**Esimerkki 1.5366**

Epäsuoraa immunoperoksidaasimääritystä (IIP) verrattiin käänteiseen transkriptio-polymeraasiketjureaktioon (RT-PCR) tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen serotyypin 793/B havaitsemiseksi kudosnäytteistä, jotka oli kerätty kokeellisesti tartunnan saaneista kanoista. Tämä tekniikka optimoitiin spesifisistä patogeeneistä vapailla (SPF) alkioilla varustetuilla kananmunilla ja broilereilla, joihin oli istutettu iranilaista 793/B-serotyypin IR/773/2001-kantaa Henkitorvi-, keuhko-, munuais- ja suolikanavan nielurisojen kudosnäytteet kerättiin kokeellisesti tartunnan saaneista kanan alkioista ja kanoista kudosleikkeiden valmistamiseksi IIP-määritystä ja RT-PCR:llä osoittamista varten. IIP-määrityksen herkkyys- ja spesifisyysarvot olivat 83 ja 84 prosenttia ja positiivisen ja negatiivisen ennusteen arvot 71 ja 91 prosenttia verrattuna RT-PCR:ään.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen serotyypin 793/B osoittaminen kudosnäytteestä epäsuoralla immunoperoksidaasimäärityksellä.

**Esimerkki 1.5367**

Mikroglia ja makrofagit ovat toisiinsa liittyviä solutyyppejä, joilla on tärkeä rooli MS-taudin ja EAE:n patogeneesissä. Tässä luvussa tarkastellaan näiden solujen roolia normaaleissa aivoissa ja niiden osuutta tulehduksellisessa demyelinoivassa sairaudessa, mukaan lukien niiden rooli antigeenin esittelyssä, yhteisstimulaatiossa sekä sytokiinien ja muiden tulehduksen välittäjäaineiden tuotannossa Mikroglia, aivoissa asuva ei-neuronaalinen solu, ja verestä peräisin oleva tai hematogeeninen makrofagi edustavat kahta toisiinsa liittyvää solutyyppiä, jotka osallistuvat keskeisiin tapahtumiin patologian kehittymisessä multippeliskleroosissa ja sen autoimmuuni-eläinmallissa, kokeellisessa allergisessa enkefalomyeliitissä. Mikroglioilla ja makrofageilla on monia erilaisia tehtäviä, mutta ne tunnetaan myös kyvystään toimia aivopatologian erityisen hienovaraisena sensorina. Molemmat solutyypit aktivoituvat ja rekrytoituvat nopeasti infektiokohtiin, neurodegeneraatioon, aivohalvaukseen, autoimmuunitulehdusmalleihin, kuten EAE:hen, ja sen oletettuun vastineeseen, multippeliskleroosiin. Mikroglioita ja makrofageja stimuloivat erilaiset sytokiinit, välittäjäaineet, modulaattorit ja oletetut neurotoksiinit, solunulkoisen matriksin molekyylit ja proteaasit, joita esiintyy tulehtuneessa keskushermostossa. Lisäksi molemmat solutyypit ovat plastisia morfologialtaan ja soluidentiteetiltään. Kuolevien solujen ja solujätteen läsnäolo aiheuttaa fagosytoivan mikroglian muuttumisen irralliseksi, pyöristyneeksi ja vaeltavaksi tai ameebamaiseksi (amoeboidiseksi) makrofagiksi (Streit ym., 1988; Bohatschek ym., 2001). Tämä toimii myös päinvastoin: keskushermostoympäristön ympäröimänä verenkierrosta juuri rekrytoidut ei-fagosyyttiset makrofagit kehittyvät vähitellen

**Tulos**

Luku A7 MIKROGLIAN JA MAKROFAGIEN ROOLI EAE:ssa

**Esimerkki 1.5368**

Kehittyvät taudit lisäävät kansanterveydellistä taakkaa, vaikuttavat kielteisesti maailmantalouteen, aiheuttavat lajien sukupuuttoa ja häiritsevät ekologista eheyttä. One Health -ohjelmassa tunnustetaan, että ihmisten, kotieläinten ja luonnonvaraisten eläinten terveys on yhteydessä toisiinsa ekosysteemien terveydessä, ja se tarjoaa puitteet monitieteisten ratkaisujen kehittämiselle maailmanlaajuisiin terveyshaasteisiin. Tähän mennessä useimmissa terveyttä edistävissä toimissa on keskitytty pitkälti yhden sektorin tuloksiin. Esimerkiksi pensaslihan metsästyksestä aiheutuvien zoonoosien aiheuttajien leviämisriskin torjunnassa keskitytään ensisijaisesti ihmisten hygieniaan ja henkilökohtaiseen suojautumiseen. Pensaslihan metsästys on kuitenkin monitahoinen kysymys, joka edellyttää kokonaisvaltaisia strategioita zoonoosien leviämisen vähentämiseksi ja samalla elintarviketurvan ja luonnonvaraisten eläinten suojelun huomioon ottamiseksi. Ihmisten ja villieläinten ajallinen ja alueellinen erottaminen toisistaan, riskiviestintä ja muut ennaltaehkäisevät strategiat mahdollistavat villieläinten ja ihmisten rinnakkaiselon. Tarvitaan myös ennakkovalvontaa, rokotuksia ja muita välineitä taudinaiheuttajien leviämisen estämiseksi. Olisi määriteltävä selkeät monialaiset tulokset, ja tarvitaan systeemipohjaista lähestymistapaa sellaisten toimien kehittämiseksi, jotka vähentävät riskejä ja tasapainottavat ihmisten, villieläinten ja ympäristön tarpeita. Lopullisena tavoitteena on pitkän aikavälin toiminta, jolla vähennetään uusia tauteja aiheuttavia voimia ja tarjotaan tieteidenvälisiä lähestymistapoja riskien hallintaan, jolloin saavutetaan optimaaliset tulokset ihmisten, eläinten ja ympäristön terveyden kannalta.

**Tulos**

Ihmisten, eläinten ja ympäristön terveyden optimointi One Health -lähestymistavan avulla.

**Esimerkki 1.5369**

Taustaa: Sian alkuperästä peräisin oleva virusinfektio voi levitä laajalle ja aiheuttaa merkittäviä taloudellisia menetyksiä sianlihateollisuudelle. Tilanteen hallitsemiseksi on kehitettävä uusia viruslääkkeitä. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa arvioitiin viiden laajakirjoisen antimikrobisen peptidin (AMP) aktiivisuutta useita tärkeitä sikojen patogeenisiä viruksia vastaan TCID 50 -määrityksellä. Peptidien aktiivisuuden testaamiseksi käytettiin myös plakkien vähenemismääritystä ja solujen apoptoosimääritystä. Piscidiinin suojavaikutusta pseudorabiesvirusta (PRV) vastaan tutkittiin myös hiirimallissa. Tulokset: Piskidiini (piskidiini 1), keeriini (keeriini 1.1) ja makulatiini (makulatiini 1.1) pystyivät estämään PRV:tä suorassa vuorovaikutuksessa viruspartikkelien kanssa annosriippuvaisesti ja ne pystyivät myös suojaamaan soluja PRV:n aiheuttamalta apoptoosilta. Testatuista peptideistä piskidiini osoitti voimakkainta aktiivisuutta PRV:tä vastaan. Lisäksi in vivo -tutkimus osoitti, että piskidiini voi vähentää PRV:n tartuttamien hiirten kuolleisuutta. Päätelmät: In vitro- ja in vivo -kokeet osoittavat, että piskidiinillä on viruksen vastaista vaikutusta PRV:tä vastaan.

**Tulos**

Piscidin 1:n antiviraalinen aktiivisuus pseudorabies-virusta vastaan sekä in vitro että in vivo

**Esimerkki 1.5370**

Nykyaikaisen analyyttisen ultrasentrifugoinnin (AUC) uudelleensyntyminen alkoi 1990-luvulla. Sen jälkeen on kehitetty monia kehittyneitä AUC-detektoreita, jotka tarjoavat laajan valikoiman monipuolisia vaihtoehtoja makromolekyylien fysikaalisten ja kemiallisten ominaisuuksien karakterisoinnissa. Lisäksi ohjelmistoissa on tapahtunut huomattavaa kehitystä, joka mahdollistaa AUC-datan analysoinnin käyttäen kehittyneempiä malleja, mukaan lukien kvaternäärirakenteet, konformaatiomuutokset ja biomolekyylien vuorovaikutukset. Tässä raportoidaan AUC:n soveltamisesta proteiinien koon ja muodon jakauman analyysiin sekä rakenne- ja toimintoanalyysiin ligandien tai lipidien läsnäollessa. Käyttämällä kaistalevitysnopeutta voidaan havainnoida samanaikaisesti kvaternäärisiä rakennemuutoksia ja entsyymin katalyyttistä aktiivisuutta. Näin saadaan suora käsitys entsyymin kvaternäärirakenteen ja katalyyttisen aktiivisuuden välisestä korrelaatiosta. Toisaalta myös tässä tutkimuksessa olemme soveltaneet koko- ja muotojakauman analyysia lipidiä sitovaan proteiiniin joko vesi- tai lipidiympäristössä. Proteiinin sedimentaationopeustiedot lipidin kanssa tai ilman lipidiä arvioitiin käyttäen kaksiulotteista c(s,f r ) -jakaumamallia, joka tarjoaa tarkan ja kvantitatiivisen keinon analysoida proteiinin konformaatiomuutoksia.

**Tulos**

Analyyttisen ultrasentrifugoinnin sovellukset proteiinien koon ja muodon jakautumiseen sekä rakenne- ja toimintoanalyyseihin

**Esimerkki 1.5371**

Taustaa: Influenssan seurantajärjestelmien avulla ei voida tunnistaa influenssan aiheuttamaa todellista tautitaakkaa yhteisössä, koska ne rajoittuvat vain konsultaatiotapauksiin. Tutkimuksessa arvioitiin itse määritellyn influenssan esiintyvyyttä ja taakkaa sekä kuvattiin terveydenhuoltoon hakeutumista itse määritellyn influenssan vuoksi A(H1N1)2009-pandemian aikana Ranskan väestössä. Menetelmät: Teimme satunnaisotantaan perustuvan retrospektiivisen poikkileikkauspuhelinkyselyn toukokuun 2009 ja huhtikuun 2010 välisenä aikana satunnaisotannalla Ranskan väestöstä.

**Tulos**

Influenssan aiheuttama taakka, hoitoon hakeutuminen ja hygieniatoimenpiteet A(H1N1)2009-pandemian aikana Ranskassa: väestöpohjainen tutkimus.

**Esimerkki 1.5372**

Taustaa: Pseudomonas aeruginosa on kystistä fibroosia sairastavien potilaiden yleisin bakteeripatogeeni. Nykyisissä infektioiden torjuntaa koskevissa ohjeissa pyritään estämään tartunta kosketuksen ja hengitystiepisaroiden välityksellä, eikä niissä oteta huomioon ilmateitse tapahtuvan tartunnan mahdollisuutta. Oletuksena oli, että CF-tautia sairastavat henkilöt tuottavat elinkelpoisia hengitettäviä bakteeriaerosoleja yskiessään. Menetelmät: Poikkileikkaustutkimus tehtiin 15:lle CF-tautia sairastavalle lapselle ja 13:lle aikuiselle, joista 26 oli kroonisesti infektoitunut P aeruginosa -tartunnalla. Yskäaerosolinäytteenottojärjestelmä mahdollisti erikokoisten hengitystiehiukkasten fraktioinnin ja elinkykyisten gramnegatiivisten, ei-fermentatiivisten bakteerien viljelyä. Yskäaerosolit kerättiin 5 minuutin vapaaehtoisen yskimisen aikana ja ysköksen induktiomenettelyn aikana, jos se oli sallittua. Käytettiin standardoituja kvantitatiivisia viljely- ja genotyypitysmenetelmiä. Tulokset: P aeruginosa eristettiin yskäaerosoleista 25 koehenkilöltä (89 %), joista 22:lta saatiin ysköksenäytteet. P aeruginosa ysköksestä ja paritetuista yskäaerosoleista ei eronnut toisistaan molekyylityypityksen avulla. Neljässä tapauksessa sama genotyyppi eristettiin huoneilmasta. Noin 70 % vapaaehtoisen yskimisen aikana kerätyistä elinkelpoisista aerosoleista oli hiukkasia (3,3 mm aerodynaaminen halkaisija. P aeruginosa, Burkholderia cenocepacia, Stenotrophomonas maltophilia ja Achromobacter xylosoxidans viljeltiin tämän kokoluokan hengityshiukkasista. Positiiviset huoneilmanäytteet olivat yhteydessä korkeisiin kokonaismäärään yskäaerosoleissa (p = 0,003). Yskäaerosolien suuruus oli yhteydessä korkeampaan pakotetun uloshengityksen tilavuuteen 1 s:ssa (r = 0,45, p = 0,02) ja korkeampiin kvantitatiivisiin yskösten viljelytuloksiin (r = 0,58, p = 0,008). Päätelmät: CF-potilaat tuottavat yskimisen aikana elinkelpoisia P aeruginosa -bakteerin ja muiden gramnegatiivisten bakteerien aerosoleja hengitettävissä olevalla kokoluokalla, mikä viittaa ilmateitse tapahtuvan tartunnan mahdollisuuteen.

**Tulos**

Kystistä fibroosia sairastavien potilaiden Pseudomonas aeruginosa -bakteerin ja muiden gramnegatiivisten bakteerien yskän aiheuttamat aerosolit.

**Esimerkki 1.5373**

Hiiren hepatiittivirus (MHV), hiiren koronavirus, replikoituu sytoplasmassa ja syntetisoi 7 viruksen mRNA:ta, jotka sisältävät identtisen osuuden johtavaa RNA-sekvenssiä kunkin RNA:n 5'-päässä. Genomisen RNA:n 5'-päässä olevat leader-koodaavat sekvenssit ovat vähintään 72 nukleotidin pituisia, ja ne liitetään viruksen mRNA:han ainutlaatuisella mekanismilla. Käyttämällä leader-spesifistä cDNA-koetinta olemme havainneet useita vapaita leader-RNA-lajeja, joiden pituus vaihtelee 70 ja 82 nukleotidin välillä. Vallitseva leader-RNA oli noin 75 nukleotidia. Lisäksi havaittiin myös suurempia erillisiä leader-pitoisia RNA:ita, joiden pituus vaihteli 130 ja 250 nukleotidin välillä. 70-82 nukleotidin pituisia johtajiin liittyviä RNA:ita esiintyi sekä infektoituneiden solujen sytosoli- että kalvofraktioissa. Niitä havaittiin myös vain pienissä RNA-fraktioissa, mutta ne eivät liittyneet replikatiiviseen-väliaikaiseen RNA:han. Nämä tiedot viittaavat siihen, että leader-RNA:t liittyivät kalvoon sidottuun transkriptiokompleksiin, mutta ainakin osa niistä oli dissosioitunut RNA-mallista. Olemme myös tunnistaneet lämpötilaherkän mutantin, joka syntetisoi vain leader-RNA:ta mutta ei mRNA:ta ei-permissivisessä lämpötilassa, mikä osoittaa, että leader-RNA:n synteesi on erillinen mRNA:n transkriptiosta. Nämä tiedot tukevat koronaviruksen transkription leader-primer-mekanismia ja viittaavat siihen, että yhtä tai useampaa vapaata leader-RNA:ta käytetään mRNA-synteesin alukkeena. Hiiren hepatiittivirus, transkriptio, pienet johtajiin liittyvät RNA:t, koronavirus, lämpötilaherkkä mutantti 0168-1702/85/$03,30 0 1985 Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division)

**Tulos**

Johtajiin liittyvien pienten RNA:iden karakterisointi coronavirusinfektoituneissa soluissa: Lisänäyttöä leader-primed-transkriptiomekanismista.

**Esimerkki 1.5374**

Sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymä (PRRS) on ollut yksi taloudellisesti merkittävimmistä sikataloudessa maailmanlaajuisesti esiintyvistä taudeista, ja se aiheuttaa vuosittain suuria taloudellisia tappioita. PRRS-virus (PRRSV) lisääntyy pääasiassa sian alveolimakrofageissa (PAM) ja dendriittisissä soluissa (DC) ja aiheuttaa pysyviä infektioita, vasta-aineesta riippuvaista tehostumista (ADE), interstitiaalista keuhkokuumetta ja immunosuppressiota. PRRSV-infektion molekyylimekanismit tunnetaan kuitenkin vielä huonosti. Tässä raportoidaan ensimmäiset koko genomin laajuiset isännän transkriptiovasteet klassiseen Pohjois-Amerikan tyypin PRRSV:n (N-PRRSV) kannan CH 1a infektioon käyttäen Solexa/Illuminan digitaalista geeniekspressiojärjestelmää (DGE), joka on tunnisteisiin perustuva korkean läpimenon transkriptiosekvensointimenetelmä, ja analysoidaan systemaattisesti keuhkojen geeniekspressioprofiilien suhdetta keuhkojen geeniekspressioprofiileihin N-PRRSV-infektion ja infektioiden aiheuttaman patologian välillä. Tuloksemme viittaavat siihen, että N-PRRSV näyttää käyttävän useita strategioita lisääntyäkseen ja levitäkseen tartunnan saaneissa sioissa, mukaan lukien isännän synnynnäisen immuunivasteen kumoaminen, anti-apoptoottisen ja anti-inflammatorisen tilan aikaansaaminen sekä ADE:n kehittäminen. Viruksen aiheuttamien pro-inflammatoristen sytokiinien, kemokiinien, adheesiomolekyylien ja tulehdusentsyymien sekä tulehdussolujen, vasta-aineiden ja komplementin aktivaation ilmentymisen lisääntyminen johti todennäköisesti tulehdusreaktioiden kehittymiseen N-PRRSV-infektioprosessien aikana. N-PRRSV:n aiheuttama immunosuppressio saattaa johtua infektoituneiden solujen apoptoosista, joka aiheutti immuunisolujen köyhtymisen ja indusoi anti-inflammatorisen sytokiinivasteen, jossa ne eivät kyenneet hävittämään primaarista infektiota. Systeemianalyysimme auttaa ymmärtämään paremmin N-PRRSV-infektion molekyylipatogeneesiä, kehittämään uusia viruslääkehoitoja ja tunnistamaan geneettisiä komponentteja, jotka vaikuttavat sikojen vastustuskykyyn/herkkyyteen PRRS:lle.

**Tulos**

PRRSV-infektion ymmärtäminen sikojen keuhkoissa syväjaksotuksella tunnistetun genomin laajuisen transkriptomivasteen perusteella

**Esimerkki 1.5375**

Ihmisen koronaviruksiin (CoV) kuuluvat HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ja HCoV-HKU1, joista osa on tunnettu jo vuosikymmeniä. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) CoV ilmaantui lyhytaikaisesti ihmisväestöön, mutta se saatiin hallintaan. Vuonna 2012 Saudi-Arabian kuningaskunnassa tunnistettiin toinen uusi, vakavasti ihmiselle patogeeninen CoV - Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS)-CoV; 80 prosenttia yli 2000 ihmisen tapauksesta on todettu viiden vuoden aikana. Kohdennettu tutkimus on edelleen avainasemassa, kun kehitetään torjuntastrategioita MERS-CoV:lle, joka aiheuttaa lieviä sairauksia kamelireservaariossaan. MERS-viruksen torjumiseksi kehitteillä oleva uusi terapeuttinen työkalupakki opettaa meille myös lisää siitä, miten CoV:t aiheuttavat tauteja. Matkustamiseen liittyvät tapaukset haastavat edelleen maailman valvonta- ja reagointivalmiuksia, ja selittämättömän primaarisen tartunnan ymmärtämiseksi tarvitaan lisää tietoa. Geneettisen muutoksen merkkejä on havaittu, mutta on edelleen epäselvää, onko niillä vaikutusta kliiniseen tautiin. Se, miten kamelit pääsivät kantamaan virusta, on edelleen akateemista MERS:n hallinnan kannalta. Toistaiseksi ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta on ollut tehotonta, mutta viruksen seuranta, karakterisointi ja raportointi ovat avainasemassa, jotta tuleviin muutoksiin voidaan reagoida. MERS-CoV ei ole tällä hetkellä pandemiauhka, vaan se leviää pääasiassa ihmisten tapojen ja erehdysten avulla.

**Tulos**

Opportunistinen taudinaiheuttaja, jolla on runsaasti mahdollisuuksia: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus.

**Esimerkki 1.5376**

Olettaen, että n~urotrooppisen n~urotrooppisen depho~phoryiation.coronavirus J HM (JHMV) nuclcocap~ld-proteiinin (NI voi liittyä infektiosyklin aloittamiseen tai infektiosykliin, etsimme ~arehed for a relevant host enxyme activity, Analysi~ of ~ubccllular fractions from L-2 murin© flhrt~bla~ts, ~parate¢l t ~ dual Percoll density g, tadieats, revealed the presence of a pho~phoprotei~ phosphatase (PPPaseL co.~cdimcntinll endosomai/prelyso kanssa. s~im.I materiaalista, jolla on korkea aktiivisuus alainxt N, Puhdistetulla pZPJN:llä substraattina osoitettiin, että tämä PPPaasi. d stinilaishappo- ja tdkaliini~ fosf~tascsista, toimii optimaalisestib, neutraalissa pl'{ in th© pres©nc¢ of Mn ]" detergenttikäsittelyn jälkeen, Täydellinen inhibitio wi:h okadaiinihapolla 0,9.-4,$ tIM:ssä mutta ei b, d0 nM:ssä relegoi tämän~ PPPasc ton tyypin I proteiinifosfataasin. Samanlaista PPPaasiaktiivisuutta N:lle oli endosomifraktiossa at rotan Roc. 1 astrosytooma.olijlodendroc~cte-solulinjassa ja aivojen ja viljeltyjen OliltOdendrosyyttien homc~lenaateissa. Oar d~ta sul/gest, että endosomaalinen PPPa~e voi muuttaa inokulumin fosforylatcd N:ää hosl ¢©11~:ssä, incladinil tho~c CNS:stä niin, että .II.IMV:n infektioprosessi factlitale. Tässä artikkelissa esitämme tietoja, jotka koskevat isäntäsolujen endosomaaliseen fraktioon liittyvän fosfoproteiinifosfataasin (PPPaasi) osittaista karakterisointia, joka on erittäin aktiivinen JHMV:n nukleokapsidiproteiinia IN) vastaan. JHMV:n kolmesta tärkeimmästä rakenneproteiinista N on fosforyloitunut [91] ja sillä on kyky sitoa nukleiinihappoa [10]. Keskustellaan N:n fosforylaation defosforylaation vaikutuksista varhaisiin isännän ja viruksen välisiin vuorovaikutuksiin. KOKEET Okadaiinihappo ostettiin Monna Bioproducts0 Hawaiilta. Perunan hapan fosfataasi saatiin Nutritional Bioclaemical Corporationilta, Ohio, emäksinen fosfataasi E. colt Sigmasta, St, Louisista ja Percoll Pharnaaciasta, L-2 hiiren fibroblastien [11] monolayereina ja koronavirus JHMV:n, mukaan lukien plakkitutkimukset (pfu), kasvattamisessa noudatettiin aiemmin kuvattuja menettelyjä [5], Susper~sior, L-2-soluviljelmät biokemiallisia tutkimuksia varten kasvatettiin MEM:ssä, jota täydennettiin 8 % Nu-Serumilla ja 2 % FBS:llä, Immortalisoidut Roe.1 solu-soluhybridi hieno, rotan C~ glioma x primaari oligodendrosyytti (ystävällinen lahja tohtori F.A, McMorris, The Wistar Institute, Philadelphia, PAl, kasvatettiin Dulbeccon modifioidussa Eagle's mediumissa (DMEM), jota täydennettiin 10070 FBS:llä, 1.,.2 g/l NaHCOa ja I xHAT-lisäainetta (Gibco), rotan oligodendrosyyttien (95a70 puhdasta) suhteen rikastetut primaariviljelmät eristettiin ja niitä kasvatettiin 10 päivän ajan aiemmin kuvatulla tavalla [12] . Dounce-homogenisaattorilla 2 päivän ikäisten rottien oligodendrosyyttien ja kokonaisten aivojen homogenisaatiosta saadut homogenisaatit suspendoitiin Elsevier Science Publishers B. V. -julkaisussa.

**Tulos**

Sellaisen proteiinifosfataasin endosomaalinen assosiaatio, jolla on korkea defosforylointiaktiivisuus koronaviruksen nukleokapsidiproteiinia vastaan.

**Esimerkki 1.5377**

Minkkien suolistotulehdusvirus (MEV) on yksi minkkiteollisuuden tärkeimmistä taudinaiheuttajista. Viimeaikaiset tutkimukset ovat valottaneet mikroRNA:iden (miRNA:iden), pienten ei-koodaavien RNA:iden, joiden pituus on 18-23 nukleotidia (nt), roolia kriittisinä modulaattoreina isännän ja patogeenin vuorovaikutusverkostoissa. Osoitimme aiemmin, että miRNA miR-181b voi estää MEV:n replikaatiota tukahduttamalla viruksen ei-rakenteellisen proteiinin 1 ilmentymistä. Tässä raportoimme, että kaksi muuta miRNA:ta (miR-320a ja miR-140) estävät MEV:n pääsyä kissan munuaissoluihin (F81) alentamalla sen reseptorin, transferriinireseptorin (TfR), toimintaa kohdistamalla TfR-mRNA:n 3′:n kääntämätöntä aluetta (UTR), samalla kun ne itse ovat säänneltyjä.

**Tulos**

MikroRNA miR-320a ja miR-140 estävät minkin suolistotulehdusvirusinfektiota tukahduttamalla sen reseptorin, kissan transferriinireseptorin, toimintaa.

**Esimerkki 1.5378**

Tässä katsauksessa raportoimme, että hiiren hepatiittiviruksen (MHV) reseptori, karsiinoembryoniseen antigeeniin liittyvä soluadheesiomolekyyli 1 (CEACAM1), on tärkeä tekijä hiiren alttiudessa MHV-infektiolle. Tämä havainto saatiin selville käyttämällä hiirikantoja, joissa on kaksi erilaista MHV-reseptorin alleelista muotoa, Ceacam1a ja Ceacam1b. Vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat, että alttius määräytyy yhden geenin, Ceacam1:n, perusteella, viimeaikaiset työmme geenikorvatuilla hiirillä, joilla on kimeerinen Ceacam1, viittasivat siihen, että alttiuteen vaikuttavat myös muut isäntätekijät (geenit). Tutkimukset hiirten alttiudesta MHV:lle sekä niiden alttiuteen vaikuttavista tekijöistä esitetään yleiskatsauksessa.

**Tulos**

MINI REVIEW ARTICLE Hiiren hepatiittiviruksen reseptori hiiren alttiuden määräävänä tekijänä MHV-infektiolle.

**Esimerkki 1.5379**

Meidän on sovellettava aiemmista influenssapandemioista saatuja kokemuksia ja päivitettävä jatkuvasti valmius- ja reagointisuunnitelmia. On käynyt selväksi, että kansainvälisten lähetyslaboratorioiden verkostojen vahvistaminen yhdessä epidemiologisten seurantaverkostojen laajentamiseen tähtäävien toimien laajentamisen kanssa on ratkaisevan tärkeää influenssapandemioiden vaikutuksiin vastaamiseksi ja niiden lieventämiseksi. Nykyinen sikaan liittyvä A(H1N1)-influenssapandemia on myös osoittanut, että kansainvälinen yhteistyö on edelleen kriittinen tekijä, jotta influenssapandemioihin voidaan vastata tehokkaasti nykyisessä globalisoituneessa maailmassa. Ó 2009 IMSS. Julkaisija Elsevier Inc.

**Tulos**

Mitä olemme oppineet vuoden 2009 uuden A(H1N1)-influenssapandemiasta influenssapandemiaan varautumisen vahvistamiseksi?

**Esimerkki 1.5380**

Turvaton juomavesi aiheuttaa vuosittain miljoonia kuolemantapauksia. Tämän taakan keventämiseksi etsimme edullista materiaalia, joka voi adsorboida taudinaiheuttajia juomavedestä. Tässä tarkoituksessa olemme tutkineet luonnollista hiilihydraattia, kitosaania. Virusten poisto-ominaisuuksien aikaansaamiseksi kitosaani on funktionalisoitu kvaternaarisella amiinilla, jolloin muodostuu kvaternoitu kitosaani N-[(2-hydroksyyli-3-trimetyyliammonium) propyyli] kitosaani (HTCC). HTCC voidaan sähkökehrätä nanokuiduksi ionogeenittoman polyvinyylialkoholin (PVA) kanssa, jolloin saadaan aikaan suuren pinta-alan matto. Suuri pinta-ala on tehokas adsorptioprosessien päävaatimus. HTCC on antiviraalista ja antimikrobista, mikä tekee siitä hyvän materiaalin veden puhdistukseen. HTCC kuitenkin liukenee veteen. Olemme tutkineet parametreja nanokuitujen ristisilloittamiseksi glutaraldehydillä. Olemme saaneet aikaan vesistabiilisuuden, joten kuidut turpoavat enintään 30 prosenttia 6 tunnin vedessä olon jälkeen. Vesistabiilit kuidut säilyttävät kykynsä adsorboida virusta, kuten on osoitettu kuorellisen ja kuorettoman viruksen osalta. HTCC:llä on nyt mahdollisuus sisällyttää se mikrosuodatuskalvoon, jolla voidaan poistaa viruksia. Näin voitaisiin luoda edullinen, matalapaineinen suodatuskalvo juomaveden puhdistukseen.

**Tulos**

Virusten adsorptio vesistabiileista kvaternoiduista kitosaanin nanokuiduista

**Esimerkki 1.5381**

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. 301 - Laiha kissa syö hyvin. - Laihtuminen ja hyvä ruokahalu. - Painonpudotusta hyvällä ruokahalulla esiintyy, kun kissa ei pysty saamaan riittävästi ravintoa ruokavaliostaan. - Monia elimistöjärjestelmiä koskevat sairaudet voivat johtaa laihtumiseen hyvällä ruokahalulla. - Vanhemmilla kissoilla yleisimpiä syitä laihtumiseen hyvällä ruokahalulla ovat kilpirauhasen liikatoiminta, diabetes mellitus ja tulehduksellinen suolistosairaus. Nuoremmilla kissoilla tulehduksellinen suolistosairaus ja suolistoloiset ovat yleisimpiä syitä. OSA 6 Kissa, jolla on laihtuminen tai krooninen sairaus 17. Kissa, jolla on laihtuminen ja hyvä ruokahalu Danièlle Gunn-Moore ja James B Miller DIAGNOSTIIKKA Diagnoosin alkuvaiheen arvioinnin tulisi sisältää anamneesi, lääkärintarkastus, hematologia, seerumin biokemia, seerumin tyroksiini, jos se on > 8-vuotias, virtsa ja ulostetutkimus loisten varalta. Kissan ikä on tärkeä näkökohta. Nuoremmille kissoille kehittyy todennäköisemmin loisvirus, sopimaton ravitsemus tai proteiinikatoa aiheuttava nefropatia. Keski-ikäisillä kissoilla on suurempi riski sairastua hyperadrenokortisismiin, kun taas vanhemmille kissoille kehittyy kilpirauhasen liikatoimintaa, diabetes mellitusta, ruuansulatuskanavan lymfosarkoomaa tai akromegaliaa. Tulehduksellinen suolistosairaus voi vaikuttaa kaikenikäisiin kissoihin, mutta tyypillisimmin se vaikuttaa keski-ikäisiin tai vanhempiin yksilöihin. Anamneesi on olennainen. Selvitä kissan ympäristö (sisällä vai ulkona, kilpailu ruokavarastoista), mitä ja kuinka paljon kissalle syötetään, ovatko ravitsemustarpeet muuttuneet (raskaus, ulkoilu kylmällä säällä) tai onko sille annettu diabetesta aiheuttavia lääkkeitä. Muut kliiniset oireet on tärkeää ottaa huomioon. Nämä oireet voivat johtua taustalla olevista tai samanaikaisista sairausprosesseista. Polyuria ja/tai polydipsia viittaavat endokrinopatiaan tai proteiinia menettävään nefropatiaan. Oksentelu ja/tai ripuli viittaavat suolistosairauteen, kilpirauhasen liikatoimintaan, lymfosyyttiseen kolangiohepatiittiin tai proteiinikatoiseen nefropatiaan. Ulosteen paisuminen tai rasvoittuminen viittaa malassimilaatio-oireyhtymiin tai kilpirauhasen liikatoimintaan, ja lisääntynyt aggressiivisuus tai levottomuus viittaavat kilpirauhasen liikatoimintaan. Huolellinen lääkärintarkastus on välttämätön diagnoosin tekemiseksi. Kohdunkaulan alueen huolellinen tunnustelu on tarpeen kilpirauhasen massan (massojen) havaitsemiseksi. Huolellinen vatsan tunnustelu on välttämätöntä etuvatsakivun (haimatulehdus, hepatopatia), maksan suurentumisen (diabetekseen liittyvä hepatopatia, hyperadrenokortisismi, lymfosyyttinen kolangiohepatiitti), paksuuntuneiden suolen silmukoiden (tulehduksellinen suolistosairaus, ruuansulatuskanavan lymfosarkooma), suoliliepeen lymfadenopatia (ruuansulatuskanavan lymfosarkooma, joskus eosinofiilinen tai märkivä tulehduksellinen suolistosairaus), askites (lymfaattinen kolangiohepatiitti, proteiinia menettävä nefropatia) tai suurentunut kohtu (myöhäisraskaus). Yleinen lääkärintarkastus on tärkeä lievän yleistyneen lymfadenopatian (lymfosarkooma, lymfaattinen kolangiohepatiitti), huonosti hoidetun turkin (kilpirauhasen liikatoiminta), rasvaisen turkin (eksokriininen haiman vajaatoiminta), hiustenlähtöisyyden ja ohuen ihon (hyperadrenokortisismi), ihonalaisen turvotuksen (proteiinipitoinen nefropatia) tai suhteettomasti suurentuneilta vaikuttavien raajojen (akromegalia) havaitsemiseksi.

**Tulos**

PIKAVIITTEET Sairaudet, jotka aiheuttavat laihtumista ja hyvää ruokahalua METABOLINEN - Kilpirauhasen liikatoiminta\*\*\* (s. 304) SAIRAUDET, JOTKA SYYTTÄVÄT MERKITYSLIIKKEITÄ LYHYESTÄ KISSASTA, JOLLA ON HYVÄ RUOKAHALU HYPERTHYROIDISMI\*\*\* Klassiset merkit

**Esimerkki 1.5382**

Jotkin yksisäikeiset positiivisen aistimuksen omaavat RNA-virukset [ssRNA(+)], mukaan lukien Flavivirus, tuottavat isännän endoplasmisessa retikulumissa (ER) erityisiä organellien kaltaisia rakenteita. Näitä rakenteita kutsutaan virusten replikaatio-organelleiksi, ja ne koostuvat kahdesta erillisestä osa-alueesta, vesikkelipaketeista (VP) ja kierteisistä kalvoista (CM). VP:t ovat pienten vesikkelikompartmenttien klustereita, ja niitä pidetään viruksen genomin replikaatiopaikkana. CM:t ovat elektronitiiviitä amorfisia rakenteita, joita havaitaan VP:iden läheisyydessä, mutta CM:iden tarkkaa roolia ei enimmäkseen tunneta. Useat viimeaikaiset tutkimukset ovat paljastaneet, että flavivirukset rekrytoivat useita isäntätekijöitä, joita tavallisesti käytetään muiden tavanomaisten organellien biogeneesiin, ja käyttävät niiden toimintaa viruksen replikaatio-organellien tuottamiseen. Tässä katsauksessa teemme yhteenvedon viimeaikaisista tutkimuksista, joissa keskitytään isäntätekijöiden rooliin virusten replikaatio-organellien muodostumisessa, ja keskustelemme siitä, miten nämä monimutkaiset kalvorakenteet organisoituvat.

**Tulos**

Molecular Sciences Review Flavivirus Replication Organelle Biogenesis in the Endoplasmic Reticulum: Vertailu muihin yksisäikeisiin positiivisen sensorisen RNA:n viruksiin.

**Esimerkki 1.5383**

Viimeaikaiset edistysaskeleet eri RNA:iden ja niiden biologian erityispiirteiden ymmärtämisessä ovat paljastaneet runsaasti tietoa. On kuitenkin puuttunut lähestymistapoja, joilla voitaisiin tunnistaa pieniä molekyylejä, jotka kohdistuvat näihin äskettäin löydettyihin säätelyelementteihin. Uusien biokemiallisten seulonta- ja suunnittelupohjaisten tekniikoiden soveltaminen yhdessä fenotyyppistä seulontaa koskevan kiinnostuksen heräämisen kanssa on johtanut useisiin vaikuttaviin menestyksiin RNA:n kohdentamisessa. Useat viimeaikaiset edistysaskeleet viittaavat siihen, että pitkäaikainen tavoite kehittää lääkkeiden kaltaisia, biologisesti aktiivisia pieniä molekyylejä, jotka kohdistuvat RNA:han, on mahdollinen. Tässä katsauksessa tuodaan esiin edistysaskeleita ja onnistumisia lähestymistavoissa, joilla RNA:han kohdistetaan erilaisia pieniä molekyylejä, sekä näiden tekniikoiden mahdollisuudet viitoittaa tietä uudenlaisille RNA:han kohdistetuille terapeuteille.

**Tulos**

RNA:n kehittyvä rooli pienten molekyylien terapeuttisina kohteina

**Esimerkki 1.5384**

Vertailevan sekvenssianalyysin ja termodynaamisten menetelmien yhdistelmä paljastaa tertiäärirakenneelementtien säilymisen ihmisen enterovirusten ja rinovirusten 5' kääntämättömällä alueella (UTR). Ennustetut yhteiset rakenneosat esiintyvät poliovirusten ribosomin sisäisen sitoutumisen kannalta kriittisen segmentin 3'-päässä, jota kutsutaan nimellä "ribosome landing pad" (RLP). Erittäin konservoituneiden 17-nukleotidin (nt) ja 21 -nt:n sekvenssien emäsparit ihmisen entero- ja rinovirusten 5' UTR:ssä muodostavat ennustetun pseudoknotin, joka on huomattavasti vakaampi kuin ne, jotka voidaan muodostaa suuresta joukosta satunnaisesti sekoitettuja sekvenssejä. Konservoitunut yksisäikeinen polypyrimidiinirata sijaitsee kahden konservoituneen tertiäärisen elementin välissä. R. Nicholson, J. Pelletier, S.-Y. Le ja N. Sonenberg (1991, J. l&o/. 65, 5886-5894) osoittivat, että pistemutaatiot 3-nt UUUU:n poistaminen välttämättömästä 4-nt:n pyrimidiinijatkumosta UUUC poisti translaation. Mutanttisekvenssin rakenneanalyysi osoittaa, että pienet pistemutaatiot lyhyessä polypyrimidiinisekvenssissä tuhoaisivat tertiäärisen vuorovaikutuksen ennustetussa, hyvin järjestäytyneessä rakenteessa. Ehdotettu yhteinen tertiäärirakenne voi tarjota kokeellisille tutkijoille mallin, jonka pohjalta voidaan laajentaa nykyisin saatavilla olevien tietojen tulkintoja. Näiden rakennepiirteiden perusteella ehdotetaan mahdollisia emäspariutumismalleja ihmisen enterovirusten ja 18 S rRNA:n sekä ihmisen rinovirusten ja 18 S rRNA:n välille. Ehdotettu yhteinen rakenne viittaa näiden sekvenssien biologiseen tehtävään translaation käynnistämisessä.

**Tulos**

Konservoituneet tertiäärirakenne-elementit ihmisen enterovirusten ja rinovirusten 5' kääntämättömällä alueella.

**Esimerkki 1.5385**

Immunokromatografia (IC) on antigeenimääritys, jolla on tärkeä rooli influenssaviruksen nopeassa diagnosoinnissa, koska protokolla on lyhytkestoinen ja helppokäyttöinen. IC:n helppokäyttöisyydestä huolimatta sen herkkyys on noin 10 3 pfu reaktiota kohti. Lisäksi antigeenin ja vasta-aineen vuorovaikutukseen perustuvaa menetelmää ei voida käyttää sellaisten influenssavirusten havaitsemiseen, joiden antigeeni on muuttunut merkittävästi. Tässä tutkimuksessa vakiinnutimme fluoresoivan immunokromatografian (FLIC) käytön H5-alatyypin influenssa A -virusten laajan kirjon havaitsemiseksi. Menetelmän herkkyys on 10-100 kertaa suurempi kuin perinteisen IC:n, koska siinä käytetään fluoresoivia konjugoituja helmiä. E-tyypin FLIC-pakkauksemme havaitsi kaikki tutkittavat H5-alatyypin influenssavirukset sekä Euraasian H5-alatyypin viruksiin ja Pohjois-Amerikan H5-alatyypin influenssa A -viruksiin kuuluvat rekombinanttihemagglutiniiniproteiinit (rHA) ja N-tyypin influenssa A -virukset. Näin ollen tällä kitillä on paremmat mahdollisuudet havaita eri kladeihin kuuluvia H5-alatyypin influenssaviruksia sekä E-tyypin että N-tyypin FLIC-kittien avulla. Verrattuna PCR-pohjaiseen diagnoosiin FLIC:llä on suuri etu käytettävyydessä, koska FLIC:n edellyttämä näytteenvalmistus on vain sekoita ja tiputa ilman lisävaiheita, kuten RNA:n uuttamista. Tuloksemme voivat tarjota uusia strategioita HPAI H5N1 -virusten leviämisen ja tarttumisen estämiseksi linnuissa ja nisäkkäissä, myös ihmisissä.

**Tulos**

H5-alatyypin influenssa A -virusten laaja-alainen havaitseminen uudella fluoresoivalla immunokromatografiajärjestelmällä.

**Esimerkki 1.5386**

Lyonissa sijaitseva kansallinen keskus on osallistunut vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä (SARS) epäiltyjen potilaiden virologiseen diagnosointiin. Maaliskuussa Ranskan lääkeviranomaiset järjestivät Hanoissa sijaitsevasta ranskalaisesta sairaalasta palanneen hoitohenkilökunnan lääketieteellisen seurannan. Lähin yleislääkäri, joka kuului GROG-nimiseen yhteisön influenssaverkoston valvontaan, otti järjestelmällisesti näytteet jokaisesta henkilöstä, jolla oli tai ei ollut hengitystieoireita, ja näytteet lähetettiin joko Pariisissa tai Lyonissa sijaitseviin kansallisiin keskuslääkärikeskuksiin. Saimme näytteitä myös Etelä-Ranskassa sairaalahoitoon joutuneilta potilailta, jotka kärsivät akuutista hengitystieinfektiosta pian Aasian matkan jälkeen. Toteutimme PCR-diagnoosin ihmisen hengitystievirusten osalta: influenssa A ja B, parainfluenssa (tyyppi 1-tyyppi 4), metapneumovirus, RSV, rinovirus, enterovirus, adenovirus. Huhtikuussa otimme käyttöön SARSiin liittyvän Urbani-kannan koronaviruksen PCR-tutkimuksen. Lääkärit ottivat hengitystietutkimuksia. Maaliskuun 14. päivän ja toukokuun 15. päivän välisenä aikana saimme ja testasimme 88 hengitystietutkimusnäytettä, joista 19 oli toteutettu yleislääkäreiden toimesta yhteisöverkostosta ja 69 oli peräisin sairaalahoitopotilailta. Emme koskaan havainneet Urbani-koronaviruskantaa. Hengitystieviruksia havaitsimme kuitenkin 24 prosentissa tapauksista: yleisin virus oli influenssa A H3N2 (11 %) ja parainfluenssa tyyppi 3 (8 %). RSV:tä, influenssa A H1N1 -virusta havaittiin 2, influenssa A H1N1 -virusta 1 ja rinovirusta 1 tapauksessa. Kaikki positiiviset näytteet rinovirusta lukuun ottamatta olivat peräisin sairaalahoidossa olleilta potilailta. Potilaista otettiin näytteet kerran, ja kaikki heistä toipuivat nopeasti. D

**Tulos**

Akuuttien hengitystieinfektioiden virologinen erotusdiagnostiikka SARS-epäilypotilailla I. GROG Kollektiivinen GROG-verkoston nimi: Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe, Ranska.

**Esimerkki 1.5387**

Viimeaikainen Länsi-Afrikan Ebola-epidemia vuosina 2014-2016 korostaa tarvetta kehittää uusia Ebola-viruksen vastaisia terapeuttisia lääkkeitä, koska Ebola-virusinfektioiden kuolleisuus on korkea ja koska FDA:n hyväksymää rokotetta tai hoitoa ei ole saatavilla ennaltaehkäisyä ja hoitoa varten. Perinteiset kiinalaiset lääkkeet (TCM) muodostavat valtavan varannon bioaktiivisia kemikaaleja, ja monilla TCM-lääkkeillä on osoitettu olevan viruslääkkeitä. 373 uutetta 128:sta TCM:stä arvioitiin korkean läpivirtauksen määrityksellä Ebola-viruksen soluun pääsyn estäjien seulomiseksi. Rhodiola rosea -uute esti spesifisesti ja voimakkaasti sekä Ebola- että Marburg-viruksen soluun pääsyn. Lisäksi kaksikymmentä kaupallista Rhodiola roseasta eristettyä yhdistettä arvioitiin pseudotyyppisellä Ebola-viruksen soluunpääsymäärityksellä, ja havaittiin, että ellagiinihappo ja galliinihappo, jotka ovat kaksi rakenteellisesti sukua toisilleen, ovat tehokkaimpia yhdisteitä. Uutteen ja kahden puhtaan yhdisteen aktiivisuus validoitiin käyttämällä tarttuvaa Ebola-virusta. Lisääntymisaikakokeet viittaavat siihen, että mekanistisesti Rhodiola rosea -uute ja tehokkaat yhdisteet vaikuttavat infektiosyklin varhaisessa vaiheessa solun ensimmäisen kiinnittymisen jälkeen, mutta ennen viruksen ja solukalvon fuusioitumista. Tuloksemme osoittavat, että Rhodiola rosealla on voimakkaita fililoviruksen vastaisia ominaisuuksia, joita voidaan kehittää uudeksi ebolan vastaiseksi hoidoksi.

**Tulos**

Kasvista Rhodiola rosea L. peräisin olevan elagiinihapon tunnistaminen antibola-viruksen sisäänpääsyn estäjäksi.

**Esimerkki 1.5388**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on tartuttanut ainakin 2040 potilasta ja aiheuttanut 712 kuolemantapausta sen jälkeen, kun se ensimmäisen kerran ilmaantui vuonna 2012, mutta taudinaiheuttajakohtaisia hoitoja tai hyväksyttyjä rokotteita ei ole saatavilla. Tähän tarpeeseen vastaamiseksi kehitämme rekombinanttiproteiinirokotetta, joka sisältää MERS-CoV:n piikkiproteiinin reseptoria sitovan domeenin (RBD) jäännökset 377-588. Kun rokote on formuloitu AddaVax-adjuvanttiaineen kanssa, se saa aikaan merkittävän neutraloivan vasta-ainevasteen ja suojan MERS-CoV:n aiheuttamaa haastetta vastaan rokotetuissa eläimissä. Valmistellaksemme rokotteen valmistusta ja ensitestausta ihmisillä olemme kehittäneet prosessin rekombinantti MERS S377-588 -proteiinin tuottamiseksi vakaasti kiinalaisen hamsterin munasarjasoluissa (CHO). Tätä varten transfektoimme tarttuvan dihydrofolaattireduktaasipuutteisen CHO-solulinjan (adCHO) plasmidilla, joka koodaa S377-588:aa, joka on fuusioitu inhimillisen IgG:n Fc-fragmentin kanssa (S377-588-Fc). Tämän jälkeen osoitimme rekombinanttiproteiinin interleukiini-2-signaalipeptidin ohjaaman erittymisen solunulkoiseen ympäristöön. Käyttämällä asteittain 5 lM:iin nousevaa metotreksaattipitoisuutta (MTX) lisäsimme proteiinin saantoa 40-kertaiseksi. AdCHO-ekspressoitu S377-588-Fc-rekombinanttiproteiini osoitti toimivuutta ja sitoutumispesifisyyttä, jotka olivat identtiset transienttisesti transfektoitujen HEK293T-solujen proteiinin kanssa. Lisäksi AddaVax-adjuvantoidulla S377-588-Fc:llä rokotetut hCD26/dipeptidyylipeptidaasi-4 (DPP4) -siirtogeeniset hiiret pystyivät tuottamaan neutraloivia vasta-aineita MERS-CoV:tä vastaan ja selvisivät elossa vähintään 21 päivää elävän MERS-CoV:n aiheuttaman haasteen jälkeen ilman merkkejä immunologisesta toksisuudesta tai eosinofiilisen immuunijärjestelmän vahvistumisesta. Valmistellaksemme rokoteantigeenin laajamittaista valmistusta olemme edelleen kehittäneet korkean tuotoksen monoklonaalisen suspension CHO-solulinjan.

**Tulos**

Vakaan CHO-solulinjan kehittäminen MERS-koronaviruksen rokoteantigeenin ilmentämistä varten.

**Esimerkki 1.5389**

Interferonin stimuloimat geenit (ISG) ovat ryhmä geenituotteita, jotka torjuvat koordinoidusti patogeenien, erityisesti virusinfektioiden, hyökkäyksiä. ISG:iden transkriptio tapahtuu nopeasti patogeenin tunkeuduttua, ja tämä tapahtuu klassisesti Janus-kinaasi/signaalinmuuntimen ja transkription aktivaattorin (JAK-STAT) reitin aktivoitumisen kautta, pääasiassa interferonien (IFN) vaikutuksesta. Useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on kuitenkin raportoitu erilaisista ei-kanonisista mekanismeista, jotka säätelevät ISG:n transkriptiota. Nämä uudet tutkimukset ovat erittäin tärkeitä, jotta voidaan ymmärtää ISG:n transkription määrällisiä ja ajallisia eroja erityisolosuhteissa. Koska nämä kanoniset ja ei-kanoniset säätelymekanismit ovat olennaisen tärkeitä määriteltäessä isännän puolustuksen luonnetta ja siihen liittyviä haitallisia proinflammatorisia vaikutuksia, tarkastelemme kattavasti tämän nopeasti kehittyvän alan tilannetta ja hiljattain hankitun tietämyksen kliinisiä vaikutuksia tältä osin. IFN-välitteinen synnynnäinen immuunivaste muodostaa solujen autonomisen puolustuksen etulinjan patogeenejä vastaan. Viruksen invaasio (esim. yksijuosteisen RNA:n läsnäolo endosomeissa tai sytosolista kaksijuosteista RNA:ta) laukaisee isäntäsolut tunnistamaan infektion mallintunnistusreseptorien (PRR) avulla, jotka puolestaan välittävät IFN:n tuotantoa [1]. Näin vapautuneet IFN-molekyylit sitoutuvat solupinnan reseptoreihin ja käynnistävät signaalinsiirron, johon liittyy erityisesti Janus-kinaasi/signaalinmuuntimen ja transkription aktivaattorin (JAK-STAT) reitti. Tämä aktivoi satojen niin sanottujen ISG:iden transkriptiota, jotka ovat solun autonomisen viruksenvastaisen puolustuksen vaikuttajia. Edustavia ja hyvin tutkittuja ISG:n jäseniä, joilla on spesifisiä tai laajoja antiviraalisia vaikutuksia, ovat RIG-I, MDA5, MX2, IRF1, IRF3, IRF7, IRF9, IFITM3, ISG15 ja OASL [2]. ISG:t toimivat viruksen elinkaaren eri vaiheissa, jotka ulottuvat viruksen sisäänpääsystä, replikaatiosta, kokoonpanosta vapautumiseen. Tämä johtaa huomattavaan antiviraaliseen tilaan, joka tarjoaa riittävän soluvälitteisen immuniteetin positiivisia, negatiivisia ja kaksijuosteisia RNA-viruksia, DNA-viruksia ja jopa solunsisäisiä bakteereja ja loisia vastaan. Vaikka JAK-STAT-reitillä on keskeinen rooli ISG:n transkription säätelyssä, siihen liittyy paljon monimutkaisempi solusignaaliverkosto, jossa on sekä kanonisia että ei-kanonisia mekanismeja [3] . ISG:n transkriptiota säätelevien reittien signaalin voimakkuutta, kinetiikkaa ja spesifisyyttä muokataan eri tasoilla eri mekanismeilla, jotka toimivat yhdessä. ISG:n transkription eri mekanismien ymmärtäminen ja se, miten niiden toimintatavat liittyvät kliinisesti käytettyihin viruslääkkeisiin, tarjoaa uusia näkemyksiä viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta ja uusia mahdollisuuksia viruslääkkeiden kehittämiseen. Tämän vuoksi pyrimme tarkastelemaan kattavasti ISG-transkriptiota sääteleviä klassisia ja ei-klassisia mekanismeja painottaen niiden kliinisiä vaikutuksia. ISG:iden transkriptionaalinen säätely määrittelee isännän patogeenien vastaisen puolustuksen tilan. IFN-JAK-STAT-reitin hiljattain tunnistettujen säätelyelementtien ja -mekanismien valossa on saatu uutta tietoa tästä klassisesta kaskadista ISG:n transkription säätelyssä. Viime aikoina on paljastunut useita ei-kanonisia mekanismeja, jotka säätelevät koordinoidusti ISG:n transkriptiota. Kun otetaan huomioon IFN:ien haittavaikutukset klinikassa, ISG-pohjainen viruslääkkeiden vastainen strategia voisi olla seuraava lupaava lääkekeksintöjen rajapyykki.

**Tulos**

Antiviraalisten interferonin stimuloimien geenien transkriptiivinen säätely

**Esimerkki 1.5390**

Tartuntatautien nukleiinihappomonistustekniikoilla (NAAT) on perinteisiin mikrobiologisiin menetelmiin verrattuna parempi herkkyys, spesifisyys ja nopea aika tulosten saamiseen. Monimutkaisista näytematriiseista on saatava talteen konsentroitua, korkealaatuista patogeenin nukleiinihappoa (NA), jotta useat NA:n monistus- ja havaitsemistekniikat, kuten polymeraasiketjureaktio (PCR), toimisivat optimaalisesti. Täysin integroidut NAAT-alustat, jotka mahdollistavat nopean näytteestä tulokseen -työnkulun minimaalisella käyttäjän työpanoksella, rajoittuvat yleensä suurempiin vertailulaboratorioihin, ja niiden monimutkaisuus ja kustannukset estävät niiden laajamittaisen käyttöönoton resursseiltaan rajallisissa ympäristöissä. Komponenttitekniikoiden tunnistaminen luotettavan ja kohtuuhintaisen näytteenvalmistuksen ja patogeenin NA-monistamisen/ilmaisun yhdistämiseksi integroituun järjestelmään, joka soveltuu RLS-alueille, on välttämätön ensimmäinen askel kohti yleistä tavoitetta vähentää tartuntatauteihin liittyvää sairastuvuutta ja kuolleisuutta maailmanlaajuisesti. Tässä tutkimuksessa arvioimme kuuden eri kehittäjien uuden NA-uuttotekniikan suorituskykyä käyttäen sokkoutettuja paneeleja ulosteesta, ysköksestä ja verestä, joihin oli lisätty vaihtelevia määriä laadultaan valvottuja DNA- ja/tai RNA-pohjaisia mikrobeja. Uuttotehokkuutta arvioitiin puolikvantitatiivisesti käyttämällä validoituja reaaliaikaisia käänteistä transkriptiota (RT)-PCR-määrityksiä, jotka olivat spesifisiä kullekin mikrobille, ja vertaamalla kohdekohtaisia RT-PCR-tuloksia NA:n uuttamismenetelmillä saatuihin tuloksiin. Tekniikat asetettiin paremmuusjärjestykseen yleisen diagnostisen tarkkuuden perusteella (analyyttinen herkkyys ja spesifisyys). Näytteen syöttö- ja tulostusmääriä, kokonaiskäsittelyaikaa, käyttäjän tarvitsemia manuaalisia vaiheita ja kustannusarvioita tarkasteltiin myös soveltuvuuden kannalta RLS:ssä. Yhdessä suorituskykyanalyysin kanssa näitä mittareita käytettiin valittaessa sopivimpia tekniikkaehdokkaita integroitujen NA:n monistus- ja detektiotekniikoiden optimoimiseksi edelleen RLS:ää varten.

**Tulos**

Kuuden nukleiinihapon uuttotekniikan suorituskyvyn ja työnkulun arviointi käytettäväksi resurssien rajallisissa ympäristöissä.

**Esimerkki 1.5391**

Punakurkku-uikku on yksi harvinaisimmista kurkilajeista, ja sen kanta pienenee elinympäristön häviämisen, myrkytysten ja tartuntojen vuoksi. Virusmetagenomiikan avulla analysoimme luonnonvaraisten ja vankeudessa pidettyjen punakurkkujen ulosteiden viromia, jotka yhdistettiin erikseen. Havaittiin Picornaviridae-, Parvoviridae-, Circoviridae- ja Caliciviridae-heimoihin kuuluvia selkärankaisia viruksia. Picornaviridae-heimon jäsenistä löydettiin kolme, jotka näyttävät edustavan uusia sukuja. Parvoviridae-heimon jäsenistä saatiin myös kuusi lähes täydellistä genomia, mukaan lukien neljä uutta jäsentä ehdotettuun sukuun "Chapparvovirus" ja kaksi jäsentä sukuun Aveparvovirus. Kuusi pientä pyöreää DNA-genomia karakterisoitiin myös. Lisäksi luonnehdittiin yksi lähes täydellinen genomi, jonka sekvenssi-identiteetti calicivirusten kanssa oli vähäinen. Lisäksi tunnistettiin lukuisia hyönteisiä, kasveja ja äyriäisiä tartuttavia viruksia, joiden uskotaan olevan peräisin punakurkkujen ravinnosta. Tämä tutkimus lisää tietämystämme punakurkkujen suolistoviruksista ja tarjoaa perustason, jota voidaan verrata muiden lintujen viruksiin tai taudinpurkausten jälkeen.

**Tulos**

Punakurkkujen ulosteperäiset viroomat.

**Esimerkki 1.5392**

Keuhkogeenien siirtämisellä keuhkoihin uskotaan olevan tärkeä rooli geneettisesti sidoksissa olevien sairauksien hoidossa, ja se voi lisätä immuniteettia hengitysteiden kautta elimistöön kulkeutuvia taudinaiheuttajia vastaan. Tässä tutkimuksessa valmistimme poly(D,L-laktidi-co-glykolidi) (PLGA) -nanohiukkasia, joiden pinnalla on polyetyleenimiiniä (PEI), ja luonnehdimme niitä niiden potentiaalin selvittämiseksi, jotta ne voisivat toimia ei-virusmaisina geenin kuljettajina keuhkoepiteeliin. Hiukkasilla, jotka syntetisoitiin eri PLGA-PEI-suhteilla ja jotka ladattiin DNA:lla useissa PEI-DNA-suhteissa, oli kapea kokojakauma kaikissa formulaatioissa, ja hiukkasten keskikoko vaihteli 207 ja 231 nm:n välillä. Zeta-potentiaali oli voimakkaasti positiivinen (yli 30 mV) kaikissa tutkituissa PEI -DNA-suhteissa, ja lataustehokkuus ylitti 99 % kaikissa formulaatioissa. DNA:lla ladattujen PLGA -PEI-nanohiukkasten sisäistymistä tutkittiin ihmisen hengitysteiden submucosaalisessa epiteelisolulinjassa, Calu-3:ssa, ja DNA havaittiin endolysosomaalisessa osastossa 6 tuntia hiukkasten levittämisen jälkeen. Näiden nanohiukkasten sytotoksisuus oli riippuvainen PEI-DNA-suhteesta, ja paras solujen elinkyky saavutettiin PEI-DNA-suhteilla 1:1 ja 0,5:1. Nämä havainnot osoittavat, että PLGA-PEI-nanohiukkaset ovat potentiaalinen uusi toimitusjärjestelmä geenien kuljettamiseksi keuhkoepiteeliin. q

**Tulos**

PLGA -PEI-nanohiukkaset geenin siirtoon keuhkoepiteeliin

**Esimerkki 1.5393**

Vasta-aineprofiilit voivat mullistaa yksilöllistetyn lääketieteen tarjoamalla tärkeää tietoa autoimmuniteetista omia proteiineja vastaan ja altistumisesta tartunnanaiheuttajille. Eräs immunomääritystekniikka, LIPS (Luciferase Immunoprecipitation Systems), hyödyntää valoa säteileviä rekombinanttiproteiineja tuottamaan vankkaa ja korkealaatuista vasta-ainetietoa, joka kattaa usein suuren dynaamisen havaitsemisalueen. Tässä kuvataan LIPS:n yleinen muoto ja käsitellään tutkimuksia, joissa tätä tekniikkaa käytetään autovasta-aineiden mittaamiseen useissa ihmisen autoimmuunisairauksissa, kuten tyypin I diabeteksessa, Sjögrenin oireyhtymässä, systeemisessä lupus erythematosuksessa ja sytokiinivasta-aineiden vastaisten autovasta-aineiden aiheuttamissa immuunipuutoksissa. Kuvaamme myös, miten hyödyllistä on arvioida vasta-aineita yksittäisiä tai useita tartunnanaiheuttajien antigeenejä vastaan diagnoosia, taudinaiheuttajien löytämistä ja yksilöllisten altistumisprofiilien määrittämistä varten. Nämä monipuoliset havainnot tukevat käsitystä siitä, että LIPS on hyödyllinen tekniikka vasta-aineprofiilien tuottamiseksi yksilöllistä diagnoosia ja ihmisten terveyden seurantaa varten.

**Tulos**

Luciferaasi-immunoprecipitaatiojärjestelmät vasta-aineiden mittaamiseen autoimmuuni- ja infektiosairauksissa

**Esimerkki 1.5394**

Genome Biology 2006, 7:R110 comment reviews reports deposited research refereed research interactions information Tiivistelmä Proteiinimikrosarjat tarjoavat monipuolisen menetelmän monien proteiinien biokemiallisten toimintojen analysointiin. Nykyiset DNA-mikrosarjojen analyysimenetelmät eivät sovellu proteiinimikrosarjoihin teknologioiden välisten erojen vuoksi. Tässä raportoimme uudesta lähestymistavasta, ProCAT:sta, joka korjaa taustaharhat ja spatiaaliset artefaktit, tunnistaa merkittävät signaalit, suodattaa epäspesifiset kohdat ja normalisoi tuloksena saadun signaalin proteiinien runsauteen. ProCAT tarjoaa tehokkaan ja joustavan uuden lähestymistavan monentyyppisten proteiinimikrosarjojen analysointiin.

**Tulos**

R110 artikla

**Esimerkki 1.5395**

Malaarilääkkeiden uudelleenkäyttö dengueviruslääkkeinä Klorokiini Primaakiini Dengueviruksen ja Länsi-Niilin virusten stabiilit replikonisolulinjat Dengueviruksen replikaation ja infektiivisyyden estäminen Amodiaakiinin terapeuttinen indeksi a b s t r a k t Dengueviruksen serotyypit 1-4 (DENV1-4) leviävät hyttysten välityksellä, ja ne aiheuttavat yleisimmät arbovirustartunnat maailmassa, mikä johtaa vuosittain 390 miljoonaan dollariin tapauksia, joissa kuolee vuosittain 25 000 ihmistä. Tällä hetkellä ei ole saatavilla rokotetta tai viruslääkettä ihmisten käyttöön. Kinoliinirunkoa sisältävien yhdisteiden on osoitettu estävän flaviviruksen NS2B-NS3-proteaasia (NS2B-NS3pro) hyvällä teholla. Tässä tutkimuksessa seuloimme kinoliinijohdannaisia, jotka ovat tunnettuja malarialääkkeitä, DENV2- ja Länsi-Niilin viruksen (WNV) replikaation estämiseksi käyttäen vastaavia replikonia ilmentäviä solupohjaisia määrityksiä. Amodiaquin (AQ), yksi 4-aminokinoliinilääkkeistä, esti DENV2-infektiivisyyttä mitattuna plakkitesteillä, joiden EC 50- ja EC 90 -arvot olivat vastaavasti 1,08 ± 0,09 lM ja 2,69 ± 0,47 lM, ja DENV2:n RNA:n replikaatiota mitattuna Renilla-luciferaasireportterimäärityksellä, jonka EC 50 -arvo oli 7,41 ± 1,09 lM replikonia ilmentävissä soluissa. Sytotoksinen pitoisuus (CC 50 ) BHK-21-soluissa oli 52,09 ± 4,25 lM. Replikaation esto vahvistettiin solunulkoisten virionien plakkimäärityksellä sekä solunsisäisen ja solunulkoisen viruksen RNA-tasojen qRT-PCR:llä. AQ pysyi stabiilina vähintään 96 tuntia, ja sillä oli vähäinen inhiboiva vaikutus viruksen elinkaaren alkamis-, translaatio- ja replikaation jälkeisiin vaiheisiin. DENV-proteaasi, 5 0 -metyylitransferaasi ja RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi eivät näytä olevan AQ:n kohteita. Sekä p-hydroksianilino- että dietyyliaminometyyliosuudet ovat tärkeitä, jotta AQ estää DENV2:n replikaation ja infektiivisyyden. Tuloksemme tukevat AQ:ta lupaavana ehdokkaana flaviviruksen vastaisessa hoidossa.

**Tulos**

Amodiaquin, malarialääke, estää dengueviruksen tyypin 2 replikaatiota ja infektiivisyyttä.

**Esimerkki 1.5396**

Tarttuvaa gastroenteriittivirusta annettiin kissoille suun kautta. Kliinistä tautia ei esiintynyt, mutta virusta eristettiin ulosteesta 22 päivän ajan tartunnan jälkeen, ja seerumin vasta-aineita havaittiin neutralointi- ja immunofluoresenssitesteillä. . Tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) leviämistä tartunnan saaneista sikakarjoista ja tartunnan uusiutumista pitkien ajanjaksojen jälkeen ei ole selitetty riittävästi. Viruksen isäntäaluetta koskevat kokeet ovat osoittaneet, että muilla kuin sikojen isännillä voi olla merkitystä TGE:n epidemiologiassa (2, 4, 7, 8, 9, t6). Epäsuoraa immunofluoresenssia (IIF) ja viruksen neutralisointitestejä (V1N!) on viime aikoina käytetty osoittamaan TGEV:n vasta-aineita kissoilla. Alankomaissa ja Isossa-Britanniassa kliinistä kissojen tarttuvaa vatsakalvotulehdusta (FIP) sairastavien kissojen näytteissä on usein TGEV:n vasta-aineita I I F -testissä (10). Neutraloivaa vasta-ainetta ei kuitenkaan ole löydetty hollantilaisten FIP:tä sairastavien kissojen seerumista. Amerikkalaisissa ja alankomaalaisissa tutkimuksissa on äskettäin osoitettu, että kokeellisesti F I P:hen tartunnan saaneiden kissojen seerumit reagoivat ristiin TGEV:llä infektoitujen sian solujen kanssa immunofluoreseenssissä alhaisella titterillä, mutta eivät neutraloi TGEV:tä in vitro (10, 12) . Tätä näyttöä on käytetty viittaamaan siihen, että TGEV:n ja F I P-viruksen välillä on antigeenisuhde. Kissan potentiaalia erittää TGEV:tä tutkittiin virusreisoloimalla, ja serologisia vasteita TGEV:lle ja F I P:lle seurattiin; näin voitiin arvioida kissan mahdollista epidemiologista roolia TGE:ssä. Lisäksi saatiin tietoa TGEV:n VN- ja I I I F -vasta-aineiden mahdollisesta alkuperästä ja suhteesta niihin, sillä niitä esiintyy luonnostaan kissoilla usein korkeina pitoisuuksina (10, 13). TGEV-kanta KN63, jota käytettiin tässä kokeessa inokulaattorina, valmistettiin selkeytettynä 50-prosenttisena suspensioina tartunnan saaneesta gnotioottisesta porsaasta peräisin olevasta ohutsuolesta. Sen titteri oli i,7 × 107 PFU/ml.

**Tulos**

Archives of Virology Virus Isolation and Serum, Antibody Responses After Infection of Cats With Transmissible Gastroenteritis Virus BrieiReport kissojen infektion jälkeen.

**Esimerkki 1.5397**

Taustaa. Yhteisöperäinen keuhkokuume (CAP) on edelleen merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja. Polymeraasiketjureaktio (PCR) on osoittautunut nykyisiä mikrobiologisia standardimenetelmiä herkemmäksi, joten se voi parantaa CAP-potilaiden mikrobiologisen diagnoosin tarkkuutta. Menetelmät. Perinteiset osoitustekniikat ja epätyypillisten bakteerien ja hengitystievirusten multiplex-reaaliaikainen PCR suoritettiin näytteistä, jotka kerättiin 105:ltä prospektiiviseen tutkimukseen osallistuneelta aikuiselta. Jokaisen potilaan rintakehän röntgenkuvassa näkyi infiltraatti, ja jokaiselle potilaalle määritettiin keuhkokuumeen vakavuusindeksin pisteet. Tulokset. Mikrobiologiset diagnoosit määritettiin 52:lle (49,5 %) 105 potilaasta perinteisin menetelmin ja 80:lle (76 %) 105 potilaasta reaaliaikaisella PCR:llä. Reaaliaikaisen PCR:n tuloksen saamiseen kulunut aika voitiin lyhentää 6 tuntiin. PCR-menetelmä oli huomattavasti herkempi epätyypillisten patogeenien ja virusten osoittamisessa ( ). Hengitystievirusinfektioita ja sekainfektioita havaittiin 15:llä (14,2 %) ja 3:lla (2,8 %) P р ,001 105 potilaasta perinteisin menetelmin, mutta reaaliaikaisella PCR:llä havaittiin 59:llä (56,2 %) ja 28:lla (26,5 %) 105:stä potilaasta. Sekainfektion esiintyminen oli merkitsevästi yhteydessä vakavaan keuhkokuumeeseen ( ). Ihmisen rinovirukset ja koronavirukset, OC43 ja 229E, olivat usein tunnistettuja taudinaiheuttajia. P p .002 Johtopäätökset: P p .002. Yhdistetty reaaliaikainen PCR-määritys on perinteisiin menetelmiin verrattuna herkempi CAP:tä aiheuttavien tärkeimpien virusten ja epätyypillisten bakteerien diagnosoinnissa, ja sillä saadaan tulokset kliinisesti merkityksellisessä ajassa.

**Tulos**

CAP:n etiologia tunnistetaan reaaliaikaisella PCR:llä - CID 2005:41 (1. elokuuta) - 345 Yhteisössä hankitun keuhkokuumeen etiologian parempaa diagnosointia reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla

**Esimerkki 1.5398**

tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) kantoja eristettiin rokotetuista kanaparvista Sichuanin maakunnassa Kiinassa. Isolaattien S1-geenit monistettiin ja sekvensoitiin. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että 19 isolaattia ja 37 IBV:n vertailukantaa voidaan ryhmitellä kahdeksaan genotyyppiin. Vaikka Taiwan-I-tyypin, Massachusetts-tyypin ja proventrikuliittityypin IBV:tä eristettiinkin, useimmat isolaatit olivat LX4-genotyyppiä. 19 isolaatin ja 37 IBV-referenssikannan S1-geenien sekvenssien homologianalyysi osoitti, että 15 LX4-tyypin isolaatin ja muiden IBV-kantojen S1-geenien nukleotidi- ja aminohapposekvenssien identtisyys oli 71,9-99,3 % ja 72,1-99,1 %, kun taas LX4-tyypin analysoitujen IBV:iden identtisyys oli 96,0-99,9 % ja 94,3-99,8 %. Tämän tutkimuksen tulokset ja muut GenBank-tietokannassa julkaistut tulokset osoittivat, että Sichuanin maakunnassa viime vuosina kiertäneet isolaatit olivat pääasiassa LX4-genotyyppiä, joka on Kiinassa viime vuosina kiertänyt hallitseva genotyyppi.

**Tulos**

Geneettinen analyysi paljasti, että lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen LX4-genotyypin kannoista on tullut hallitsevia viime vuosina Sichuanin alueella Kiinassa.

**Esimerkki 1.5399**

Epigeneettisten modifioijien ylläpito on erittäin tärkeää epigenomin ja siten solujen asianmukaisen toiminnan säilyttämiseksi. Tässä tutkimuksessa analysoimme Polycomb-ryhmän proteiinien (PcG) kompleksin eheyttä vasteena lämpöshokkiin (HS). HS:n vaikutuksesta eri Polycomb Repressive Complex (PRC)1- ja PRC2-alayksiköiden, mukaan lukien CBX-proteiinit, mutta myös muiden kromatiinin säätelijöiden havaittiin kerääntyvän nukleoliin. Samanaikaisesti PRC1/2:n sitoutuminen kohdegeeneihin vähenee voimakkaasti, ja samanaikaisesti H2AK119ub- ja H3K27me3-merkit häviävät dramaattisesti. Nukleoliin kerääntyneet CBX-proteiinit ovat liikkumattomia, mutta huomattavaa on, että sekä CBX-proteiinien kerääntyminen että PRC1/2:n epigeneettisten merkkien häviäminen ovat palautuvia. Tämä lämpöshokin jälkeinen paaninukleaarisen CBX-proteiinin lokalisoitumisen ja epigeneettisten merkkien uudelleenasentumisen palautuminen on riippuvainen HSP70:stä. Tuloksemme osoittavat, että nukleoli on olennainen proteiinien laadunvalvontakeskus, joka on välttämätön epigeneettisten säätelijöiden palautumiselle ja epigenomin ylläpitämiselle lämpöshokin jälkeen.

**Tulos**

Proteiinien laadunvalvonta ydinkeskustassa turvaa epigeneettisten säätelijöiden palautumisen lämpöshokin jälkeen.

**Esimerkki 1.5400**

Prospektiivinen kohorttitutkimus tehtiin vasikkatason tekijöiden määrittämiseksi, jotka vaikuttivat vasikan terveydentilaan syntymän ja 6 kuukauden iän välillä. Tutkimuksessa käytettiin kahden suuren floridalaisen maitotilan noin 3300 vuonna 1991 syntyneestä holstein-vasikasta koostuvaa otosta. Kustakin vasikasta syntymän yhteydessä kerätyt tiedot sisälsivät alkuperätilan, painon, pituuden lantiosta, syntymäpäivän ja seerumin kokonaisproteiinin (joka mittaa kolostraalisen immunoglobuliinin imeytymistä). Syntymävuosi jaettiin kesä- ja talviaikaan Floridan yliopiston maatalouden tutkimusasemien keräämien säätietojen perusteella. Terveystietoja, mukaan lukien ensimmäisen hoidon päivämäärä ja hoitojen lukumäärä, kerättiin ripulin, keuhkotulehduksen, verenmyrkytyksen ja keuhkokuumeen osalta. Kaikkia vasikoita seurattiin 6 kuukauden ajan. Kuolleisuuden ja ripulin, nielutulehduksen, verenmyrkytyksen ja keuhkokuumeen kumulatiivinen esiintyvyys oli 0,12, 0,35, 0,11, 0,24 ja 0,21. Seerumin kokonaisproteiini (TP) oli merkittävä kuolleisuuden riskitekijä. TP:n ja kuolleisuuden välinen yhteys oli kvadraattinen ja osoitti, että kuolleisuus väheni dramaattisesti TP:n noustessa 4,0-5,0 g/dl:stä, pienen parannuksen 5,0-6,0 g/dl:stä1 ja että kuolleisuus ei käytännössä parantunut TP:n noustessa yli 6,0 g/dl:n. Kuolleisuuden vaarasuhde oli vakio syntymästä kuuden kuukauden ikään, mikä osoittaa, että alhaisiin TP-pitoisuuksiin liittyvä lisääntynyt kuolleisuusriski oli ilmeinen kuuden kuukauden ikään asti. Näissä analyyseissä ei havaittu TP:n, tilan, vuodenajan tai syntymäpainon välistä vuorovaikutusta. Seerumin kokonaisproteiinipitoisuus oli merkittävä riskitekijä septikemian ja keuhkokuumeen esiintyvyyden, puhkeamisiän ja vakavuuden kannalta. TP:n ja verenmyrkytyksen välinen yhteys oli lineaarinen, ja sillä havaittiin vuorovaikutus syntymävuoden kanssa. TP:n ja keuhkokuumeen välinen yhteys oli kvadraattinen, ja toisin kuin TP:n ja sepsikemian välisessä suhteessa, keuhkokuumeen sairastuvuuden vaarasuhde ei ollut vakio mitatun ajanjakson aikana; toisin sanoen kolostraalinen immuniteetti suojasi vasikkaa keuhkokuumeen kehittymiseltä varhaisessa vaiheessa, mutta tämä vaikutus hävisi vasikan vanhetessa. Kokonaisvalkuainen ei ollut merkittävä riskitekijä ripulin tai keuhkoputkentulehduksen kannalta. 0 1998 Elsevier Science B.V.

**Tulos**

Passiivisen immuniteetin ja sairastuvuuden ja kuolleisuuden välinen yhteys lypsykarjan hiehoilla Floridassa, Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.5401**

Rekombinantti vesicular stomatitis virus (VSV) on laajalti käytetty rokotealustana. VSV-pohjaisten rokotteiden kykyä saada aikaan limakalvoimmuniteetti ei kuitenkaan ole täysin tutkittu. Tässä tutkimuksessa on tuotettu rekombinantti-VSV, joka ilmentää coxsackievirus B3:n (CVB3) pääimmunogeenia VP1, ja arvioitu VSV-VP1:n aikaansaamaa immuunisuojaa. Osoitimme, että VSV-VP1:n intranasaalinen antaminen voi indusoida voimakkaan antigeenispesifisen limakalvon immuunivasteen sekä systeemisen immuunivasteen, erityisesti monitoimisten T-solujen induktion. Tärkeää on, että VSV-VP1:llä immunisoidut hiiret olivat paremmin suojattuja CVB3-viruksen aiheuttamaa sydänlihastulehdusta vastaan kuin hiiret, jotka saivat kitosaaniformuloitua DNA-rokotetta. VSV-VP1:llä rokotetuilla hiirillä havaittiin lisääntynyttä dendriittisten solujen (DC) kypsymistä suoliliepeen imusolmukkeessa (MLN), mikä voisi olla mahdollinen suojaavan immuunivasteen mekanismi. Nämä havainnot tukevat VSV:tä viruksen levitysvektorina, joka voi indusoida vahvan limakalvoimmuniteetin, jota olisi harkittava rokotteen jatkokehitystä varten.

**Tulos**

Vesicular stomatitis -virukseen perustuva limakalvo-rokote edistää dendriittisolujen kypsymistä ja saa aikaan paremman immuunivasteen coxsackievirus B3:n aiheuttamaa virusperäistä sydänlihastulehdusta vastaan.

**Esimerkki 1.5402**

Tässä artikkelissa esitellään leimaton affiniteettipohjainen kapasitiivinen biosensori, jossa käytetään interdigitoituneita elektrodeja. Käyttämällä optimoitua DNA-koettimen valmistusprosessia, jolla minimoitiin epäpuhtauksien vaikutus kaupallisessa tioloidussa DNA-koettimessa, elektrodin pinta funktionalisoitiin 24-nukleotidin DNA-koettimilla, jotka perustuivat Länsi-Niilin viruksen sekvenssiin (Kunjin-kanta). Biosensorilla on kyky havaita komplementaarisia DNA-fragmentteja, joiden havaitsemisraja on jopa 20 DNA-kohdemolekyyliä (1,5 aM-alue), joten se soveltuu käytännölliseksi point-of-care (POC) -alustaksi alhaisen kohdemäärän kliinisiä sovelluksia varten ilman monistamisen tarvetta. Biosensorin havaitsemisen toistettavuutta parannettiin puhdistettujen yksisäikeisten DNA-koetinoligomeerien tehokkaalla kovalenttisella immobilisoinnilla puhdistettuihin kultaisiin mikroelektrodiin. Alhaisen havaitsemisrajan lisäksi biosensori osoitti dynaamisen havaitsemisalueen 1 µL -1 - 10 5 µL -1 kohdemolekyyleihin (20 - 2 miljoonaa kohdetta), joten se soveltuu näytteiden analysointiin tyypillisessä kliinisessä sovellusympäristössä. Tässä artikkelissa esitetyt sitoutumistulokset validoitiin käyttämällä fluoresoivia oligomeereja.

**Tulos**

Herkkä DNA:n kapasitiivinen biosensori, jossa käytetään interdigitoituja elektrodeja (BIOS-D-16-01739, tarkistettu) Affiniteettipohjainen kapasitiivinen biosensori Interdigitoidut elektrodit Nukleiinihappopohjainen biosensori Virusdiagnostiikka Taudinaiheuttajien havaitseminen Point-of-care diagnostiikka

**Esimerkki 1.5403**

Plasmasytoidiset dendriittisolut (pDC) välittävät tyypin I interferoni (IFN-I) -vasteet viruksille, jotka tunnistetaan Tollin kaltaisen reseptorin 7 (TLR7) tai TLR9-signalointireitin kautta. On kuitenkin epäselvää, miten pDC-solut säätelevät virusvastaisia vasteita synnynnäisten ja adaptiivisten immuunisolujen kautta. Loimme difteriatoksiinireseptorilla varustettuja siirtogeenisiä hiiriä, jotta pDC:t voidaan poistaa valikoivasti antamalla difteriatoksiinia. pDC:t poistettuja hiiriä haastettiin viruksilla, joiden tiedetään aktivoivan pDC:tä. Hiirten sytomegalovirusinfektiossa (MCMV) pDC:n vähentäminen vähensi varhaista IFN-I-tuotantoa ja lisäsi virustaakkaa, mikä helpotti MCMV-spesifistä Ly49H-reseptoria ilmentävien luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) laajenemista. Vesikulaarisen stomatiittiviruksen (VSV) infektion aikana pDC:n vähentäminen lisäsi varhaista virusreplikaatiota ja heikensi virusspesifisten sytotoksisten T-lymfosyyttien selviytymistä ja kertymistä. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että pDC:t välittävät varhaista antiviraalista IFN-I-vastetta ja vaikuttavat virusspesifisten NK- tai CD8+ T-solujen kertymiseen viruksesta riippuvaisella tavalla.

**Tulos**

Plasmasytoidisten dendriittisolujen ablaatio vaikuttaa varhaiseen interferonivasteeseen ja viruslääkkeisiin liittyviin NK- ja CD8 + T-solujen kertymiseen.

**Esimerkki 1.5404**

Charley, B., McCullough, K. ja Martinod, S., 1988. Sian rekombinanttisen interferoni gamman antiviraaliset ja antigeeniset ominaisuudet. Vet. Immunol. Immunopathol., Rekombinantti sian interferoni gamma (rPoIFN7) indusoi annoksesta riippuvaisen eston sytopaattiselle vaikutukselle, jonka vesicular stomatitis virus (VSV) aiheutti sekä homologisten että heterologisten (nautaeläinten) solulinjojen haastamisesta. Lisäksi rPoIFN7:n antiviraalinen vaikutus oli osoitettavissa sian epiteelisolujen ja keuhkomakrofagien koronavirusinfektiota (TGEV, transmissible gastroenteritis virus) vastaan. Valmistettiin kanin anti-PoIFN7-antiseerumi, jonka osoitettiin spesifisesti neutraloivan luonnollisten ja rekombinanttisten sian IFN7-valmisteiden antiviraaliset vaikutukset. Tämä antiseerumi pystyi myös neutraloimaan rekombinantti naudan IFN7:n, mutta ei rekombinantti ihmisen IFNT:tä. Nämä tulokset viittaavat sian ja naudan IFN~:n antigeeniseen homologisuuteen mutta antigeenisiin eroihin näiden molekyylien ja ihmisen IFNT:n välillä.

**Tulos**

Rekombinanttisen sian interferoni gamman antiviraaliset ja antigeeniset ominaisuudet

**Esimerkki 1.5405**

Raparperia (Rheum emodi, perhe Polygonaceae) on perinteisesti käytetty diureettisena, maksan toimintaa stimuloivana, purgatiivisena/katarttisena, vatsalääkkeenä, antikolesterolääkkeenä, syöpälääkkeenä, antiseptisenä ja tonicina. Tärkeimpinä kemiallisina ainesosina esiintyy useita antrakinonijohdannaisia, kuten emodiini, aloe-emodiini, physcion, krysofanoli, rhein, emodiiniglykosidi ja krysofanoliglykosidi. Viime vuosina samasta lajista on raportoitu uusia komponentteja, kuten sulfemodiini 8-O-O-b-D-glukosidi, revandkinoni-1, revandkinoni-2, revandkinoni-3, revandkinoni-4, 6-metyyli-reiini ja 6-metyyli-aloe-emodiini. Antrakinonijohdannaisilla on todisteita sienilääkkeistä, mikrobilääkkeistä, Parkinsonin taudin vastaisista, antiproliferatiivisista, immuunijärjestelmää vahvistavista, antiviraalisista ja antioksidanttisista vaikutuksista. Tässä katsauksessa käsitellään raparperin eri komponenttien kasvitieteestä, kemiasta ja terapeuttisesta käytöstä julkaistuja töitä.

**Tulos**

Rheum emodi wall. ex Meissn -kasvin fytokomponentit ja terapeuttiset käyttötarkoitukset.

**Esimerkki 1.5406**

Lintujen adenovirus serotyyppi 4 (FAdV-4) on hydroperikardio-oireyhtymän aiheuttaja. Selvittääksemme FAdV-4:n vaikutuksia lintujen immuunielimiin teimme yksityiskohtaisen tutkimuksen dynaamisesta morfologiasta ja vaurioitumismekanismeista kanoilla, jotka oli jaettu satunnaisesti neljään ryhmään (FAdV-4, rokotus, FAdV-4 ja rokotus sekä kontrolli). FAdV-4 aiheutti lymfosyyttien vähenemistä ja sitä seurannutta kasvun heikkenemistä kateenkorvassa ja burssassa. FAdV-4-tartunnan saaneilla ja rokotetuilla kanoilla oli suurempi vasta-ainevasteiden estyminen inaktivoituihin rokotteisiin Newcastlen tautia ja lintuinfluenssaviruksen alatyyppiä H9 vastaan kuin tartuttamattomilla ja rokotetuilla kanoilla. Adenoviruksen aiheuttamien imusolmukevaurioiden taustalla olevia mekanismeja tutkittiin edelleen transferaasivälitteisellä dUTP-nickend-leimauksella ja apoptoottisten geenien transkriptioanalyyseillä. Lymfosyyttien apoptoosi imukudoselimissä ja spesifisten geenien transkriptien ilmentyminen oli merkittävästi säännelty infektion jälkeen (P < 0,05). Lisäksi havaittiin interleukiini (IL)-6:n, IL-8:n ja tuumorinekroositekijä (TNF)-α mRNA:n lisääntynyttä ilmentymistä (P < 0,05) kontrolliryhmään verrattuna. Kollektiiviset havaintomme viittasivat siihen, että FAdV-4 aiheutti apoptoosin kautta immuunielinten rakenteellisia ja toiminnallisia vaurioita yhdessä vakavan tulehdusreaktion indusoimisen kanssa.

**Tulos**

Kanojen adenoviruksen serotyypin 4 immunosuppressiivinen potentiaali

**Esimerkki 1.5407**

Elektronitomografia (ET) on kolmiulotteinen tekniikka, jolla voidaan tutkia pleomorfisia biologisia rakenteita nanometrin tarkkuudella. Tämä tekee menetelmästä erittäin monipuolisen, ja sen avulla voidaan tutkia monia erilaisia biologisia näytteitä sekä eristetyssä tilassa että niiden solukontekstissa. ET:n käyttö on kasvanut räjähdysmäisesti viime vuosikymmenen aikana, mikä on mahdollistunut menetelmien ja instrumenttien teknisen kehityksen ansiosta, ja sillä on alkanut olla merkittävä vaikutus solumaailman ymmärtämiseen. Vaikka saavutetut tulokset ovat jo nyt merkittäviä, ET on edelleen nuori tekniikka, jolla on runsaasti potentiaalia hyödynnettävänä. Nykyinen kehitys kohti laajamittaista automatisointia, korkeampaa resoluutiota, makromolekyylien merkitsemistä ja integrointia muihin kuvantamistekniikoihin lupaa lähitulevaisuutta, jossa ET:n rooli rakenne- ja solubiologian keskeisenä välineenä kasvaa.

**Tulos**

Elektronitomografia biotieteissä

**Esimerkki 1.5408**

Collaborative Crossin (CC) kahdeksan perustajakannan lisääntymismenestystä mitattiin rinnakkaisparittelun avulla. Tuotimme 48 kuukauden aikana 4 448 pentuetta, ja saimme 24 782 vieroitettua pentua käytettäväksi 16 eri julkaistussa kokeessa. Tunnistimme tekijät, jotka vaikuttavat keskimääräiseen pentuekokoon risteytyksessä, arvioimalla alkuperäisvanhempien, heteroosin, sisäsiittoisuuden ja epistaattisten vaikutusten kokonaisvaikutuksen Bayesin nollatrunkoisen ylihajotetun Poissonin sekamallin avulla. Poikasten koon fenotyyppiseen vaihteluun vaikuttavat merkittävästi (82 %) selittämättömät ja ympäristölähteet, mutta kausivaihtelulla ei ole havaittavaa vaikutusta. Suurin osa selitetystä varianssista johtui additiivisista vaikutuksista (9,2 %) ja vanhempien sukupuolesta (emän vs. isän kanta; 5,8 %), ja epistaasin osuus oli 3,4 %. Vanhempien vaikutuksista emän kannan vaikutus selitti enemmän kuin isän kannan vaikutus (13,2 % vs. 1,8 %), ja emän kannan vaikutukset selittävät 74,2 % selitetystä kokonaisvaihtelusta. Kantojen C57BL/6J ja NOD/ShiLtJ emät lisäsivät odotettua pentuekokoa keskimäärin 1,66 ja 1,79 pentua, kun taas kantojen WSB/EiJ, PWK/PhJ ja CAST/EiJ emät pienensivät odotettua pentuekokoa keskimäärin 1,51, 0,81 ja 0,90 pentua. Lopuksi, kantakohtaisista vaikutuksista sukupuolisuhteen vääristymiseen ei ollut vahvaa näyttöä. Kaiken kaikkiaan nämä tulokset osoittavat, että kantojen lisääntymiskyky vaihtelee huomattavasti niiden geneettisen taustan mukaan ja että pentuekoko määräytyy suurelta osin emän kannan eikä isän kannan vaikutuksesta, kuten odotettiin. Tämä analyysi lisää ymmärrystämme nisäkkäiden pentuekokoon vaikuttavista tekijöistä ja auttaa myös selittämään sukupuuttoon kuolleiden linjojen ja elossa olevien CC-kantojen jalostusmenestyksiä ja -onnistumisia. AVAINSANAT

**Tulos**

Hiiren yhteistyöristeytyksen perustajien rinnakkaisanalyysi paljastaa voimakkaita kantakohtaisia äidin vaikutuksia pentueen kokoon.

**Esimerkki 1.5409**

Kierrätysendosomit ylläpitävät plasmakalvon homeostaasia ja ovat tärkeitä solujen polarisoitumisen, migraation ja sytokineesin kannalta. Endosyyttistä kierrätystä ohjaavat molekulaariset mekanismit ovat kuitenkin edelleen suurelta osin epäselviä. CORVET-kompleksi on monialayksikköinen sideaine, jota tarvitaan varhaisten endosomien väliseen fuusioon. Tässä osoitamme, että CORVET-spesifiset alayksiköt Vps3 ja Vps8 säätelevät myös vesikkelikuljetusta varhaisista endosomeista kierrätysendosomeihin. Vps3 ja Vps8 lokalisoituvat Rab4-positiivisiin kierrätysvesikkeliin ja lokalisoituvat yhdessä CHEVI-kompleksin kanssa Rab11-positiivisiin kierrätysendosomeihin. Vps3:n tai Vps8:n poistaminen ei vaikuta transferriinin kierrätykseen, mutta se viivästyttää sisäistettyjen integriinien kulkeutumista kierrätysendosomeihin ja niiden myöhempää paluuta plasmakalvolle. Näin ollen Vps3/8:n köyhtyminen johtaa puutteisiin integriiniriippuvaisessa solujen adheesiossa ja leviämisessä, fokaalisten adheesioiden muodostumisessa ja solujen migraatiossa. Nämä tiedot paljastavat, että Vps3:lla ja Vps8:lla on tärkeä rooli integriinien kulkeutumisen kannalta tärkeässä erikoistuneessa kierrätysreitissä.

**Tulos**

Vps3 ja Vps8 kontrolloivat integriinien kulkeutumista varhaisista endosomeista kierrätysendosomeihin ja säätelevät integriiniriippuvaisia toimintoja.

**Esimerkki 1.5410**

A-ryhmän rotavirusten (RVA) suoria lajien välisiä siirtoja on raportoitu luonnollisissa olosuhteissa. RVA:n patogeenisuutta ei kuitenkaan ole koskaan verrattu suoraan homologisissa ja heterologisissa isännissä. Naudan RVA/Cow-tc/KOR/K5/2004/G5P[7]-kannan patogeenisuutta tutkittiin ja sitä verrattiin sian G5P[7]-prototyypin RVA/Pig-tc/USA/OSU/1977/G5P9[7]-kannan RVA/Pig-tc/KOR/K71/2006/G5P[7]-kannan patogeenisyyteen, jolla oli sama genotyyppikonstellaatio. Naudan K5-kanta aiheutti ripulia ja histopatologisia muutoksia porsaiden ja vasikoiden ohutsuolessa, kun taas sian K71-kanta aiheutti ripulia ja histopatologisia muutoksia porsaiden ohutsuolessa, mutta ei vasikoilla. Lisäksi naudan K5-kannalla oli suoliston ulkopuolista tropismia sekä porsailla että vasikoilla, kun taas sian K71-kannalla oli suoliston ulkopuolista tropismia porsailla mutta ei vasikoilla. Tämän vuoksi suoritimme K71- ja K5-RVA-kantojen vertailevan genomianalyysin selvittääksemme, voivatko tietyt mutaatiot liittyä näihin erilaisiin kliinisiin ja patologisiin fenotyyppeihin. K71- ja K5-kantojen 11 genomisegmentin täyspitkän sekvensointianalyysit osoittivat, että nämä kannat olivat geneettisesti lähes identtisiä keskenään. NSP5:n 5′:n ja NSP3:n 3′:n siirtymättömällä alueella (UTR) havaittiin kaksi nukleotidimutaatiota ja VP1-VP4:ssä ja NSP2:ssa kahdeksan aminohappomutaatiota. Jotkin näistä mutaatioista voivat olla kriittisiä molekyylitekijöitä RVA:n virulenssin ja/tai patogeenisuuden kannalta.

**Tulos**

Geneettisesti lähes identtisen genomin omaavien sian ja sian kaltaisten naudan rotaviruskantojen erilainen virulenssi porsailla ja vasikoilla.

**Esimerkki 1.5411**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin multipleksinen käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktio yhdistettynä siruhybridisaatiomääritykseen (ProDect BCS RV CHIP) vaihtoehtona immunofluoresenssivasta-ainetestin ja kuoripullosoluviljelyn yhdistelmälle, jota pidetään kultaisena standardina hengitystievirusten havaitsemisessa. Sadan näytteen joukosta 40 oli positiivisia immunofluoresenssivasta-ainetestin ja kuoripullon soluviljelymäärityksen yhdistelmällä, joista yhdeksän oli kahden eri viruksen infektoimia (27 parainfluenssavirusta, tyyppi 3, 10 adenovirusta, 9 hengitystieinfektiovirusta, 2 influenssavirusta, tyyppi B, ja 1 influenssavirus, tyyppi A). ProDect BCS RV CHIP -testissä havaittiin vain 10 positiivista näytettä, joista yksi oli kahden eri viruksen infektoima (5 hengitystieinfektiovirusta, 3 parainfluenssavirusta tyyppi 3, 2 adenovirusta ja 1 influenssavirus tyyppi B). ProDect BCS RV CHIP:n herkkyys, spesifisyys, PPV, NPV ja diagnostinen tarkkuus olivat 25,0 %, 100 %, 100 %, 66,6 % ja 70,0 % verrattuna kuoripullon soluviljelyn ja immunofluoresenssivasta-ainetestin yhdistelmään. Näin ollen ProDect BCS RV CHIP -testin spesifisyys on korkea, mutta testin herkkyys (25 %) ei ole riittävä rutiinilaboratoriokäyttöön.

**Tulos**

ProDect BCS RV CHIP -määrityksen vertailu kuoripullon soluviljelyn ja immunofluoresenssivasta-ainetestin yhdistelmään hengitystievirusten havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.5412**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) 3C:n kaltaisella proteaasilla (3CL pro ) on keskeinen rooli viruksen replikaatiossa, ja se on houkutteleva kohde SARS-lääkkeiden löytämiseksi. Tässä raportissa kehitettiin FRET-menetelmä (fluoresenssiresonanssienergian siirto) SARS-CoV:n 3CL pro -proteolyyttisen aktiivisuuden arvioimiseksi. Substraatteina käytettiin kahta sisäisesti sammutettua fluorogeenistä peptidiä, 1NC:tä ja 2NC:tä, jotka vastaavat SARS-CoV 3CL pro:n N-terminaalisia ja C-terminaalisia autokleavageettisia kohtia. SARS-CoV 3CL pro näytti toimivan tehokkaammin 1NC:n kuin 2NC:n kanssa trans-haurausmäärityksessä. Mutaatioanalyysi osoitti, että SARS-CoV 3CL pro:n His41-jäännös, N-terminaaliset 7 aminohappoa ja domain III olivat tärkeitä entsymaattisen aktiivisuuden kannalta. Vasta-aineet, jotka tunnistivat domain III:n, pystyivät merkittävästi estämään SARS-CoV 3CL pro:n entsymaattista aktiivisuutta. Luokkaspesifisten proteaasi-inhibiittoreiden vaikutukset trans-halkaisuaktiivisuuteen osoittivat, että tämä entsyymi toimi pikemminkin seriiniproteaasin kuin papaiiniproteaasin tavoin.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen 3C:n kaltaisen proteaasin mutaatio- ja inhibitioanalyysi fluoresenssiresonanssienergiansiirtoon perustuvilla määrityksillä.

**Esimerkki 1.5413**

Singaporen särkikalojen iridovirukset (SGIV) infektoivat särkikalojen soluja, joista vapautuu muutamia solunulkoisia viruksia nuppuuntumalla ja monia solunsisäisiä viruksia solun lyysiä seuraten. Tällaisten kuorettomien solunsisäisten virusten lipidikoostumus ja toiminta ovat edelleen tuntemattomia. Solunsisäisten virusten pesuainekäsittely aiheutti viruksen lipidien, kapsidiproteiinien ja infektiivisyyden häviämisen. Viruslipidien entsymaattinen pilkkominen fosfolipaaseilla ja sfingomyelinaasilla säilytti viruksen kapsidiproteiinit mutta vähensi infektiivisyyttä. Viruksista ja niiden tuottajasoluista tunnistettiin ja kvantifioitiin yli 220 lipidilajia sähkösuihkuionisaatiomassaspektrometrillä. Kymmenen kaspidiproteiinia, jotka dissosioituvat viruksista detergenttikäsittelyjen jälkeen, tunnistettiin MALDI-TOF/TOF-MS/MS:llä. Viisi niistä osoittautui lipidiä sitoviksi proteiineiksi. Tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa käsitellään yksityiskohtaisesti kehittymättömän viruksen lipidomia ja lipidien ja proteiinien välisiä vuorovaikutuksia. Tunnistetut lipidilajit ja lipidejä sitovat proteiinit helpottavat viruksen kokoonpanon, ulos- ja sisäänpääsyn jatkotutkimuksia.

**Tulos**

Solunsisäisen Singaporen särkikalojen iridoviruksen lipidomitutkimus

**Esimerkki 1.5414**

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. 93 2.1.1 Genomisen DNA:n ja cDNA:n kloonaus Jos vieras DNA on bakteeriperäistä, inserttifragmentin valmistaminen on suhteellisen yksinkertaista. Bakteerien kokonais-DNA puhdistetaan, pilkotaan restriktioendonukleaasilla ja Engineered Micro-organisms (toim. Lämpötila, pH ja kationit vaikuttavat Escherichia colin kykyyn mobilisoida plasmideja L-liemessä ja synteettisessä jätevedessä.

**Tulos**

6 Rekombinanttiplasmidit

**Esimerkki 1.5415**

Viime vuosikymmenen aikana RNA-vallankumous on paljastanut tuhansia ei-koodaavia RNA:ita, jotka ovat välttämättömiä solujen säätelyssä ja jotka ovat väärin säädeltyjä sairauksissa. Vaikka menetelmien ja välineiden kehittäminen näiden RNA:iden tutkimiseksi on ollut haastavaa, pienten molekyylien kemiallisten koettimien voima ja lupaukset tunnustetaan yhä useammin. Olemassa olevan tiedon hyödyntämiseksi kokosimme luettelon 116 ligandista, joilla on raportoitu aktiivisuutta RNA-kohteita vastaan biologisissa järjestelmissä (R-BIND). Tässä katsauksessa tarkastelemme näiden ligandien RNA-kohteita, suunnittelu- ja löytöstrategioita sekä kemiallisten koettimien karakterisointitekniikoita. Keskustelemme nykyisten välineiden soveltuvuudesta RNA-kohteisiin kohdistuvien kemiallisten koettimien tunnistamiseen ja arviointiin, ehdotamme kriteerejä RNA-kemiallisten koettimien ja kohteiden laadun arvioimiseksi ja ehdotamme aloja, joilla uusia välineitä erityisesti tarvitaan. Odotamme, että tämä tieto nopeuttaa RNA-kohdennettujen ligandien löytämistä ja RNA-vallankumouksen seuraavaa vaihetta.

**Tulos**

YLEISKATSAUS JA YHTEENVETO RNA:n kemiallisten koettimien kehittämistä koskevat näkemykset.

**Esimerkki 1.5416**

Globalisaation aikakaudella tartuntatautiuhkien kansainvälistyneillä representaatioilla on syvällisiä vaikutuksia tartuntatautiongelmien ymmärtämiseen ja niiden hallintaan kehitysmaissa, erityisesti Saharan eteläpuolisessa Afrikassa. Tarkastelemalla kansanterveyteen, eläinten terveyteen ja kauppaan liittyvien keskeisten kertomusten poliittisia vaikutuksia on mahdollista selventää tartuntatautiriskiä koskevien globaalien käsitysten ja niiden vaikutusten välistä suhdetta tautiongelmien paikallisten ratkaisujen kehittämiseen. Korostamme jännitteitä, joita resurssirajoitteiset maat kohtaavat eläinten terveyden, kansanterveyden ja kaupan yhteydessä, mukaan lukien käsitys siitä, että resurssirajoitteiset maat ovat sekä mahdollisten tartuntatautiuhkien lähde että uhri. Tämän skenaarion vuoksi on tärkeää pohtia, miten kehitysmaat, erityisesti Saharan eteläpuolisessa Afrikassa, voivat lähestyä tartuntatautiriskien hallintaa, kun se liittyy pandemian laajuisiin uhkiin, kuten lintuinfluenssaan ja influenssapandemiaan. Esitämme joitakin keskeisiä näkökohtia tautiriskin määrittelyssä ja arvioinnissa käyttäen esimerkkinä lintuinfluenssaa ja pandemiainfluenssaa Sambiassa. Johtopäätöksenä todetaan, että avaintekijä monialaisen vaikutuksen omaavien uusien tartuntatautien, kuten zoonoottisen lintuinfluenssan, riskianalyysin toteuttamiskelpoisuudelle on joustavuus siinä, miten riski muotoillaan kansanterveys-, eläinten terveys- ja kauppajärjestelmissä.

**Tulos**

Globalisoituneet näkökulmat tartuntatautien hallintaan ja kauppaan Afrikassa: Kehitysmaiden riskinarvioinnin käsitteellinen kehys.

**Esimerkki 1.5417**

On tiedossa, että tiettyjen tartuntatautien leviäminen ihmisestä toiseen liittyy ihmisen uloshengitysilman välityksellä sisäilmassa, ja näin epäillään olevan myös vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen yhteydessä. Tässä asiakirjassa esitetään numeerinen analyysi ihmisen hengitysprosessista ja uloshengitysilman kulkeutumisesta hengittämisen, aivastelun ja yskimisen kautta sekä niiden mahdollisesta vaikutuksesta viereiseen henkilöön mallinnetussa huoneessa, jossa on syrjäyttävä ilmanvaihto. Ihmiskehon ympärillä olevan lämpöpilven vaikutuksen huomioon ottamiseksi käytettiin kolmiulotteista laskennallista lämpönukkea (CTM), jossa on tarkka kuvaus kehon geometriasta. Joitakin tuloksia verrattiin aiemmista simulaatioista ja kokeista saatuihin tuloksiin. Todettiin, että henkilökohtainen altistuminen muiden henkilöiden normaalista hengitysprosessista peräisin olevalle uloshengitysilmalle on hyvin vähäistä mallinnetussa huoneessa, jossa on siirtymäilmanvaihto. Henkilökohtainen altistuminen aivastuksen tai yskimisen aiheuttamalle epäpuhtaudelle on hyvin suuntautunutta. Kun kaksi oleskelijaa on vastakkain, ristiintartunta voi tapahtua uloshengityksen pitkän siirtymismatkan vuoksi. r.

**Tulos**

Hengitysprosessin transientti CFD-simulointi ja henkilöiden välisen altistumisen arviointi

**Esimerkki 1.5418**

MITÄ TÄSTÄ AIHEESTA TIEDETÄÄN: Rhinoviruksia havaitaan yleisesti sekä akuutisti sairastuneilla että oireettomilla imeväisillä ja lapsilla. Löydös voi edustaa uutta infektiota tai rinoviruksen RNA:n pitkäaikaista esiintymistä hengitysteissä. MITÄ TÄSSÄ TUTKIMUKSESSA TOTEUTETAAN: Nuorilla, muuten terveillä imeväisillä saman rinoviruskannan RNA:n irtoaminen jatkui harvoin yli 30 päivää. abstrakti TAUSTAA: Nykyisillä molekyylidiagnostiikkamenetelmillä on havaittu rinoviruksen RNA:ta suuressa osassa oireettomia imeväisiä ja lapsia, mikä herättää kysymyksen näiden löydösten kliinisestä merkityksestä. Tässä tutkimuksessa selvitetään rinovirus-RNA:n pitkäaikaisen esiintymisen yleisyyttä imeväisten ylähengitysteissä ensimmäisen elinvuoden aikana. Pitkittäistutkimuksessa imeväisiä seurattiin syntymästä 12 kuukauteen asti. Nenänielunäytteet kerättiin kuukausittain (kuukaudet 1-6 ja 9) ja ylähengitystieinfektion aikana. Rhinovirukset havaittiin kvantitatiivisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Toistuvan rinovirus-RNA:n esiintyminen arvioitiin nukleotidisekvenssianalyysillä. Yhteensä tutkittiin 2153 näytettä 362 imeväisikäiseltä; 341 erillistä rinovirusinfektiota 216 imeväisikäisellä tunnistettiin. Seurantanäytteitä oli saatavilla 30 päivän kuluessa 179 infektiosta, mikä muodosti näytejoukon pitkittyneen rinoviruksen esiintymisen arvioimiseksi. Näistä 179 infektiosta 46:ssa todettiin sama rinoviruskanta toistuvissa näytteissä, mukaan lukien 8 tapausta, joissa sama kanta esiintyi pitkään (todettiin 0,30 päivän välein kerätyissä näytteissä), mikä vastaa 4,5 prosenttia arvioitavista rinovirusinfektioista. Tapahtumia, joissa rinoviruskanta korvattiin eri kannalla 30 päivän välein, oli 26, mikä vastaa 14,5 prosenttia 179 infektiosta. JOHTOPÄÄTÖKSET: Vaikka rinovirusinfektiot ovat yleisiä terveillä imeväisillä, rinovirus-RNA:n pitkäaikainen esiintyminen hengitysteissä ylähengitystieinfektion jälkeen oli harvinaista (,5 %). Rhinovirus-RNA:n havaitseminen imeväisellä edustaa todennäköisesti infektiota 30 päivän aikana. AVAINSANAT rinovirus, RNA, PCR, ylähengitystieinfektio, pysyvyys LYHENTEET AOM-akuutti välikorvatulehdus cDNA-komplementaarinen DNA PCR-polymeraasiketjureaktio qPCR-kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktio qRT-PCR-kvantitatiivinen, reaaliaikainen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio URI-ylähengitystieinfektio UTMB-University of Texas Medical Branch

**Tulos**

Rhinoviruksen irtoamisen kesto ylähengitysteissä ensimmäisen elinvuoden aikana

**Esimerkki 1.5419**

Taustaa: Natiivien antigeenien tuottaminen helmintti-infektioiden serodiagnostiikkaan on työlästä, ja eräkohtainen vaihtelu haittaa sitä. Echinokokkoosin, erityisesti kystisen taudin, serodiagnostiikassa useimmat seulontatestit perustuvat raa'an tai puhdistetun Echinococcus granulosus hydatidikystan nesteeseen. Natiivien antigeenien aiheuttamien rajoitusten poistamiseksi serologisissa testeissä kemiallisella synteesillä tuotettujen standardoitujen ja erittäin puhtaiden antigeenien käyttö tarjoaa huomattavia etuja edellyttäen, että saavutetaan asianmukainen diagnostinen herkkyys ja spesifisyys. Menetelmä/pääasialliset tulokset: Sovelsimme bioinformatiikan valintakriteerejä kokoelmaan proteiinisekvenssejä, joihin sisältyi käsitteellisesti käännettyjä nukleotidisekvenssitietoja kahdesta sukua olevasta heisimadosta, Echinococcus multilocularis ja Echinococcus granulosus. Lähestymistapamme kohdistui loisproteiinien alfahelikaalisiin kierteisiin ja sisäisesti jäsentymättömiin alueisiin, jotka saattavat altistua isännän immuunijärjestelmälle. E. multiloculariksen kuudesta proteiinista ja E. granulosuksen viidestä proteiinista suunniteltiin 45 peptidiä, joiden pituus oli 24-30 aminohappoa. Nämä peptidit syntetisoitiin kemiallisesti, kiinnitettiin mikrosarjoihin ja tutkittiin niiden reaktiivisuutta tartunnan saaneiden ihmisten seerumien kanssa. Peptidit, jotka reagoivat raja-arvon yläpuolella, validoitiin entsyymisidonnaisissa immunosorbenttimäärityksissä (ELISA). Tunnistetut peptidit eivät erottaneet E. multilocularis- ja E. granulosus -infektioita toisistaan. Parhaiten toimivan peptidin herkkyys oli 57 % ja spesifisyys 94 %. Tämä kandidaatti oli peräisin Echinococcus multilocularis -antigeenistä B8/1, ja se osoitti voimakasta reaktiivisuutta joko E. multilocularis- tai E. granulosus -tartunnan saaneiden potilaiden seerumeille. Päätelmät/merkitys: Tämä tutkimus tarjoaa periaatteellisen todisteen diagnostisesti merkityksellisten peptidien löytämisestä bioinformatiivisen valinnan avulla, jota täydennetään seulonnalla korkean läpimenon mikroarray-alustalla. Tietomme osoittivat, että yksittäinen peptidi ei voi tarjota riittävää diagnostista herkkyyttä, kun taas useiden peptidiantigeenien yhdistäminen parantaa herkkyyttä; näin ollen useiden peptidien yhdistelmät voivat johtaa uusiin diagnostisiin testeihin, jotka korvaavat tai ainakin täydentävät perinteistä ekinokokkoosin immunodiagnostiikkaa. Strategiamme voi osoittautua hyödylliseksi muiden taudinaiheuttajien diagnostiikan kehittämisessä.

**Tulos**

Echinococcus spp. infektion serodiagnostiikka: Diagnostisten antigeenien eksploratiivinen valinta peptidimikrosirujen avulla.

**Esimerkki 1.5420**

Kehittyvät tartuntataudit ovat edelleen vakava uhka maailman kansanterveydelle. Toistaiseksi on kuitenkin julkaistu vain vähän tutkimuksia, joissa on käsitelty sairaaloiden työvoiman uudelleen kohdentamisen tarvetta, kun tällainen vakava tartuntatautiepidemia puhkeaa. Tärkeimpien leikkaustyyppien kysyntäjouston kvantifioiminen, jotta voidaan ohjata työvoiman uudelleen kohdentamista tulevaisuudessa tartuntatautien puhjetessa. Taiwanin valtakunnalliseen tutkimustietokantaan perustuen poimimme tärkeimpien leikkaustyyppien kuukausittaiset volyymit vuosilta 1998-2003, jotka kattoivat SARS-jakson, aikasarja-analyysin suorittamiseksi. Kunkin leikkaustyypin kysyntäjoustoa arvioitiin sitten ARIMA-analyysillä (autoregressiivinen integroitu liukuva keskiarvo).

**Tulos**

Rationaalinen lähestymistapa kirurgisen kysynnän jouston arvioimiseen, jota tarvitaan työvoiman uudelleen kohdentamisen ohjaamiseksi tarttuvien tautien puhjetessa

**Esimerkki 1.5421**

Vaiheen I kliiniset tutkimukset ihmisillä, joissa tutkitaan harvoin esiintyvien uusien taudinaiheuttajien ja biopuolustuksen taudinaiheuttajien, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV), terapeuttisia lääkkeitä, edellyttävät vähintään tehon prekliinistä arviointia kahdessa hyvin karakterisoidussa ja kestävässä eläinmallissa. Näin ollen frettien SARS-CoV-mallia arvioitiin 58 päivän ajan mallin laajan optimoinnin ja luonnehdinnan jälkeen kliinisten, histopatologisten, virologisten ja immunologisten päätepisteiden validoimiseksi. Fretit, jotka infektoitiin intranasaalisesti 10 3 TCID 50 SARS-CoV:llä, osoittivat korkeampaa ruumiinlämpöä (2-6 vrk), aivastelua (5-10 vrk), vaurioita (5-7 vrk) ja vähentyneitä WBC/lymfosyyttejä (2-5 vrk). SARS-CoV:tä havaittiin eri kudoksissa ja eritteissä 7 d.p.i. asti, ja neutraloivien vasta-aineiden titterit nousivat 7 d.p.i. ja olivat korkeimmillaan 14 d.p.i. 29 d.p.i.:ssä yksi ryhmä sai 10 3 TCID 50 SARS-CoV:tä, ja neutraloivien vasta-aineiden anamnestinen vaste oli ilmeinen, eikä virusta ollut havaittavissa. Tämä tutkimus tukee frettimallin pätevyyttä SARSin hoitoon tarkoitettujen mahdollisten terapeuttisten aineiden tehokkuuden arvioinnissa.

**Tulos**

SARS-CoV-frettimalli infektio-haastetutkimuksessa.

**Esimerkki 1.5422**

2 Käytetyt lyhenteet ovat: S, piikki; SARS-CoV, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus; MLV, hiiren leukemiavirus; DC-SIGN, dendriittisten solujen spesifinen solujen välinen adheesiomolekyyli-3-gubbing non-integriini, ACE2, argiotensiini I:n konsertoiva entsyymi 2. KUVA 4. Alaniinijäämien lisääminen S2-alueelle moduloi SARS-CoV S:n välittämää elastaasin indusoimaa viruksen sisäänpääsyä. A ja B, pseudotyyppiset virioni-infektiot suoritettiin kuvassa 2 kuvatulla tavalla. Infektio indusoitiin käsittelemällä elastaasilla (A) tai trypsiinillä (B). Tulokset esitetään suhteellisina valoyksikköinä (RLU). Virhepalkit edustavat kolmen riippumattoman kokeen S.E.:tä. C, SARS-CoV:n pilkkominen elastaasilla. Villiä tyyppiä (WT) tai mutanttia SARS-CoV-piikkiproteiinia ilmentäviä HEK293T-soluja käsiteltiin 50 g/ml elastaasilla. Solun pintaproteiinit biotinyloitiin ja saostettiin, ja SARS-CoV-piikkiproteiinin pilkkoutumistuotteet analysoitiin Western blotilla vasta-aineella, joka tunnisti proteiinin C-terminaalissa olevan C9-tagin.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen piikkiproteiinin elastaasivälitteinen aktivoituminen S2-domeenin eri kohdissa \* □ S

**Esimerkki 1.5423**

Anibamiinin, uuden pyridiinikvaternaarialkaloidin, joka on äskettäin eristetty Aniba sp:stä, on todettu sitoutuvan tehokkaasti kemokiinireseptoriin CCR5, jonka IC 50 on 1 μM ja joka kilpailee 125 I-gp120:n kanssa, joka on HIV-viruksen kuoriproteiini, joka sitoutuu CCR5:een suurella affiniteetilla. Koska CCR5, G-proteiiniin kytkeytynyt reseptori, on olennainen reseptori ihmisen immuunikatoviruksen tyypin I (HIV-1) pääsyssä isäntäsoluihin, CCR5-antagonisti, joka estää HIV-1:n pääsyn soluihin, tarjoaa uuden hoitovaihtoehdon HIV:n hoitoon. Anibamiini tarjoaa uudenlaisen rakenteellisen rungon, joka eroaa huomattavasti kaikista aiemmin CCR5-antagonisteiksi tunnistetuista johtavista yhdisteistä. Tässä raportoidaan anibamiinin vertailevat telakointitutkimukset useiden muiden tunnettujen CCR5-antagonistien kanssa kahdessa CCR5-homologiamallissa, jotka on rakennettu naudan rodopsiinin ja ihmisen β 2 -adrenergisen reseptorin kiderakenteiden perusteella. Anibamiinin sitoutumistaskussa on joitakin yhteisiä piirteitä, jotka ovat yhteisiä muiden korkean affiniteetin CCR5-antagonistien kanssa, mikä viittaa siihen, että ne voivat sitoutua samanlaisiin sitoutumiskohtiin ja/tai -tapoihin. Samalla tunnistettiin useita anibamiinin ainutlaatuisia sitoutumisominaisuuksia, ja siitä on todennäköisesti hyötyä anibamiinirunkoon perustuvien uusien CCR5-antagonistien molekyylisessä suunnittelussa tulevaisuudessa.

**Tulos**

Anibamiinin vertaileva telakointitutkimus ensimmäisenä luonnontuote CCR5-antagonistina CCR5-homologiamalleissa.

**Esimerkki 1.5424**

Japanin enkefaliittiviruksen (JEV) täydellinen ei-rakenteellinen NS5-geeni monistettiin ja kloonattiin ekspressiovektoriin. NS5-proteiini ilmentyi Escherichia coli -bakteerissa ja puhdistettiin His-tagiin perustuvalla affiniteettikromatografialla. Tämä rekombinantti NS5-proteiini osoitti RNA-riippuvaista RNA-polymeraasiaktiivisuutta (RdRp) in vitro ilman muita virus- tai solutekijöitä. RNA-polymeraasiaktiivisuus oli riippuvainen kaksiarvoisista kationeista, ja Mn 2þ:n havaittiin olevan 20 kertaa tehokkaampi kuin Mg 2þ RdRp:n katalyyttisen reaktion koordinoinnissa, kun taas Ca 2þ esti entsyymin aktiivisuutta. In vitro RdRp-reaktiolle määritettiin optimaaliset reaktio-olosuhteet. RdRp-reaktiotuotteiden karakterisointi osoitti, että JEV NS5 -proteiini voi käynnistää RNA-synteesin de novo -initiaatiomekanismin avulla in vitro -reaktiojärjestelmässämme. Verrattaessa eri RNA-mallien tehokkuutta havaitsimme, että JEV NS5 -proteiini oli tehokkaampi käytettäessä negatiivisjuosteisia RNA-malleja, mikä osoittaa, että JEV NS5 -proteiini osallistuu positiivisen ja negatiivisjuosteisen RNA:n suhteen säätelyyn. Neljä RdRp:n aktiivisuuden kannalta ratkaisevaa aminohapposekvenssimotiivia tunnistettiin myös paikkaohjatun mutageneesianalyysin avulla. Kaikki näissä motiiveissa olevien konservoituneiden jäännösten korvaukset johtivat entsyymiaktiivisuuden täydelliseen inaktivoitumiseen tai vakavaan vähenemiseen.

**Tulos**

RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasiaktiivisuuden tunnistaminen ja karakterisointi rekombinantissa japanin aivotulehdusviruksen NS5-proteiinissa.

**Esimerkki 1.5425**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttavan koronaviruksen piikkiproteiinin S1- ja S2-domeenien tertiäärirakenteet on äskettäin ennustettu. Tässä ehdotetaan SARS-koronaviruksen peplomerin molekyylikokoonpanoa, joka vastaa käytettävissä olevia toiminnallisia tietoja. S1:n ja S2:n välistä vuorovaikutusta näyttää stabiloivan molemmissa domeeneissa oleva aromaattisten sivuketjujen laaja hydrofobinen verkosto. Tämä ominaisuus on yhteinen kaikille koronaviruksille, mikä viittaa siihen, että koronaviruksiin liittyviä infektioita ehkäiseviä lääkkeitä voitaisiin kohdistaa niihin.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen peplomerin kvaternäärisen kokoonpanon ennustaminen

**Esimerkki 1.5426**

Joitakin DNA-fragmentteja on vaikea kloonata Escherichia coli -bakteerissa tavanomaisilla menetelmillä. On arveltu, että tahaton transkriptio ja translaatio johtavat bakteereille myrkyllisten proteiinien ilmentymiseen. Tämä ongelma havaitaan usein infektiivisten täyspitkien viruskloonien kokoamisessa. Jos klooni rakennetaan transkriptiota varten in vivo, virussekvenssin keskeyttäminen intronilla voi ratkaista myrkyllisyysongelman. AU-rikkaat intronit sisältävät yleensä monia stop-kodoneja, jotka keskeyttävät translaation E. colissa, kun taas intronisekvenssi poistetaan tarkasti virussekvenssistä kasvin ytimessä. Tuloksena syntyvä RNA, joka pääsee sytoplasmaan, on identtinen virussekvenssin kanssa ja voi käynnistää infektion.

**Tulos**

Intronien lisääminen: Strategia, jolla helpotetaan tartuntavaarallisten täyspitkien kloonien kokoamista.

**Esimerkki 1.5427**

Synonyyminen koodonikäytön harha (CUB) määritellään samaa aminohappoa koodaavien koodonien ei-sattumanvaraiseksi käytöksi eri genomeissa. Tämä ilmiö on yhteinen kaikille organismeille, ja sen muotoutumiseen vaikuttavien monien tekijöiden todellista painoarvoa ei ole vielä täysin selvitetty. Toistaiseksi simpukoiden CUB-analyysiin on kiinnitetty suhteellisen vähän huomiota, koska genomitietoja on saatavilla vain vähän. Hyödyntämällä seuraavan sukupolven sekvensointihankkeista saatavaa massiivista sekvenssidataa tutkimme 64 eri lajin koodonipreferenssejä, jotka kuuluvat simpukoiden kuuteen tärkeimpään evoluutiolinjaan. Havaitsimme huomattavia eroja eri lajien välillä, jotka ovat vain osittain riippuvaisia fylogeniasta. Vaikka CUB:n voimakkuus on lievää useimmissa eliöissä, heterogeeninen ryhmä lajeja (muun muassa Arcida ja Mytilida) osoittaa suurempaa harhaa ja voimakasta mieltymystä AT-loppuisiin kodoneihin. Osoitamme, että mutaatioharhojen suhteellinen voimakkuus ja suunta, valinta translaatiotehokkuuteen ja translaatiotarkkuuteen vaikuttavat osaltaan synonyymien koodonien käytön vakiintumiseen simpukoissa. Vaikka monet simpukoiden CUB:n taustalla olevat näkökohdat ovat edelleen hämärän peitossa, tarjoamme ensimmäistä kertaa yleiskatsauksen tästä ilmiöstä tässä suuressa, kaupallisesti ja ympäristön kannalta tärkeässä meriselkärangattomien luokassa. Fields et al., 2014). Yksityiskohtaiset tiedot eri lajien osalta käytetyistä tiedoista on esitetty taulukossa S1 . Sekvenssitiedot käsiteltiin seuraavasti: ennustetut CDS:t C. gigasin (julkaisu 9) ja P. fucatan täysin sekvensoiduista genomeista haettiin osoitteesta http://oysterdb.cn ja http://marinegenomics.oist.jp/pinctada fucata. De novo -transkriptomikokoonpanot tehtiin kaikille muille 62 simpukkalajille CLC Genomics Workbench -ohjelmalla (v.7.5, CLC Bio, Aarhus, Tanska) käyttäen de novo -kokoonpanotyökalua, jossa oli valittu parametreiksi "automatic word size" ja "automatic bubble size" ja jossa pienimmäksi sallituksi kontigin pituudeksi asetettiin 300 bp. Kaikissa transkriptomeissa yli 100 koodonia pitkät ORF:t (Open Reading Frames) ennustettiin TransDecoderilla (http://transdecoder.sourceforge.net). Valitsimme C. gigasin ja yhden edustavan lajin CDS:n Imparidentia- (R. decussatus), Protobranchia- (S. velum) ja Palaeoheterodonta- (P. grandis) sukulinjoista, jotta tunnistaisimme evolutiivisesti konservoituneiden proteiinia koodaavien geenien osajoukon, jonka ortologiasuhde on 1:1 kaikissa simpukoissa. Tämä saavutettiin suorittamalla vastavuoroisia tBLASTx-hakuja (e-arvon kynnysarvoksi asetettiin 1 × 10 -10 ja vain osumat, joiden sekvenssi-identiteetti oli yli 50 %, otettiin huomioon). Menettelyn tuloksena valittiin 2 846 konservoitunutta proteiinia koodaavaa geeniä, joiden ortologiset sekvenssit haettiin jäljelle jääneistä 60 lajista. Heterogeenisen kudos- ja kehitysvaiheen alkuperän sekä käytettyjen sekvensointialustojen ja -syvyyden vuoksi useita näistä evolutiivisesti konservoiduista sekvensseistä ei voitu tunnistaa tai ne olivat pirstaleisia joissakin transkriptomeissa. Vähimmäislaatukriteerien varmistamiseksi kaikissa valituissa lajeissa oli oltava vähintään 25 prosenttia evolutiivisesti konservoituneiden geenien tietokokonaisuuteen sisältyvistä sekvensseistä, joiden keskimääräinen pituus oli yli 500 nukleotidia.

**Tulos**

Jakelu Creative Commons CC-BY 4.0 Synonyymien koodonien käyttötapojen analyysi kuudellakymmenelläneljällä eri simpukkalajilla.

**Esimerkki 1.5428**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) isolaattien erottamiseksi toisistaan on kehitetty nopea diagnostinen määritysmenetelmä. Määrityksen perustana on kohde-RNA:n pilkkominen RNaasi H:lla sekvenssispesifisten kimeeristen oligonukleotidien välityksellä, minkä jälkeen näytteen ja jäännössuhteen kvantitointi (SRRQ) tehdään RRT-PCR:n avulla. Suunniteltiin neljä serotyyppispesifistä kimeeristä oligonukleotidia, yksi kullekin Massachusetts-, Connecticut-, Arkansas- ja Delaware/Georgia 98 -serotyypeille, ja testattiin niiden kykyä pilkkoa spesifisesti kohde-RNA:ta tunnetuista homologisista ja heterologisista IBV-kannoista. Kunkin kimeerisen oligonukleotidin suorittama kohde-RNA:n spesifinen pilkkominen varmistettiin agaroosigeelianalyysillä ja RRT-PCR:llä. Epäspesifisiä pilkkoutumistuotteita ei esiintynyt. Kahdeksan eri IBV-kantaa, jotka edustivat seitsemää serotyyppiä, testattiin, ja kukin kimeerinen oligonukleotidi välitti kohde-RNA:n pilkkoutumisen ainoastaan sen serotyypin kannoista, jota vastaan kimeerinen oligonukleotidi oli suunniteltu. SRRQ-määritystä arvioitiin 15 näytteellä ilman ennakkotietoa niiden ryhmittelystä, ja se tunnisti kunkin näytteen serotyypin oikein. Määritys on nopea; kuusi näytettä voidaan testata noin 4 tunnissa. Lisäksi alukesarja monistaa kaikkia tähän mennessä testattuja IBV:n RNA:ta ja tarjoaa sisäänrakennetun kontrollin IBV:n havaitsemiseksi riippumatta siitä, onko se tyypitettävissä vai ei.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen isolaattien nopea erottaminen toisistaan näytteen ja jäännöksen välisen suhteen kvantifioinnilla käyttäen reaaliaikaista käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota.

**Esimerkki 1.5429**

Huolimatta siitä, että väliosasto on löydetty yli kolme vuosikymmentä sitten ja sen rooli proteiinien lajittelussa ja kulkeutumisessa varhaisessa erittymisreitissä on vakiintunut, väliosasto (IC) on pysynyt arvoituksellisena. Vallitsevan näkemyksen mukaan IC on kehittynyt erikoistuneeksi organelliksi, joka välittää pitkien etäisyyksien endoplasmisen retikulumin (ER) ja Golgin välistä kommunikaatiota metazoan soluissa, mutta se puuttuu muista eukaryooteista, kuten kasveista ja sienistä. Tätä erottelua on kuitenkin vaikea sovittaa yhteen niiden keskeisten mekanismien suuren säilyvyyden kanssa, jotka säätelevät varhaista erittymistä hiivasta ihmiseen. On myös jäänyt epäselväksi, edustavatko pleiomorfiset IC:n osat - vakuolit, tubulukset ja vesikkelit - ohimeneviä kuljetuskanavia vai pysyvän pre-Golgi-organellin rakennuspalikoita. Mielenkiintoista on, että viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että IC säilyttää koostumukselliset, rakenteelliset ja tilalliset ominaisuutensa koko solusyklin ajan, mikä tukee mallia, jossa yhdistyvät organellin dynaamiset ja vakaat näkökohdat. Lisäksi IC:lle on osoitettu uusia toimintoja, kuten solusignaalien välitys, Golgista riippumaton liikenne ja autofagia. IC:n kehittyvä pysyvä luonne ja sen yhteydet sentrosomiin ja endosyyttiseen kierrätysjärjestelmään kannustavat pohtimaan uudelleen sen suhdetta Golgin nauhaan, sen roolia Golgin biogeneesissä ja sen ubiikkia eukaryoottisoluissa.

**Tulos**

Välikompartimentti (IC): pre-Golgin vakuoleista puoliautonomiseen kalvojärjestelmään.

**Esimerkki 1.5430**

Parantavatko stressihormonit, kuten kortikosteroni, lintujen alttiutta hyttysille tavalla, joka lisää yhteistartuntojen määrää? Lisääkö tämä sitten patogeenien leviämistä? Patogeenien väliset vuorovaikutukset ovat usein isännän immuunijärjestelmän välittämiä [1] . Kaksi äskettäin julkaistua kokeellista artikkelia viittaavat siihen, että immuunijärjestelmän ja kortikosteronin väliset vuorovaikutukset voivat olla tärkeitä välittäessään taudinaiheuttajien välisiä synergistisiä vuorovaikutuksia, jotka lisäävät lintujen samanaikaista tartuntaa. Osana pitkäaikaistutkimusta, jossa tutkittiin bakteeripatogeenin Mycoplasma gallisepticum vaikutusta kotilokkipeippoihin Haemorhous mexicanus, Dana Hawley työryhmänsä kanssa esitti kysymyksen, missä määrin M. gallisepticum -bakteerin kokeellinen tartunta vaikuttaa energian mobilisoinnille ja immuunijärjestelmän säätelylle tärkeisiin stressihormoneihin [2] . He havaitsivat, että kortikosteronipitoisuudet nousivat sen jälkeen, kun kotilot olivat saaneet M. gallisepticum -tartunnan, laskivat jälleen infektiota edeltävälle tasolle, kun infektio oli hävinnyt, ja että yksilöillä, joilla taudin vaikeusaste oli suurempi, oli korkeimmat kortikosteronipitoisuudet. Lynn Martin ja hänen työryhmänsä yrittivät tunnistaa tekijöitä, jotka vaikuttavat Länsi-Niilin viruksen leviämiseen, ja lähtivät siitä, että stressihormonit saattavat olla keskeinen yhteys yksilötason tartunnan, loisen leviämisen populaatiotason ja zoonoosiriskin välillä. He manipuloivat kokeellisesti seepiansuomun Taeniopygia guttata stressihormoneja istuttamalla kortikosteronilla täytettyjä silastisia tubuluksia ja tutkivat sen jälkeen hyttysten vektorien ruokailupreferenssejä, ruokailumenestystä ja tuottavuutta [3] . Huolimatta siitä, että suoritettiin useammin

**Tulos**

Stressihormonit tuovat linnut, taudinaiheuttajat ja hyttyset yhteen HHS Public Access

**Esimerkki 1.5431**

Eläinmallit ovat ratkaisevan tärkeitä vakavien tartuntatautien tutkimisessa, mikä on välttämätöntä niiden patogeneesin määrittämiseksi sekä rokotteiden ja lääkkeiden kehittämiseksi. Eläinkokeet, joissa käytetään riskiluokan 3 taudinaiheuttajia, kuten SARS CoV:tä, HIV:tä, M.tb:tä, H7N9:ää ja Brucellaa, on suoritettava eläimille tarkoitetussa bioturvallisuustason 3 (ABSL-3) laitoksessa. Koska kyseessä on in vivo -työ, bioturvallisuusriski ABSL-3-tiloissa on suurempi kuin BSL-3-tiloissa. Hallintokäytäntöjä on epäilemättä vahvistettava, jotta voidaan varmistaa bioturvallisuus ABSL-3-laitoksessa. Samaan aikaan emme voi jättää huomiotta ABSL-3-laboratorioissa tehdyistä eläinkokeista saatuja luotettavia tieteellisiä tuloksia. On erittäin tärkeää tutkia yleisiä bioturvallisuuskonsepteja, joilla voidaan parantaa tieteellisen tiedon laatua. Wuhanin yliopiston ABSL-3-laboratorion eläinkokeiden hallinnan ja asiaa koskevan kansainvälisen ja kotimaisen kirjallisuuden perusteella osoitamme tärkeimmät turvallisuuskysymykset ja tekijät, jotka vaikuttavat eläinkokeiden tuloksiin ABSL-3-laitoksissa. Näiden seikkojen perusteella ehdotetaan ABSL-3-laitosten eläinkokeiden hallintakäytäntöjä, joissa otetaan huomioon sekä bioturvallisuus että tieteellisesti luotettava tieto.

**Tulos**

Bioturvallisuuteen ja tietojen laatuun liittyvät näkökohdat ABSL-3-laitoksissa tehtävissä eläinkokeissa, joissa käytetään erittäin tarttuvia taudinaiheuttajia.

**Esimerkki 1.5432**

Maailman terveysjärjestö (WHO) on julistanut vuoden 2019 uuden koronavirusinfektion (2019-nCoV) maailmanlaajuiseksi hätätilanteeksi. Tällä hetkellä ei ole olemassa tehokasta 2019-nCoV:n vastaista lääkitystä. 2019-nCoV:n ja SARSin 3CL-proteaasien sekvenssi-identiteetti on 96 %, mikä tarjoaa vankan perustan rakennepohjaiselle lääkkeiden uudelleensijoittamiselle (SBDR). SARS:n 3CL-proteaasin röntgenkiderakenteen perusteella rakennamme 2019-nCoV:n 3CL-proteaasin 3D-homologiarakenteen. Tämän rakenteen ja olemassa olevien SARS 3CL -proteaasin estäjiä koskevien kokeellisten tietokokonaisuuksien perusteella kehitämme koneoppimiseen ja matematiikkaan perustuvan SBDR-mallin, jolla seulomme DrugBankissa 1465 lääkettä, jotka Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) on hyväksynyt. Havaitsimme, että monet FDA:n hyväksymät lääkkeet ovat potentiaalisesti erittäin tehokkaita 2019-nCoV:lle.

**Tulos**

Mahdollisesti erittäin voimakkaita lääkkeitä 2019-nCoV:lle

**Esimerkki 1.5433**

Perustelu: Kokeelliset todisteet viittaavat siihen, että CDHR3 (kadheriiniin liittyvä perheenjäsen 3) on rinovirus (RV)-C-reseptori, ja tämän geenin missense-variantti (rs6967330) liittyy lapsuusiän astmaan, johon liittyy vakavia pahenemisvaiheita. Tavoitteet: Selvittää, vaikuttaako rs6967330 RV-C-infektioihin ja sairauksiin varhaislapsuudessa. Menetelmät: Tutkimme rs6967330:n ja hengitystieinfektioiden ja -sairauksien välisiä yhteyksiä COPSAC 2010 (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010) ja COAST (Childhood Origins of Asthma Birth Cohort Study) -syntymäkohorteissa, joissa hengitystieinfektioita seurattiin prospektiivisesti ensimmäisten kolmen elinvuoden ajan. Molemmissa kohorteissa nenänäytteet kerättiin akuuttien infektioiden aikana ja COASTissa oireettomien jaksojen aikana, ja ne analysoitiin RV-A:n, RV-B:n ja RV-C:n sekä muiden yleisten hengitystievirusten varalta. Mittaukset ja tärkeimmät tulokset: CDHR3:n astman riskialleeli (rs6967330-A) liittyi lisääntyneeseen hengitystiesairauksien riskiin (ilmaantuvuuden riskisuhde [IRR] = 1,14 [95 %:n luottamusväli, 1,05-1,23]; P = 0,003). Erityisesti tämä variantti liittyi hengitystiejaksojen riskiin RV-C:n toteamisen yhteydessä COPSAC 2010- (IRR = 1,89 [1,14-3,05]; P = 0,01) ja COAST- (IRR = 1,37 [1,02-1,82]; P = 0,03) lapsilla sekä yhdistetyssä meta-analyysissä (IRR = 1,51 [1,13-2,02]; P = 0,006). Sitä vastoin variantti ei liittynyt muihin viruksiin liittyviin sairauksiin (IRR = 1,07 [0,92-1,25]; P = 0,37). Näiden havaintojen mukaisesti CDHR3-variantti liittyi RV-C:n mutta ei muiden virusten lisääntyneeseen havaitsemiseen suunniteltujen käyntien aikana tietyissä ikävaiheissa. Päätelmät: CDHR3-astman riskialleeli liittyy erityisesti RV-C-sairauksiin kahdessa syntymäkohortissa. Tämä kliininen näyttö tukee aiempaa molekulaarista näyttöä, joka osoittaa, että CDHR3 toimii RV-C-reseptorina, ja tuo esiin mahdollisuuden ehkäistä RV-C-infektioita CDHR3:een kohdistamalla.

**Tulos**

Kadheriiniin liittyvä perheenjäsen 3 -genetiikka ja Rhinovirus C -hengitystiesairaudet

**Esimerkki 1.5434**

Paikkaspesifiset proteaasit ovat suosituimpia entsyymejä fuusion tunnisteiden poistamiseen fuusioiduista kohdeproteiineista. Potyviridae-heimosta saadut ydininkluusioproteiini a (NIa) -proteaasit ovat osoittautuneet lupaaviksi niiden korkean aktiivisuuden ja sekvenssien tunnistamisen tarkkuuden vuoksi. Tupakan etch-viruksen (TEV) ja tomaatin vein mottling -viruksen (TVMV) NIa-proteaasien on osoitettu käsittelevän rekombinanttiproteiineja onnistuneesti in vitro. Tässä raportissa rekombinantti PPV:n (plum pox virus) NIa-proteaasia käytettiin käsittelemään fuusioproteiineja, joissa oli keinotekoinen pilkkomiskohta in vitro. Ominaisuuksia, kuten katalyyttistä kykyä ja vaikuttavia tekijöitä (suola, lämpötila, proteaasi-inhibiittorit, detergentit ja denaturoivat reagenssit) tutkittiin. Escherichia coli -bakteerista ekspressoitu ja puhdistettu rekombinantti PPV NIa -proteaasi osoitti, että se prosessoi tehokkaasti ja spesifisesti rekombinantteja GFP:tä ja SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiineja, kun PPV NIa -proteaasille oli keinotekoisesti lisätty fuusiotunnisteiden ja kohdeproteiinien väliin kohta F (N V V V H Q.A). Sen katalyyttinen kyky on samanlainen kuin TVMV:n ja TEV:n NIa-proteaasin. Rekombinantti PPV NIa -proteaasi saavutti maksimaalisen proteolyyttisen aktiivisuutensa noin 30 °C:ssa. Suolakonsentraatio ja vain yksi testatuista proteaasi-inhibiittoreista vaikuttivat vain vähän PPV NIa -proteaasin proteolyyttiseen aktiivisuuteen. Rekombinantti PPV NIa -proteaasi oli vastustuskykyinen itsestään tapahtuvalle liuotukselle vähintään viiden päivän ajan.

**Tulos**

Fuusioproteiinien spesifinen ja tehokas pilkkominen rekombinanttisen luumurokkoviruksen NIa-proteaasin avulla.

**Esimerkki 1.5435**

Laboratoriohiiri on immunologian työjuhta, jota käytetään nisäkkäiden immuunitoiminnan mallina, mutta ei tiedetä, kuinka hyvin laboratoriohiirien immuunivasteet vastaavat vapaasti elävien eläinten vastauksia. Tässä tutkimuksessa luonnehditaan kattavasti luonnonvaraisten hiirten serologisia, soluvälitteisiä ja toiminnallisia immuuniparametreja ja verrataan niitä laboratoriohiiriin, ja havaitaan, että luonnonvaraisten hiirten soluvälitteiset immuunijärjestelmät ovat verrattain aktivoituneessa tilassa (primed). Immuuniparametrien ja infektioiden väliset yhteydet viittaavat siihen, että korkeatasoinen patogeenialtistus aiheuttaa tämän aktivoitumisen. Lisäksi luonnonvaraisilla hiirillä on erittäin aktivoituneita myelooisia soluja, joita ei ole laboratoriohiirissä. Sitä vastoin in vitro -sytokiinivasteet patogeeniin liittyviin ligandeihin ovat yleensä pienempiä luonnonvaraisten hiirten soluissa, mikä todennäköisesti kuvastaa sitä, että immuunijärjestelmän homeostaasin ylläpitäminen on tärkeää luonnonvaraisissa eläimissä voimakkaan antigeenihaasteen edessä. Nämä tiedot tarjoavat kattavan perustan laboratoriohiirien validoinnille (tai hylkäämiselle) hyödyllisenä ja merkityksellisenä immunologisena mallijärjestelmänä. Täydentävät tiedot ovat tämän asiakirjan liitteenä osoitteessa http://www.nature.com/ naturecommunications Kilpailevat etunäkökohdat: Kirjoittajat ilmoittavat, että heillä ei ole kilpailevia taloudellisia etuja. Jäljennökset ja lupatiedot ovat saatavilla verkossa osoitteessa http://npg.nature.com/ reprintsandpermissions/ How to cite this article: Abolins, S. et al. The comparative immunology of wild and laboratory mice, Mus musculus domesticus. Nat.

**Tulos**

ARTIKKELI Luonnonvaraisten ja laboratoriohiirien (Mus musculus domesticus) vertaileva immunologia.

**Esimerkki 1.5436**

Uutta ultraviolettivalosäteilytysprosessia (UV-C, 254 nm) suunniteltiin lisäturvallisuustekijäksi ruiskukuivatun sikaplasman (SDPP) valmistukseen. Tutkimuksessa 1 kolme 10 litran erää nautaplasmaa inokuloitiin 10 5,2 ± 0,12 kudosviljelmän infektiivisellä annoksella 50 (TCID 50 ) sian parvovirusta (PPV) millilitraa plasmaa kohti ja altistettiin UV-C:lle, jonka vaihteluväli oli 0-9180 J/L. Naudan plasmassa ei havaittu elinkelpoisia PPV:tä mikrotiitterimäärityksellä SK6-soluviljelmässä 2295 J/L:n UV-C-viruksen jälkeen. Kokeessa 2 sian plasmaa altistettiin UV-C:lle (3672 J/L), minkä jälkeen se suihkukuivattiin ja sekoitettiin täysimetykselliseen ruokavaliota sisältävään mash-ruokavalioon. Ruokavaliot olivat kontrolli ilman SDPP:tä (kontrolli), UV-C SDPP joko 3 % (UVSDPP3) tai 6 % (UVSDPP6) ja ei-UV-C SDPP 3 % (SDPP3) tai 6 % (SDPP6). Ruokintaa annettiin ad libitum 320 vieroitetulle sialle (26 d iässä; 16 karsinaa/ruokinta; 4 sikaa/karsina) 14 d vieroituksen jälkeen, ja yhteistä ruokintaa annettiin d 15-28. D:n 0-14 aikana UVSDPP3:a, UVSDPP6:a tai SDPP6:a saaneiden sikojen painonnousu ja rehun syönti olivat suurempia (P < 0,05) kuin kontrollien. D:n 0-28 aikana UVSDPP3:lla ja UVSDPP6:lla ruokittujen sikojen painonnousu ja rehun syönti olivat suurempia (P < 0,05) kuin kontrollissa ja SDPP3:lla, ja SDPP6:lla rehun syönti oli suurempaa (P < 0,05) kuin kontrollissa. Myös UVSDPP:tä saaneiden sikojen painonnousu oli suurempi (P < 0,05) kuin SDPP:tä saaneiden sikojen. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että nestemäisessä plasmassa olevalla UV-C-inaktivoidulla PPV:llä ja sikojen rehussa käytetyllä UVSDPP:llä ei ollut haitallisia vaikutuksia sikojen suorituskykyyn.

**Tulos**

Sian parvoviruksen inaktivointi ultraviolettivalolla (UV) nestemäisessä plasmassa ja UV-säteilytetyn, suihkukuivatun sian plasman vaikutus vieroitettujen sikojen suorituskykyyn.

**Esimerkki 1.5437**

Tutkittiin beetapropiolaktonilla inaktivoitujen kolmen lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskannan antigeenisyyttä ja suojavaikutusta. Kanat, joille annettiin 2 annosta inaktivoitua Connecticutin kantaa (IBV-46) aerosolirokotetta 3 viikon välein, saivat merkittäviä määriä viruksen neutraloivia vasta-aineita, ja ne olivat vastustuskykyisiä Massachusettsin kannan (IBV-41) tartunnalle viruksen eristysyritysten perusteella. Inaktivoituja Iowa 33- ja Iowa 609 -rokotteita saaneiden kanojen vasta-ainetasot eivät olleet merkittäviä, eivätkä ne olleet vastustuskykyisiä IBV-41:n aiheuttamalle tartunnalle.

**Tulos**

Aerosolina annettavan inaktivoidun lintujen koronavirusta aiheuttavan rokotteen suojavaikutus

**Esimerkki 1.5438**

Taustaa: SARS-Cov-infektion esiintymisessä ja etenemisessä voi olla merkitystä isännän geneettisillä tekijöillä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin tuumorinekroositekijä (TNF)-α-geenin polymorfismien suhdetta SARS-CoV-infektion esiintymiseen ja sen merkitystä keuhkojen interstitiaalista fibroosia ja reisiluunpään osteonekroosia sairastavien potilaiden ennusteeseen. TNF-α-geenin geneettisten polymorfismien ja alttiuden sairastua vakaviin akuutteihin hengitystieoireyhtymiin (SARS) välinen yhteys tutkittiin sairaalapohjaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 75 SARS-potilasta, 41 terveydenhuollon työntekijää ja 92 tervettä kontrollia. TNFα-geenin polymorfismien yhteys interstitiaaliseen keuhkofibroosiin ja reisiluunpään osteonekroosiin tutkittiin kahdessa tapauskohtaisessa tutkimuksessa SARS-potilailla. TNF-α-geenin polymorfismien määrittämiseen promoottorin alueen lokuksessa käytettiin PCR-sekvensointiin perustuvaa tyypitysmenetelmää (PCR-SBT), ja kerättyjen tietojen analysoinnissa tehtiin yksimuuttujainen logistinen analyysi. Tulokset: TT-genotyyppiin verrattuna CT-genotyypin todettiin olevan yhteydessä SARSilta suojaavaan vaikutukseen, ja sen OR(95 %CI) oli 0,95 (0,90-0,99). Lisäksi TT-genotyypin, CT- ja CC-genotyypin havaittiin olevan yhteydessä reisiluun pään nekroosin riskivaikutukseen, kun OR (95 %CI) oli 5,33 (1,39-20,45) ja 5,67 (2,74-11,71), ja glukokortikoidilla korjattu CT-genotyypin OR oli 5,25 (95 %CI 1,18-23,46) ja yhdistetyn genotyypin (CT- ja CC-genotyypin) OR oli 6,0 (95 %CI 1,60-22,55) TNF-α-geenin -1031-kohdassa. Samaan aikaan -863 AC-genotyyppi ilmeni toisena reisiluun pään nekroosiin liittyvänä riskivaikutuksena, jonka OR (95 %CI) oli 6,42 (1,53-26,88) ja oikaistu OR oli 8,40 (95 %CI 1,76-40,02) parantuneilla SARS-potilailla verrattuna CC-genotyyppiin. Päätelmät: TNF-α-geenin promoottorialueen SNP:t eivät välttämättä liity SARS-CoV-infektioon. Ja nämä SNP:t eivät ehkä vaikuta keuhkojen väliseen fibroosiin parantuneilla SARS-potilailla. Kuitenkin -1031CT/CC- ja -863 AC-genotyypit voivat olla reisiluun pään nekroosin riskitekijöitä vapautuneilla SARS-potilailla.

**Tulos**

BMC Infectious Diseases TNF-α-geenin polymorfismien rooli SARS-Cov-infektion esiintymisessä ja etenemisessä: Tapaus-verrokkitutkimus

**Esimerkki 1.5439**

Taustaa: Lääkinnällisten maskien ja N95-hengityssuojainten kustannuksissa on huomattavia eroja. Kustannusvaikuttavuusanalyysi on tarpeen päätöksentekijöiden auttamiseksi, kun arvioidaan vaihtoehtoisia terveydenhuoltohenkilöstön maski-/hengityssuojainstrategioita. Tässä tutkimuksessa pyritään vertailemaan N95-hengityssuojainten ja lääkinnällisten naamarien kustannusvaikuttavuutta terveydenhuoltohenkilöstön suojaamisessa Pekingissä, Kiinassa. Menetelmät: Kehitimme kustannusvaikuttavuusanalyysin mallin, jossa käytimme tehoa ja resurssien käyttöä koskevia tietoja kahdesta satunnaistetusta kliinisestä klusteritutkimuksesta, joissa arvioitiin erilaisia naamari/hengityssuojainstrategioita, jotka toteutettiin Pekingin tason 2 ja 3 sairaaloiden terveydenhuoltohenkilökunnalle influenssakausien 2008-09 ja 2009-10 aikana. Tärkein tulosmittari oli inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) estettyä kliinistä hengitystiesairautta kohden. Käytimme yhteiskunnallista näkökulmaa, joka sisälsi interventiokustannukset, terveydenhuollon kustannukset, jotka aiheutuvat kliinisen influenssatulehduksen aiheuttamista sairauksista terveydenhuollon työntekijöille, ja poissaolokustannukset. N95-hengityssuojainten jatkuvan käytön aiheuttamat lisäkustannukset CRI-tapauksen ehkäisemiseksi verrattuna lääketieteellisiin naamareihin olivat 490-1 230 Yhdysvaltain dollaria (noin 3000-7600 RMB). Yksisuuntainen herkkyysanalyysi osoitti, että CRI-tapausten määrällä ja toimenpiteen tehokkuudella oli suurin vaikutus kustannustehokkuuteen. Maski/hengityssuojain -strategioiden kustannustehokkuuden määrittäminen riippuu siitä, kuinka paljon terveydenhuoltohenkilöstön CRI-tapauksen ehkäisemisestä ollaan valmiita maksamaan, mikä vaihtelee eri maissa. Erittäin patogeenisen pandemian tapauksessa hengityssuojainten käyttö HCW:ssä olisi todennäköisesti kustannustehokas toimenpide.

**Tulos**

Kustannusvaikuttavuusanalyysi N95-hengityssuojainten ja lääkinnällisten naamarien käytöstä terveydenhuollon työntekijöiden suojaamiseksi hengitystieinfektioilta Kiinassa.

**Esimerkki 1.5440**

Lisääntyvä kansainvälinen matkustaminen ja muuttoliike voivat vaikuttaa kansanterveyteen sekä kohdemaassa että kotimaassa. Tarkistetut kansainväliset terveyssäännökset ja matkasairauksien vartiointiverkostot ovat keinoja suojella kansanterveyttä ja yksilöiden terveyttä. Tartuntatauteihin liittyvät kansanterveysriskit ovat suuremmat joukkokokoontumisissa, ystävien ja sukulaisten luona vierailevilla matkailijoilla ja seksitapaamisissa muualla kuin kotimaassa. Sen sijaan tartuntojen leviäminen lennon aikana on vain vähäistä.

**Tulos**

Matkustaminen ja kansanterveys

**Esimerkki 1.5441**

Akuutit hengitystieinfektiot, kuten flunssa, nielutulehdus, poskiontelotulehdus, välikorvatulehdus, keuhkoputkentulehdus ja keuhkokuume, ovat yleisimpiä diagnooseja länsimaissa hoitoon hakeutuvilla potilailla, ja ne aiheuttavat suurimman osan antibioottien määräämisestä. Vaikka varmistettu ja nopea ARTI-diagnoosi on avainasemassa antibioottien määräämisessä, empiirinen mikrobilääkehoito on edelleen yleistä, koska virusperäiset oireet ovat usein kliinisesti samanlaisia ja niitä on vaikea erottaa bakteerien aiheuttamista oireista. Tämän seurauksena epäasianmukaisia antibiootteja määrätään paljon, ja tietyissä ympäristöissä todennäköisesti enemmän kuin yleisesti arvioitu 30 prosenttia. QIAstat Respiratory Panel ® -määritys (QIAstat RP) on multipleksoitu in vitro -diagnostiikkaan tarkoitettu testi, jolla voidaan nopeasti ja samanaikaisesti osoittaa 21 taudinaiheuttajaa suoraan hengitystietutkimusnäytteistä, mukaan lukien ihmisen mastadenovirus A-G, kädellisten bocaparvovirus 1+2, ihmisen koronavirus (HKU1, NL63, OC43, 229E), ihmisen metapneumovirus A/B, rinovirus/enterovirus, influenssa A -virus (ei alatyyppiä, alatyyppi H1, H1N1/2009, H3), influenssa B -virus, ihmisen respirovirus 1+3, ihmisen orthorubulavirus 2+4, ihmisen ortopneumovirus, Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae ja Legionella pneumophila. Kuvaamme ensimmäisen monikeskustutkimuksen, jossa tutkittiin 445 hengitystietutkimusnäytettä, jotka kerättiin hengitystietutkimuskausien 2016-2017 ja 2018 aikana, ja jossa suorituskykyä verrattiin BioFire FilmArray RP v1.7:ään ja poikkeavuustestaukseen Seegene Allplex RP:llä. QIAstat RP osoitti 98,0 %:n (95 % CI: 96,0-99,1 %) positiivisen prosenttiosuuden ja 99,8 %:n (95 % CI: 99,6-99,9 %) negatiivisen prosenttiosuuden vastaavuuden. Tämän kattavan ja nopean testin käytöllä voidaan mahdollisesti parantaa potilaiden hoitotuloksia ja mikrobilääkeohjausta.

**Tulos**

QIAstat Respiratory Panel - uuden nopean, erittäin multipleksoituun PCR:ään perustuvan määrityksen monikeskustutkimus akuuttien hengitystieinfektioiden diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.5442**

Influenza Vaccine Effectiveness-Monitoring (I-MOVE) -hanke on osa ECDC:n (Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskus) toteuttamaa eurooppalaista tutkimusta, jonka tavoitteena on seurata rokotusten tehokkuutta Euroopassa influenssan ja influenssan kaltaisten sairauksien lisääntyvän esiintyvyyden aikana tulevina epidemiakausina. Laboratoriotutkimukset, joissa käytettiin molekulaarisia RT-PCR-biologisia menetelmiä influenssaviruksen ja muiden hengitystievirusten geneettisen materiaalin havaitsemiseksi, tehtiin Puolan voivodikuntien terveys- ja epidemiologisilla asemilla. Nenästä ja kurkusta otettujen pyyhkäisynäytteiden tulosten validointi suoritettiin Varsovassa sijaitsevan kansallisen influenssakeskuksen influenssatutkimusosastolla. Tutkimukseen osallistui 210 näytettä potilailta eri puolilta Puolaa. Positiivisia tuloksia kirjattiin 72,4 prosentissa näytteistä; influenssavirus tyyppi A todettiin 43 tapauksessa ja tyyppi B 38 tapauksessa, kun taas 71 tapauksessa todettiin muita hengitystieviruksia, joihin kuuluivat ihmisen parainfluenssavirus tyyppi 1-4, ihmisen hengitysteiden synktiovirus tyyppi A ja B, ihmisen koronavirus 229E/NL63, OC43, ihmisen rinovirus tyyppi A, B ja C, ihmisen enterovirus ja ihmisen adenovirus. Tulokset osoittavat, että vaikka influenssavirukset olivat kaudella 2010/2011 vallitsevia Puolassa, myös muita influenssan kaltaisia viruksia esiintyi runsaasti.

**Tulos**

Influenssa- ja muiden hengitystievirusten havaitseminen influenssahankkeessa - Rokotteiden tehokkuuden seuranta (I-MOVE).

**Esimerkki 1.5443**

GALT on Actinobacillus pleuropneumoniae (APP) -bakteerin tärkeä antigeeni, jonka osoitettiin tarjoavan osittaisen suojan APP-infektiota vastaan aiemmassa laboratoriomme tutkimuksessa. Tämän tutkimuksen päätarkoituksena on tutkia GALT:n aiheuttamaa ristikkäissuojaa eri APP-serotyyppien välillä ja selvittää GALT:n antigeenistimulaation aiheuttaman immuunivasteen keskeisiä mekanismeja. Bioinformatiivinen analyysi osoitti, että galT on APP:ssä erittäin konservoitunut geeni, joka on laajalti levinnyt useisiin patogeenisiin kantoihin. Kahden kannan välinen homologia vaihtelee 78,9 prosentista 100 prosenttiin galT-lokuksen osalta. Epäsuora entsyymi-immunosorbenttimääritys (ELISA) vahvisti, että inaktivoidut APP L20- tai MS71-kokosolubakteerivalmisteet eivät voineet indusoida GALT-spesifisiä vasta-aineita. APP L20:stä peräisin oleva rekombinantti fuusio-GALT-proteiini on kuitenkin osoittautunut tehokkaaksi ristiinsuojaavaksi antigeeniksi APP sevorar 1 MS71:tä (50 %, 4/8) ja APP sevorar 5b L20:tä (75 %, 6/8) vastaan. Histopatologiset tutkimukset ovat vahvistaneet, että rekombinantti-GALT-rokotetuilla eläimillä oli vähemmän vakavia patologisia oireita keuhkokudoksissa kuin negatiivisilla kontrolleilla APP-haasteen jälkeen. Immunohistokemiallinen (IHC) analyysi osoitti, että neutrofiilien infiltraatio on negatiivisessa ryhmässä merkittävästi lisääntynyt verrattuna normaaliin kontrolliin (P<0,001) ja että elossa olevilla eläimillä se on vähentynyt negatiiviseen ryhmään verrattuna. Anti-GALT-vasta-aineiden osoitettiin välittävän neutrofiilien fagosytoosia. Vuorovaikutuksen jälkeen anti-GALT-vasta-aineiden kanssa APP:n kanssa haastateltujen rokotettujen eläinten eloonjäämisaste pieneni merkittävästi (P<0,001). Tämä tutkimus osoitti, että GALT on tehokas ristikkäissuojaava antigeeni, jota voitaisiin käyttää mahdollisena rokotekandidaattina useita APP-serotyyppejä vastaan. Wen X, et al. (2018) Galaktoosi-1-fosfaatti-uridyylitransferaasi (GalT), Actinobacillus pleuropneumoniae serovar 5b -kannan L20 in vivo-indusoitu antigeeni, tarjosi immunosuojan serovar 1 -kannan MS71:tä vastaan. PLoS ONE 13(6): e0198207. https://doi.org/10.

**Tulos**

Galaktoosi-1-fosfaatti-uridyylitransferaasi (GalT), Actinobacillus pleuropneumoniae serovar 5b -kannan L20 in vivo-indusoima antigeeni, tarjosi immunosuojan serovar 1 -kannan MS71:tä vastaan a111111111111 a111111111111 a111111111111 a111111111111 a111111111111 a111111111111 a111111111111 OPEN ACCESS

**Esimerkki 1.5444**

Hengitystievirusten osoittaminen kliinisistä näytteistä on tärkeää potilaiden hoidossa, viruslääkkeiden ja antibioottien järkevän käytön edistämisessä, infektioiden torjuntatoimenpiteiden toteuttamisessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa. Hengitystievirukset voidaan tunnistaa erilaisilla tekniikoilla, kuten suoralla antigeenitestauksella (ei-immunofluoresenssi- ja immunofluoresenssimenetelmät), perinteisellä ja nopealla soluviljelyllä. Tässä artikkelissa esitetään yleiskatsaus kuhunkin menetelmään. Yleisimmin käytetyt ei-viljelymenetelmät ovat kalvopohjaiset entsyymi-immunomääritykset (EIA) ja optiset

**Tulos**

Hengitystievirusten osoittaminen ei-molekulaaristen menetelmien avulla

**Esimerkki 1.5445**

Taustaa. Leishmania-infektioiden varma diagnoosi perustuu loisen osoittamiseen kudosbiopsianäytteiden tai imunäytteiden mikroskooppisella analyysillä. Mikroskopointi on kuitenkin yleensä vähän herkkä ja edellyttää invasiivista näytteenottoa. Menetelmät. Kuvaamme tässä yksinkertaisen ja nopean testin kehittämistä polymeraasiketjureaktiolla monistetun Leishmania-DNA:n osoittamiseksi. Tekstin vaiheen 1 arviointi suoritettiin kliinisistä näytteistä, jotka saatiin 60:ltä ei-endemialta ja 45:ltä endeemiseltä kontrollihenkilöltä sekä 44:ltä potilaalta, joilla oli varmistettu iholeishmaniaasi (CL), 12:lta potilaalta, joilla oli limakalvoleishmaniaasi (MCL), ja 43:lta potilaalta, joilla oli viskeraalinen leishmaniaasi (VL) Perusta, Keniasta ja Sudanista. Tulokset. Määrityksen alempi toteamisraja on 10 fg Leishmania DNA:ta ja 1 loinen 180 litrassa verta. Spesifisyys oli 98,3 % (95 %:n luottamusväli [CI], 91,1 %-99,7 %) ja 95,6 % (95 %:n CI, 85,2 %-98,8 %) ei-endemisten ja endeemisten kontrollinäytteiden osalta, ja herkkyys oli 93,2 % (95 %:n CI, 81,8 %-97,7 %), 91,7 % (95 %:n CI, 64,6 %-98,5 %) ja 86 % (95 %:n CI, 72,7 %-98,4 %) CL- tai MCL-potilaiden leesioiden ja VL-potilaiden veren osalta. Päätelmät. Leishmania OligoC-TesT osoitti suurta spesifisyyttä ja herkkyyttä kliinisissä näytteissä ja pystyi havaitsemaan loisen vähemmän invasiivisin keinoin saaduista näytteistä, kuten verestä, imusolmukkeista ja leesioiden kaavinnoista. Määritys on lupaava uusi väline Leishmania-parasiittien yksinkertaistettuun ja standardoituun molekulaariseen osoittamiseen.

**Tulos**

Yksinkertaistettu ja standardoitu polymeraasiketjureaktiomalli leishmaniaasin diagnosoimiseksi

**Esimerkki 1.5446**

Ihmiskannan levittäytyessä eri puolille maailmaa viimeisten 50 000-100 000 vuoden aikana ja siihen liittyvän kulttuurisen kehityksen sekä väestöjen välisten yhteyksien ja konfliktien aikana Homo sapiensin suhteet elolliseen ja elottomaan luontoon ovat muuttuneet useaan otteeseen. Jokainen näistä muutoksista on johtanut uusien tai tuntemattomien tartuntatautien ilmaantumiseen. Kolme suurta historiallista siirtymävaihetta maanviljelyn ja karjankasvatuksen alkamisen jälkeen noin 10 000 vuotta sitten tapahtuivat, kun: (i) varhaiset maatalouteen perustuvat asutukset mahdollistivat sen, että sylväläiset entsoottiset mikrobit pääsivät kosketuksiin Homo sapiensin kanssa; (ii) varhaiset euraasialaiset sivilisaatiot (kuten Kreikan ja Rooman valtakunnat, Kiina ja Etelä-Aasia) joutuivat sotilaalliseen ja kaupalliseen kosketukseen noin 3000-2000 vuotta sitten ja vaihtoivat hallitsevia tartuntatautejaan; ja (iii) Euroopan ekspansiivinen toiminta viimeisten viiden vuosisadan aikana aiheutti usein tappavien tartuntatautien leviämisen valtamerten yli. Jälkimmäinen siirtymä tunnetaan parhaiten espanjalaisten valloittajien tekemän Amerikan valloituksen yhteydessä, jolloin tuhkarokon, isorokon ja influenssan tahaton leviäminen tuhosi intiaaniväestön. Nykyään elämme neljättä näistä suurista siirtymäkausista. Uusien ja vanhojen tartuntatautien nykyaikainen leviäminen ja lisääntynyt herkkyys heijastavat demografisten, ympäristöön liittyvien, käyttäytymiseen liittyvien, teknologisten ja muiden nopeiden muutosten yhdistettyjä ja yhä laajempia vaikutuksia ihmisen ekologiassa. Nykyaikainen kliininen lääketiede on verensiirtojen, elinsiirtojen ja injektioruiskujen käytön kautta luonut mikrobeille uusia mahdollisuuksia. Nämä ovat osaltaan lisänneet C-hepatiitin, HIV/aidsin ja useiden muiden virusinfektioiden aiheuttamia iatrogeenisia ongelmia. Antibioottien harkitsematon käyttö on puolestaan ollut harvinainen esimerkki siitä, että ihmisen toiminta on tosiasiassa lisännyt "biologista monimuotoisuutta". Neljänteen siirtymävaiheeseen liittyy myös se, että nykyaikainen hyperhygieeninen elämäntapa rajoittaa mikrobialtistusta varhaislapsuudessa. Tämä saattoi 1950-luvulla vaikuttaa siihen, että poliomyeliittiepidemia, joka oli vakavampi ja invalidisoivampi ja koski vanhempia lapsia kuin aiempina, endeemisempinä vuosikymmeninä sairastuneet lapset. Kuten aiemmissa ihmisen ja mikrobien välisissä siirtymissä, uusi tasapainotila saattaa olla edessä. Se ei kuitenkaan varmasti merkitse tartuntataudeista vapaata maailmaa. Minkä tahansa kypsän ja kestävän ihmisen ekologian on otettava huomioon sekä niiden mikrobilajien tarve että niiden tarpeet, jotka auttavat muodostamaan maapallon elämän toisistaan riippuvaisen järjestelmän. Ihmiset ja mikrobit eivät ole "sodassa", vaan molemmat osapuolet käyvät moraalitonta, oman edun tavoittelua palvelevaa, evoluutiota edistävää kamppailua. Meidän on ymmärrettävä paremmin tämän prosessin dynamiikkaa ja siten ennakoitava sitä.

**Tulos**

Ympäristön ja yhteiskunnan vaikutukset uusiin tartuntatauteihin: menneisyys, nykyisyys ja tulevaisuus.

**Esimerkki 1.5447**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) kuoren piikkiglykoproteiini (S-glykoproteiini) välittää viruksen pääsyä kohdesoluihin. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että tämän viruksen soluun pääsymekanismi on samanlainen kuin muiden kuorellisten virusten, kuten HIV-1:n. Kuten muidenkin virusten peptidifuusion estäjien kohdalla, SARS-CoV:n S-proteiinin HR2:sta peräisin olevat peptidit ovat potentiaalisia terapeuttisia lääkkeitä virusta vastaan. Uskotaan, että HR2-peptidit estävät kuuden kierteisen nipun muodostumisen, joka on keskeinen rakenne viruksen fuusiossa, vuorovaikutuksessa HR1-alueen kanssa. Keskustelua herättää se, voisiko HIV-1 gp41 HR2-peräinen peptidi T20 (enfuvirtidi) olla mahdollinen SARS-CoV:n estäjä, kun otetaan huomioon näiden kahden viruksen samankaltaisuus. Testasimme sekä T20:n (HIV-1 gp41 HR2-johdannainen peptidi) että T-1249:n mahdollista vuorovaikutusta S-proteiinin HR1- ja HR2-johdannaisilla peptideillä. Biofysikaaliset tietomme osoittavat merkittävää vuorovaikutusta SARS-CoV:n HR1-johdannaisen peptidin ja T20:n välillä. Vuorovaikutus on kuitenkin vain kohtalainen (K B = (1,1 T 0,3) Â 10 5 M À1 ). Tämä havainto osoittaa, että hypoteesi, jonka mukaan T20, joka on jo hyväksytty kliiniseen käyttöön AIDSin hoidossa, voisi estää SARS-CoV:n fuusioitumisen kohdesolujen kanssa, on oikea, mutta vaikutus ei ehkä ole riittävän voimakas sovellettavaksi. D

**Tulos**

Miksi HIV-1-fuusion estäjät eivät tehoa SARS-CoV:hen? Molekulaaristen vuorovaikutusten biofysikaalinen arviointi

**Esimerkki 1.5448**

INHAND-hanke (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice) on Euroopan (ESTP), Ison-Britannian (BSTP), Japanin (JSTP) ja Pohjois-Amerikan (STP) toksikologisen patologian yhdistysten yhteinen aloite, jonka tarkoituksena on kehittää kansainvälisesti hyväksytty nimikkeistö ja diagnostiset kriteerit koe-eläinten ei-proliferatiivisille ja proliferatiivisille vaurioille. Tämän julkaisun tarkoituksena on tarjota standardoitu nimikkeistö ja diagnostiset kriteerit ruoansulatuskanavan vaurioiden luokittelua varten, mukaan lukien sylkirauhaset ja eksokriininen haima koe-eläinrotilla ja -hiirillä. Useimmat vauriot on havainnollistettu värivalokuvilla. Standardoitu nimikkeistö, diagnostiset kriteerit ja mikrovalokuvat ovat saatavilla myös sähköisesti Internetissä (http://www.goreni.org/). Aineiston lähteinä käytettiin histopatologisia tietokantoja eri puolilta maailmaa sijaitsevista valtionhallinnon, yliopistojen ja teollisuuden laboratorioista. Sisältöön sisältyy spontaaneja ja ikään liittyviä vaurioita sekä testiaineille altistumisen aiheuttamia vaurioita. Mukana on myös asiaankuuluvia infektio- ja loisvaurioita. Ruuansulatuskanavan nimikkeistön ja diagnostisten kriteerien laajasti hyväksytty ja käytetty kansainvälinen yhdenmukaistaminen vähentää väärinkäsityksiä eri maiden sääntely- ja tutkimusorganisaatioiden välillä ja tarjoaa yhteisen kielen, jolla voidaan lisätä ja rikastuttaa kansainvälistä tiedonvaihtoa toksikologien ja patologien välillä.

**Tulos**

Rotan ja hiiren ruoansulatuskanavan, haiman ja sylkirauhasten ei-proliferatiiviset ja proliferatiiviset vauriot.

**Esimerkki 1.5449**

Dokumentoimattomien uusien koronavirustartuntojen osuuden ja tarttuvuuden arvioiminen on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan ymmärtää tämän taudin yleistä esiintyvyyttä ja pandemiamahdollisuuksia. Monia lieviä infektioita ei yleensä ilmoiteta, ja niiden tarttuvuudesta riippuen ne voivat tukea salakuuntelutartuntoja ja dokumentoitujen infektioiden leviämistä. Tässä tutkimuksessa käytämme havaintoja ilmoitetuista tartunnoista ja niiden leviämisestä Kiinassa yhdessä liikkuvuustietojen, verkostomaisen dynaamisen metapopulaatiomallin ja Bayesin päättelyn kanssa päätellaksemme kriittisiä epidemiologisia ominaisuuksia, jotka liittyvät kehittyvään koronavirukseen, mukaan lukien dokumentoimattomien tartuntojen osuus ja niiden tarttuvuus. Arvioimme, että 86 prosenttia kaikista tartunnoista oli dokumentoimattomia (95 % CI: [82 %-90 %]) ennen Wuhanin matkustussulkua (23. tammikuuta 2020). Henkilöä kohden nämä paperittomat . CC-BY 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville a on tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Huomattava määrä dokumentoimattomia tartuntoja helpottaa uuden koronaviruksen (COVID-19) nopeaa leviämistä.

**Esimerkki 1.5450**

Tämän kokeen tavoitteena oli tutkia virulenttisen koronaviruksen saaneille vasikoille syötetyn naudan seerumin proteiiniseoksen terapeuttista tehoa. Kaksitoista holstein-sonnivasikkaa (noin 3 viikon ikäisiä) jaettiin alkuperäisen ruumiinpainon mukaan kontrolliryhmään (n = 5) ja käsiteltyyn ryhmään (n = 7). Päivänä 0 kaikille vasikoille annettiin suun kautta 1 × 10 7 virulentin koronaviruksen isolaatin plakkien muodostusyksikköä. Infektion annettiin edetä 24 tuntia ennen hoidon aloittamista. Päivänä 1 hoidetut vasikat alkoivat saada 160 g kuivaa naudan seerumijauhetta (16 g IgG:tä) sekoitettuna maidonkorvikejauheeseen (67 g) sekä aamu- että iltapäivällä. Kontrollivasikat saivat vain maidonkorvikejauhetta (227 g) molemmilla ruokintakerroilla. Vastetta koronavirushaasteeseen ja ruokintakäsittelyyn seurattiin ennen aamu- ja iltapäiväruokintaa keräämällä useita kliinisiä mittauksia. Ulosteen koostumus heikkeni koronaviruksen aiheuttaman haasteen jälkeen, mutta ruokintakäsittely ei vaikuttanut siihen. Ruokavaliohoito ei vaikuttanut keskimääräiseen päivittäiseen peräsuolen lämpötilaan ja sykkeeseen. Keskimääräinen pakattu solutilavuus oli suurempi hoidetuilla vasikoilla kuin kontrollivasikoilla (35,0 ja 27,0 %). Koronaviruksen aiheuttama haaste johti hengitysnopeuden välittömään kasvuun, joka väheni päivään 7 mennessä. Kontrollivasikoiden keskimääräinen hengitysnopeus oli yleensä suurempi kuin käsiteltyjen vasikoiden (28,7 vs. 26,8 henkeä/min). Käsiteltyjen vasikoiden keskimääräinen rehun syönti oli suurempi kuin kontrollivasikoiden (0,57 vs. 0,44 kg/d). Nämä tiedot viittaavat siihen, että naudan seerumilla täydennetty maidonkorvike voi vähentää taudin vakavuutta nuorilla vasikoilla, jotka ovat altistuneet koronavirukselle. Lyhenteet: BCV = naudan koronavirus, PCV = pakattu solutilavuus.

**Tulos**

Nautaeläinten seerumin proteiinin käyttö suun kautta annettavana tukihoitona vasikoiden koronavirusaltistuksen jälkeen 1

**Esimerkki 1.5451**

Vesikulaarinen stomatiittivirus (VSV) on lupaava vektori rokotteen ja onkolyysin kannalta, mutta se voi myös aiheuttaa akuutteja sairauksia naudoilla, hevosilla ja sioilla, joille on ominaista kielen, suukudosten, jalkojen ja nisien rakkuloiden rakkuloituminen ja haavaumat. Koe-eläimillä (kädelliset, rotat ja hiiret) VSV:n on osoitettu aiheuttavan neurotoksisuutta, kuten takaraajojen halvaantumista. Viruksen matriisiproteiini (M) ja glykoproteiini (G) ovat molemmat villityyppisen VSV:n tärkeimpiä patogeenisiä tekijöitä, ja ne ovat olleet tärkeimpiä kohteita heikennettyjen kantojen tuottamisessa. Nykyisiä heikentämisstrategioita ovat mm: (1) M-proteiinin poistaminen tai M51R:n korvaaminen (VSV M51 tai VSVM51R); (2) G-proteiinin C-terminaalin typistäminen (G 28). Näistä mutaatioista huolimatta rekombinantti-VSV, jonka M-proteiini on mutatoitunut, on vain kohtalaisesti heikentynyt eläimissä, kun taas G-proteiinin typistettyä G-proteiinia sisältävän rekombinantti-VSV:n patogeenisuudesta suurina annoksina ei ole yksityiskohtaisia raportteja. Näin ollen tuotettiin uusi rekombinantti-VSV (VSV M51-G 28) sekä muita heikennettyjä VSV:itä (VSV M51, VSV-G 28) niiden tehokkuuden määrittämiseksi rokotevektoreina, joilla on alhainen patogeenisuus. In vitro -tutkimukset osoittivat, että typistetyllä G-proteiinilla (G 28) voi olla tärkeämpi rooli kuin M51:n ( M51) poistolla rekombinantti-VSV:n vaimentamisessa. VSV M51-G 28 määritettiin heikennetyimmäksi virukseksi, jolla on alhainen patogeenisuus hiirissä, ja myös VSV-G 28:lla oli suhteellisen alhainen patogeenisuus. Lisäksi VSV-G 28:lla stimuloidut neutraloivat vasta-aineet osoittautuivat huomattavasti korkeammiksi kuin VSV M51-G 28:lla käsitellyillä hiirillä. Yhteenvetona voidaan todeta, että eri heikennetyistä VSV:istä, joissa on mutatoituneita M- ja/tai G-proteiineja, rekombinantti-VSV, jossa on vain typistetty G-proteiini (VSV-G 28), osoitti ihanteellista tasapainoa patogeneesin ja suojaavan immuunivasteen stimuloinnin välillä. Nämä ominaisuudet tekevät VSV-G 28:sta lupaavan rokotevektorin ja rokotekandidaatin vesicular stomatitis -taudin ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Mutaatioita M- ja/tai G-proteiineja sisältävien heikennettyjen VSV:iden arviointi rokotevektoreina.

**Esimerkki 1.5452**

Albumiinia ja IgG:tä määriteltiin raketti-immunoelektroforeesin avulla paritetuista aivo-selkäydinneste- ja seeruminäytteistä, jotka oli saatu koirilta, joilla oli demyelinoiva koiran penikkatautivirustartunta (CDV). IgG-indeksi intratekaalisen immunoglobuliinisynteesin indikaattorina oli normaali eläimillä, joilla oli ei-tulehduksellisia demyelinoivia vaurioita, ja kohonnut koirilla, joilla oli tulehduksellisia myeliinivaurioita. Spesifiset vasta-aineet CDV:tä ja myeliiniä vastaan määritettiin kvantitatiivisesti 8 koiran, joiden IgG-indeksi oli koholla, aivoselkäydinnesteestä ja seerumista. Kahdeksalla näistä koirista oli merkittäviä määriä myeliinivasta-aineita ja neljällä koiralla oli neutraloivia CDV-vasta-aineita aivoselkäydinnesteessä. Vaikka antimyeliinivasta-aineiden patogeneettinen merkitys on edelleen epävarma, intratekaalinen virusvastainen immuunivaste tarjoaa uskottavan selityksen myeliinin immunopatologiselle tuhoutumiselle distemperissä.

**Tulos**

Tutkimukset intratekaalisesta humoraalisesta immuunivasteesta koiran distemper-enkefaliitissa

**Esimerkki 1.5453**

COVID-19-tartuntariski Wuhanissa on arvioitu käyttämällä kansainvälisten matkustajien tapausten lukumäärää, usein olettaen, että kaikki matkustajien tapaukset on todettu. Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että maahantuotujen tapausten havaitsemisvalmiudet vaihtelevat eri maiden välillä. Singaporella on perinteisesti ollut erittäin vahva epidemiologinen seuranta- ja kontaktien jäljityskapasiteetti, ja se on COVID-19-epidemian aikana osoittanut, että tapausten havaitseminen on erittäin herkkää. Siksi käytimme Bayesin mallinnusta arvioidaksemme muiden maiden suhteellista tuontitapausten havaitsemisvalmiutta verrattuna Singaporen valmiuteen. Arvioimme, että maailmanlaajuinen kyky havaita maahantuodut tapaukset on 38 prosenttia (95 % HPDI 22 % - 64 %) Singaporen kapasiteetista. Vastaavasti olisi voitu havaita 2,8 (95 % HPDI 1,5 -4,4) kertaa nykyistä maahantuotujen tapausten määrää vastaava määrä, jos kaikilla mailla olisi ollut sama havaitsemiskapasiteetti kuin Singaporella. Käyttämällä globaalin terveysturvaindeksin toista komponenttia todennäköisten tapausten havaitsemiskapasiteetin osittamiseksi havaitsimme, että kyky havaita maahantuodut tapaukset suhteessa Singaporeen on korkean valvonnan paikoissa 40 prosenttia (95 % HPDI 22 % -67 %), keskitason valvonnan paikoissa 37 prosenttia (95 % HPDI 18 % -68 %) ja matalan valvonnan paikoissa 11 prosenttia (95 % HPDI 0 % -42 %). Yksinkertaisen matemaattisen mallin avulla havaitsimme lisäksi, että jos kaikkia matkustajia kohdellaan ikään kuin he olisivat asukkaita (sen sijaan, että otettaisiin huomioon joidenkin matkustajien lyhyt oleskelu Wuhanissa), myös esiintyvyys voi olla hieman aliarvioitu. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että Wuhanissa esiintyvien tapausten lukumäärää koskevat arviot, jotka perustuvat oletukseen täydellisestä havaitsemisesta matkustajissa . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavissa lisenssillä on tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv-esipainoksen termi voidaan approksimoida hyvin seuraavasti: Piirretään tämä approksimaatio V:n arvolle, kun otetaan huomioon kaksinkertaistumisajat . V ≈ 1 - e -(r+γ)d kohdistettuna 4 , havaittavan infektion kestojen ja oleskelun pituuksien 2 vaihteluväliä ( kuva 2 ). Arvioimme, että maailmanlaajuinen kyky havaita maahantuodut tapaukset on 38 % ( 95 % HPDI 22 % -64 %) Singaporen kapasiteetista. Vastaavasti olisi voitu havaita 2,8 (95 % HPDI 1,5 -4,4) kertaa nykyistä tuontitapausten määrää vastaava määrä, jos kaikilla mailla olisi ollut sama havaitsemiskapasiteetti kuin Singaporella, mikä johtaa 1,8 (95 % CI 0,5 -3,4) havaitsematta jääneeseen tapaukseen havaittua tapausta kohti. Kyky havaita maahantuodut tapaukset korkean valvonnan maissa on 40 % (95 % HPDI 22 % -67 %), keskitason valvonnan maissa 37 % (95 % HPDI 18 % -68 %) ja matalan valvonnan maissa 11 % (95 % HPDI 0 % -42 %). : medRxiv preprint 7 Tässä asiakirjassa olemme pyrkineet testaamaan kahta oletusta, jotka ovat SARS-Cov2-epidemian epikeskuksen ilmaantuvuuden arvioinnin taustalla. Ensimmäinen näistä oletuksista on, että kansainvälisten tuontitapausten havaitsemiskyky on 100-prosenttisen herkkä ja spesifinen kaikissa paikoissa. Vaikka tiedossamme ei ole mitään syytä epäillä havaitsemisen spesifisyyttä, testasimme oletusta täydellisestä herkkyydestä. Aiempien arvioidemme perusteella oletimme, että Singaporella on paras valvontakapasiteetti COVID-19:n osalta. Regressoimme kumulatiiviset tapaukset suhteessa Wuhanin ja paikkakunnan väliseen lentomatkustuksen määrään ja katsoimme, että Singaporen havaintokapasiteetti on suurin, ja arvioimme suhteellista alihavaitsemista Singaporeen verrattuna muissa 190 paikkakunnalla, jotka on luokiteltu GHS 2 -indeksin 9 mukaisesti. Vaikka on epätodennäköistä, että tämä indeksi kuvastaa maiden todellista sijoittumista jonkin tietyn epidemian, kuten nykyisen COVID-19-epidemian, osalta, oletamme, että se kuvaa valvontakapasiteetin eri tasoja. Sen vuoksi ryhmittelimme jäljelle jääneet paikat kolmeen suureen luokkaan, joissa valvontakapasiteetti on korkea, keskitasoinen ja matala, sen sijaan että olisimme käyttäneet tarkkaa luokittelua. Arvioimme, että Wuhanista maailmanlaajuisesti vietyjen tapausten havaitseminen on 38 prosenttia (95 % HPDI 22 %-64 %) yhtä herkkää kuin Singaporessa. Toisin sanoen tämä tarkoittaa, että todellisten tapausten todellinen määrä matkustajissa on vähintään 2,8-kertainen (95 % HPDI 1,5-4,4) havaittuun määrään verrattuna. Vastaavasti jokaista havaittua tapausta kohti on vähintään 1,8 (95 % CI 0,5-3,4) havaitsematonta tapausta. Jos malli on oikea, tämä on havaitsemistiheyden yläraja, koska (1) Singaporen havaitseminen ei todennäköisesti ole 100-prosenttisen tehokasta. Singaporessa oli 12. helmikuuta 2020 mennessä kahdeksan

**Tulos**

COVID-19:n esiintyvyyttä ja vakavuutta koskevien arvioiden harhan määrällinen arviointi Wuhanissa, Kiinassa, jotka riippuvat kansainvälisten matkailijoiden raportoiduista tapauksista.

**Esimerkki 1.5454**

Taustaa: Lasten keuhkokuume on yleinen Kiinassa. Ymmärtääksemme nykyisiä kliinisiä ominaisuuksia ja käytäntöjä teimme poikkileikkaustutkimuksen analysoidaksemme lasten keuhkokuumeen hoidon laatua kahdeksassa itäisessä kaupungissa Kiinassa. Menetelmät: Peräkkäiset sairaalatiedot 1. tammikuuta 2010 ja 31. joulukuuta 2010 väliseltä ajalta kerättiin 13 perinteisen kiinalaisen lääketieteen (TCM) ja länsimaisen lääketieteen (WM) sairaalasta helmikuussa, toukokuussa, elokuussa ja marraskuussa (25 tapausta kaudessa, 100 tapausta koko vuoden aikana). Tietojen keräämiseen sairaaloiden sairauskertomuksista käytettiin ennalta suunniteltua tapausraporttilomaketta. Tulokset: Yhteensä 1298 tapausta kerättiin ja analysoitiin. Oireet ja oireet TCM- ja WM-sairaaloihin otettaessa olivat yleisimmin yskä (99,3 % vs. 98,6 %), rytmihäiriöt (84,8 % vs. 75,0 %), lima (83,3 % vs. 49,1 %) ja kuume (74,9 % vs. 84,0 %). WM-sairaaloihin otetuilla potilailla oli oireita ja oireita pidempään ennen sairaalaan ottamista kuin TCM-sairaaloihin otetuilla potilailla. Etiologisten tekijöiden tunnistamiseksi tehtiin testit 1140 tapauksessa (88,4 %). Suonensisäisiä antibiootteja annettiin 99,3 prosentissa (595/598) tapauksista TCM-sairaaloissa ja 98,6 prosentissa (699/700) tapauksista WM-sairaaloissa. Lisäksi kiinalaisen kasviuutteen injektiota käytettiin useammin TCM-sairaaloissa (491 tapausta, 82,1 %) kuin WM-sairaaloissa (212 tapausta, 30,3 %) (p < 0,01). Kotiutettaessa 818 tapausta (63,0 %) oli kliinisesti parantunut, ja TCM-sairaaloiden (87,6 %) ja WM-sairaaloiden (42,0 %) parantumisasteiden välillä oli merkittävä ero (OR = 9,8, 95 %:n luottamusväli (CI): 7,3~12,9, p < 0,01). Taudinaiheuttaja ja aiempi sairaushistoria olivat todennäköisemmin yhteydessä rytmin häviämiseen (OR = 7,2, 95 % CI: 4,8~10,9). Haittavaikutuksia ei raportoitu sairauskertomuksista. Päätelmät: Antibioottien suonensisäinen käyttö on hyvin yleistä lapsilla, joilla on yhteisperäinen keuhkokuume etiologiasta riippumatta. TCM- ja WM-sairaaloiden välillä oli eroja oireprofiilin ja antibioottien käytön suhteen. Suonensisäistä rohdosvalmisteiden käyttöä oli enemmän TCM-sairaaloissa kuin WM-sairaaloissa. Suurin osa tapauksista diagnosoitiin kliinisten oireiden perusteella ilman riittävää etiologian varmistusta. Nykyisten käytäntöjen tarkastaminen on kiireellisesti tarpeen hoidon parantamiseksi.

**Tulos**

Poikkileikkaustutkimus sairaalahoitoon joutuneiden lasten kliinisistä ominaisuuksista, joilla on yhteisön aiheuttama keuhkokuume kahdeksassa itäisessä kaupungissa Kiinassa.

**Esimerkki 1.5455**

Jotta voidaan määritellä painopisteet sellaisten integroitujen seurantajärjestelmien rakentamiseksi, jotka tehokkaasti mallintavat ja ennustavat ihmisten zoonoosien riskiä, on tarpeen ymmärtää paremmin käytännön vaihtoehtoja eläinten ja ihmisten seurantatietojen yhdistämiseksi. Teimme kirjallisuusanalyysin ja luonnehdimme eläinten ja ihmisten terveystietojen yhdistämistä. Keskustelemme tuloksista zoonoosien seurannan sekä ihmisten ja eläinten tietojen yhdistämisen osalta. Canary-tietokannasta, joka on eläinten ja vartijoiden välisiä tutkimuksia koskeva bibliografinen online-tietokanta, tehtiin hakuja, ja artikkelit luokiteltiin neljän linkitysluokan mukaan. Tulokset: Tunnistettiin 465 tutkimusta, jotka luokiteltiin linkitysluokkiin, jotka sisälsivät: kuvailevat, analyyttiset, molekyylitutkimukset tai tutkimukset, joissa ei ollut ihmisten ja eläinten terveyttä koskevia tuloksia. Kuvaileva linkitys oli yleisin, jolloin esitettiin sekä eläinten että ihmisten terveyteen liittyviä tuloksia, mutta ilman määrällistä linkitystä näiden kahden välillä. Harvoin käytettiin analyyttistä linkitystä, jossa eläimistä saatuja tietoja käytettiin määrällisesti ennustamaan ihmisriskiä. Kahteen muuhun luokkaan kuuluivat molekulaarinen linkitys ja "ei tuloksia ihmiselle", joissa esitettiin eläinten mutta ei ihmisten terveysvaikutuksia. Löysimme, että eläimistä saatuja tietoja käytettiin rajoitetusti ihmisten riskien kvantitatiiviseen ennustamiseen, ja luetteloimme kirjallisuudesta menetelmät, joissa tehtiin analyyttistä linkitystä. Analyyttisen yhdistämisen puute kirjallisuudessa ei välttämättä liity pelkästään teknisiin esteisiin, kuten sähköisten tietokantojen, tilastollisten ohjelmistopakettien ja maantieteellisen tietojärjestelmän (GIS) saatavuuteen. Ongelma saattaa pikemminkin johtua siitä, että tutkijat eivät ymmärrä, miten tärkeitä eläimistä saadut tiedot ovat ihmisten terveyden "sentinelinä". Zoonoosien seurantaa suorittavien tutkijoiden olisi oltava tietoisia eläinten vartiointitietoja koskevien lähestymistapojen arvosta ihmisten riskien ennustamisessa ja harkittava analyysimenetelmiä eläinten ja ihmisten tietojen yhdistämiseksi. On tehtävä laadullista työtä, jotta voidaan tutkia tutkijoiden päätöksiä eläin- ja ihmistietojen yhdistämisstrategioissa.

**Tulos**

BMC Veterinary Research Eläinten ja ihmisten terveyttä koskevien valvontatietojen väliset yhteydet (linkages between animal and human health sentinel data)

**Esimerkki 1.5456**

Luonnossa esiintyvä kissojen tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) johtaa yleensä kuolemaan, mikä antaa vaikutelman, että immuniteetti FIP-virusta (FIPV) vastaan on erittäin heikko. Tämä vaikutelma voi olla virheellinen, koska kaikki kokeellisesti FIPV:lle altistetut kissat eivät saa FIP:tä. Uskotaan myös, että useat isännän, viruksen ja ympäristön yhteistekijät voivat vaikuttaa FIP:n esiintyvyyteen. Näiden tekijöiden vaikutusta immuniteettiin ja taudin esiintyvyyteen ei kuitenkaan ole määritetty. Tässä tutkimuksessa seurattiin 111:ää satunnaisesti kasvatettua, spesifisistä patogeeneistä vapaata (SPF) kissaa, jotka saatiin yhdestä tutkimuskasvatussiirtokunnasta ja jotka tartutettiin kokeellisesti FIPV:llä. Kissat olivat peräisin useista viimeisten viiden vuoden aikana tehdyistä tutkimuksista, minkä vuoksi osa niistä oli jo aiemmin altistunut kissojen enterokoronavirukselle (FECV) tai avirulentille FIPV:lle. Kissat pidettiin optimaalisissa ravitsemus-, kasvatus- ja karanteeniolosuhteissa useimpien FIPV-infektioon vaikuttavien kofaktorien poistamiseksi, ja ne altistettiin yhtenäisesti samalle serotyypin 1 FIPV:n kenttäkannalle. Neljäkymmentä 111 kissasta (36 %) selvisi hengissä ensimmäisestä haastealtistuksesta tyypin I kissan läpäisemälle FIPV:n kenttäkannalle. Kuusi näistä 40 hengissä selvinneestä sairastui FIP:hen toisessa tai kolmannessa altistuksessa, mikä viittaa siihen, että immuniteetti ei aina säilynyt. Altistuminen muille kuin FIP:tä aiheuttaville kissojen koronaviruksille ennen virulentin FIPV:n aiheuttamaa haastetta ei vaikuttanut merkittävästi FIP:n esiintyvyyteen, mutta nopeutti taudin kulkua joillakin kissoilla. FIP:n esiintyvyydessä ei ollut merkittäviä eroja urosten ja naaraiden välillä, mutta vastustuskyky lisääntyi merkittävästi 6 kuukauden ja vähintään yhden vuoden iässä. Geneettinen testaus tehtiin 107:lle 111:stä tartunnan saaneesta kissasta. Moniulotteinen skaalaus (MDS) erotteli 107 kissaa kolmeen eri perheeseen, jotka perustuivat pääasiassa yhteiseen isään (yhteisiin isiin), ja vastustuskykyiset ja alttiit kissat jakautuivat tasaisesti kussakin perheessä. Genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS) 73 kissalla, jotka kuolivat FIP:hen yhden tai useamman altistuksen jälkeen (tapaukset), ja 34 kissalla, jotka jäivät eloon (kontrollit), osoittivat 100 000 permutaation jälkeen neljä merkitsevää yhteyttä. Kun näitä samoja kissoja analysoitiin sisarusparien välityksellä tehdyllä siirtotestillä, kolme neljästä assosiaatiosta vahvistui, vaikkakaan ne eivät olleet genomin laajuisesti merkittäviä. GWAS tehtiin sitten kolmelle eri ikäryhmälle tapauksista, jotta otettaisiin huomioon ikään liittyvä vastustuskyky, ja havaittiin erilaisia assosiaatioita.

**Tulos**

Iän ja genetiikan vaikutus luonnolliseen vastustuskykyyn kokeellisesti aiheutettua kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta vastaan.

**Esimerkki 1.5457**

Golgin solukompleksin rakenteen ja toiminnan ymmärtäminen on osoittautunut yhdeksi solubiologian haastavimmista ongelmista. Viime vuodet ovat osoittautuneet erityisen jännittäviksi tässä suhteessa, koska ne ovat tuottaneet uusia oivalluksia ja ideoita yhä nopeammin. Tämä edistysaskel on johtunut suurelta osin siitä, että on kehitetty uusia tehokkaita biokemiallisia, morfologisia, #ja geneettisiä lähestymistapoja, joiden avulla on voitu selvittää tämän elimen monimutkaisuutta. Vaikka paljon on vielä löydettävää, ongelmana on nyt se, miten tämä tietorikkaus voidaan yhdistää. 'Jotta tämä olisi mahdollista, teemme ensin yhteenvedon siitä, miten lslolgin uskotaan yleisesti toimivan, ja arvioimme sitten näiden näkemysten perustana olevien todisteiden vahvuutta.

**Tulos**

Golgin kompleksi: In vitro veritas? Review

**Esimerkki 1.5458**

1 g KHCO 3 8,3 g NH 4 Cl 37,2 mg EDTA-Na 2 Säädä tilavuus 1000 ml:aan nanopuhtaalla H 2 O:lla ja suodata 0,2 µm:n suodattimen läpi Säilytä huoneenlämmössä CD4 + T-soluvasteiden on osoitettu suojaavan monissa hengitystievirusinfektioissa. Hengitysteissä CD4 + T-soluihin kuuluvat hengitysteiden ja parenkyymin solut sekä keuhkoverisuonistoon kiinnittyvät solut. Tässä käsitellään yksityiskohtaisesti menetelmiä, jotka ovat hyödyllisiä CD4 + T-solujen karakterisoinnissa hiiren keuhkojen eri anatomisissa paikoissa.

**Tulos**

HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus CD4 + T-solujen samanaikainen intranasaalinen ja intravaskulaarinen vasta-ainemerkintä hiiren keuhkoissa.

**Esimerkki 1.5459**

Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen (TMEV) aivonsisäinen inokulaatio alttiisiin hiirikantoihin aiheuttaa kroonisen demyelinoivan taudin, jossa keskushermostossa (CNS) esiintyy runsaasti mononukleaarisia soluja sisältäviä infiltraatteja. Nykyiset todisteet tukevat vahvasti myeliinin hajoamisen immuunivälitteistä perustaa, ja ehdotetaan, että TMEV-spesifisillä, MHC-luokan II rajoitetuilla viivästyneen yliherkkyyden (DTH) vasteilla, joissa lymfokiinien aktivoimat makrofagit välittävät sivullisen demyelinaatiota, on efektorina rooli. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin mahdollisuutta, että samanaikaiset tai myöhemmin ilmenevät neuroantigeenispesifiset autoimmuunisolu-T-soluvasteet, kuten kroonisessa uusiutuvassa kokeellisessa allergisessa enkefalomyeliitissä (R-EAE) ilmenevät, voivat vaikuttaa TMEV-infektion jälkeiseen demyelinoivaan prosessiin. T-soluvasteet ehjiä, puhdistettuja tärkeimpiä myeliiniproteiineja (myeliinin 10 perusproteiini (MBP) ja proteohappoproteiini (PLP)) ja muuttuneita myeliinin ainesosia vastaan olivat helposti osoitettavissa SJL//J-hiirillä, joilla oli R-EAE, mutta niitä ei voitu havaita SJL//J-hiirillä, joilla oli TMEV:n aiheuttama demyehnoiva tauti. TMEV-infektoituneilla hiirillä ei myöskään esiintynyt T-soluvasteet MBP:n (91-104) ja PLP:n (139-151) peptidifragmentteja vastaan, joiden on äskettäin osoitettu olevan enkefalogeenisia SJL/J-hiirillä. Lisäksi neuroantigeenispesifisen toleranssin indusoiminen heterogeeniselle keskushermoston antigeenien seokselle antamalla i.v.-injektiona syngeenisiä SJL//J-lenosyyttejä, jotka oli kovalenttisesti yhdistetty hiiren selkäydinhomogenaattiin, johti siihen, että R-EAE:n kliiniset ja histologiset oireet ja niihin liittyvät MBP- ja PLP-spesifiset DTH-vasteet tukahdutettiin merkittävästi. Sitä vastoin neuroantigeenispesifinen toleranssi ei muuttanut TMEV:n aiheuttaman demyelinoivan taudin kliinisten ja histologisten oireiden kehittymistä eikä siihen liittyviä virusspesifisiä DTH- ja humoraalisia immuunivasteet. Nämä havainnot osoittavat, että TMEV:n aiheuttamaa demyelinoivaa tautia voi esiintyä näennäisesti ilman neuroantigeenispesifisiä autoimmuunivasteet. Näiden tulosten suhdetta multippeliskleroosin immunopatologiaan käsitellään.

**Tulos**

Luokan II rajoitetut T-soluvasteet Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen (TMEV) aiheuttamassa demyelinoivassa taudissa III. Neuroantigeenispesifisen immuunitoleranssin puute vaikuttaa demyelinaation kliiniseen kulkuun.

**Esimerkki 1.5460**

Chikungunya-virus (CHIKV) on aiheuttanut laajoja taudinpurkauksia useissa maissa Amerikassa, Aasiassa, Tyynenmeren saarilla ja Euroopassa. Ihmisillä CHIKV-infektiot aiheuttavat invalidisoivan taudin, johon liittyy akuutti kuumeinen sairaus ja pitkäaikainen polyartralgia. Akuutit ja krooniset oireet aiheuttavat merkittävän taloudellisen taakan terveydenhuoltojärjestelmille ja lisäävät köyhyyttä maissa, joissa tautia esiintyy. Tehokas rokote olisi tärkeä askel kohti CHIKV-infektion aiheuttaman tautitaakan vähentämistä. Vaikka CHIKV:tä vastaan ei ole vielä saatavilla lisensoitua rokotetta, on olemassa vahvaa näyttöä viruksen tehokkaasta oireettomasta häviämisestä, joka johtuu viruksen rakenteellisia proteiineja vastaan neutraloivista vasta-aineista. Olemme suunnitelleet viruksen avulla annettuja rokotteita, jotka ilmentävät CHIKV:n rakenneproteiineja, käyttäen replikaatiovajeista kärsivää simpanssin adenovirusalustaa ChAdOx1. CHIKV-antigeenien ilmentäminen johtaa chikungunya-viruksen kaltaisten hiukkasten muodostumiseen. Rokotteemme saavat aikaan suuren määrän chikungunya-spesifisiä T-soluvasta-aineita sekä korkeat CHIKV E2-vasta-aineiden pitoisuudet, joilla on korkea in vitro -neutralisaatiokyky. Tuloksemme osoittavat, että ChAdOx1-rokotealustan kliinistä kehittämistä voidaan jatkaa CHIKV-rokoteknologian alalla.

**Tulos**

Chikungunya-virusta vastaan käytettävien virusvektoreihin perustuvien rokotteiden immunogeenisuuden ja neutralisaatiotehokkuuden arviointi

**Esimerkki 1.5461**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), ensimmäinen kuvattu coronavirus, on ollut jatkuva ongelma siipikarjassa yli 70 vuoden ajan. IBV, joka aiheuttaa kanojen erittäin tarttuvan hengitystiesairauden, muistuttaa patogeneesiltään ja genomin organisoinniltaan hiljattain kuvattua vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän virusta. Aiemmat tutkimukset osoittivat, että efektori- ja muisti- CD8 C T-lymfosyytit ovat kriittisiä kanojen akuutin IBV-infektion ja taudin hallinnassa, mutta tässä tutkimuksessa arvioitiin kanojen IBV-vasta-aineita (IgG) erittäviä soluja (ASC) sekä perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC) että IBV Gray -infektion jälkeen kerätyissä pernoissa ELISPOT-testiä käyttäen. ASC:tä voidaan havaita perifeerisessä veressä ja pernassa 3-7 päivää infektion jälkeen (p.i.), mikä on 3-7 päivää aikaisemmin kuin seerumista havaittu IBV-vastainen IgG. ASC-taajuus oli suurimmillaan 7-10 päivää p.i., ja se väheni yli 90 % pernassa ja 70 % PBMC:ssä 14 päivään p.i. Sen jälkeen ASC-tasot PBMC:ssä laskivat asteittain 0,5 ASC/10 6:een seuraavien 8 viikon aikana. Korkeampi pitoisuus, noin 20 ASC/10 6 solua pernassa, saattaa ainakin osittain selittää vasta-aineiden esiintymisen seerumissa, vaikka luuytimen ASC:tä ei määritetty. PBMC:n ja pernasolujen in vitro -stimulaatio IBV-antigeenillä osoitti, että B-muistisolut voivat aktivoitua erittämään vasta-aineita 3 viikon kuluttua i.p.i. Primaaristen B-solujen ELISPOT-tutkimus voisi olla hyödyllinen infektion varhaisessa havaitsemisessa hengitysteiden koronavirustartunnan jälkeen. q

**Tulos**

Kanojen spesifisiä vasta-aineita erittäviä soluja voidaan havaita kolmeen päivään mennessä ja B-muistisoluja kolmeen viikkoon mennessä lintujen hengitystiekoronaviruksen aiheuttaman infektion jälkeen.

**Esimerkki 1.5462**

Vaikka enterovirus D68 (EV-D68) on hiljattain ilmaantunut, sen kliinistä vaikutusta aikuisväestöön ei ole määritelty yhtä hyvin. EV-D68:n epidemiologian tarkemmaksi määrittelemiseksi 6 800 nenänielun aspiraatista (NPA) vuosilta 2010-2014 otettiin EV-D68:n osoitus RT-PCR:llä ja 5′UTR:n ja osittaisen VP1:n sekvensoinnilla. EV-D68 todettiin 30:ssä (0,44 %) NPA:ssa, jotka olivat peräisin 22 lapselta ja 8 aikuiselta/vanhukselta. Kuudellatoista potilaalla (mukaan lukien viisi iäkästä) (53 %) oli keuhkokuume, ja 13:lla (43 %) potilaalla oli komplisoitunut pienten hengitysteiden sairauden pahenemisvaihe. VP1-, 2C- ja 3D-alueiden fylogeneettinen analyysi osoitti, että EV-D68:lla oli neljä erillistä linjaa, A1-, A2-, B1- ja B3-klaadi, ja aikuiset/vanhukset saivat tartunnan yksinomaan A2-klaadista. Mahdollisesti uusi B3-klaasi ilmaantui vuonna 2014, ja Yhdysvalloissa hiljattain ilmaantuneisiin B1-kantoihin läheisesti liittyviä kantoja havaittiin myös Hongkongissa jo vuonna 2011. Neljällä linjalla oli erilaiset aa-sekvenssimallit BC- ja DE-silmukoissa. VP1:n BC- ja DE-pintasilmukoissa olevat aminohappojäännökset 97 ja 140 olivat mahdollisen positiivisen valinnan kohteena. EV-D68-infektiot ovat Hongkongissa yleensä suurimmillaan keväällä/kesällä, mutta vuonna 2011 huippu oli myöhäisempi syksyllä/talvella. Tämä raportti viittaa siihen, että EV-D68 voi aiheuttaa vakavan hengitystiesairauden aikuisille/vanhuksille, joilla on samanaikaisia sairauksia.

**Tulos**

Enterovirus D68 -infektiot, jotka liittyvät vakavaan hengitystiesairauteen iäkkäillä potilailla ja uuden kloonin ilmaantuminen Hongkongissa.

**Esimerkki 1.5463**

AVAINSANAT Matkustusterveys Matkustaminen ulkomailla Matkaa edeltävä arviointi Matkan jälkeinen arviointi Perusterveydenhuollon tarjoajat hoitavat suurimman osan matkasairaanhoidosta. Matkaa edeltävän käynnin tarkoituksena on riskien arviointi ja vähentäminen. Kannusta matkustajia rekisteröitymään Smart Traveler Enrollment Program -ohjelmaan matkustusneuvoja varten. Centers for Disease Control and Preventionin matkailusivusto tarjoaa kohdekohtaisia, hoitopaikkakohtaisia resursseja lääkäreille ja matkustajille. Ystävien ja sukulaisten luona vierailevat matkustajat ovat korkean riskin ryhmä. Yleisimmät oireyhtymät palaavilla matkailijoilla ovat ruoansulatuskanavan oireyhtymät, kuumeiset oireyhtymät ja iho-oireyhtymät. Prim Care Clin Office Pract 45 (2018) 541-554.

**Tulos**

Terveysohjeet ulkomaanmatkoja varten

**Esimerkki 1.5464**

Tavoite Tarkoituksena on tutkia osteonekroosin (ON) esiintyvyyden viimeaikaisia kehityssuuntia Tanskassa ja tutkia eri yleisten liitännäissairauksien yhteyttä ON:n esiintyvyyteen väestöpohjaisessa tutkimuksessa. Menetelmät Käytimme tanskalaisia lääketieteellisiä tietokantoja ja otimme mukaan kaikki potilaat, joilla oli ensimmäisen kerran sairaalassa diagnosoitu ON vuosina 1995-2012. Jokaista ON-tapausta vastattiin 10 satunnaisesti valittuun väestökontrolliin, jotka olivat peräisin väestöstä. Kaikilta osallistujilta saatiin täydellinen sairaalahistoria Charlsonin komorbiditeetti-indeksiin sisältyvistä liitännäissairauksista 5 vuotta ennen sisäänottopäivää. Tulokset Mukaan otettiin 4107 ON-tapausta ja 41 063 kontrollia. ON:n ilmaantuvuus kasvoi 3,9:stä vuonna 1995 5,5:een vuonna 2012 100 000 asukasta kohti. Kiinteä syöpä oli yleisin liitännäissairaus, johon liittyi ON:n oikaistu OR (aOR) 2,0 (95 % CI 1,7-2,2). Edenneen metastaattisen syövän, leukemian ja lymfooman osalta ON:n aOR oli 3,4 (95 % CI 2,5-4,5), 4,3 (95 % CI 2,7-7,0) ja 5,8 (95 % CI 4,3-7,8). Muista kroonisista sairauksista aOR-arvot olivat 3,5 (95 % CI 3,0-4,1) sidekudossairauksien osalta ja 2,3 (95 % CI 2,0-2,7) kroonisten keuhkosairauksien osalta. aOR-arvot olivat myös kohonneet: 2,8 (95 % CI 1,9-4,1) lievien ja keskivaikeiden tai vaikeiden maksasairauksien osalta ja 4,5 (95 % CI 2,5-8,2) munuaistautien osalta. Johtopäätökset Tämä laaja väestöpohjainen tutkimus antaa näyttöä ON:n lisääntyvästä esiintyvyydestä väestössä ja osoittaa useiden yleisten liitännäissairauksien ja ON:n riskin välisen yhteyden.

**Tulos**

Yleisten liitännäissairauksien yhteys osteonekroosiin: valtakunnallinen väestöpohjainen tapaus- ja kontrollitutkimus Tanskassa.

**Esimerkki 1.5465**

Viimeaikainen 2019-nCoV-taudinpurkaus Wuhanissa herätti vakavia kansanterveydellisiä huolenaiheita. Helmikuun 15. päivään 2020 mennessä Wuhanissa vahvistettujen tartuntatapausten kokonaismäärä on noussut 37 914:ään ja kuolemantapausten määrä on noussut 1123:een, mikä vastaa 56,9 prosenttia kaikista vahvistetuista tapauksista ja 73,7 prosenttia kaikista kuolemantapauksista Kiinassa. Ihmiset odottavat innokkaasti, milloin epidemia saadaan täysin hallintaan ja milloin ihmisten työ ja elämä palautuvat oikeille raiteille. Tässä tutkimuksessa analysoimme 2019-nCoV-epidemian dynamiikkaa ja suuntausta Wuhanissa käyttämällä tietoja Wuhanin kaupungin sulkemisen jälkeen 12. helmikuuta 2020 asti SEIR-mallinnusmenetelmän perusteella. Optimaaliset parametrit arvioitiin seuraavasti: R 0 =1,44 (interkvartiilialue: 1,40-1,47)，TI=14 (interkvartiilialue: 14-14) ja TE=3,0 (interkvartiilialue: 2,8-3.

**Tulos**

Milloin taistelu uutta koronavirusta vastaan päättyy Wuhanissa: SEIR-mallinnusanalyysi.

**Esimerkki 1.5466**

Lyhyitä häiritseviä RNA-sekvenssejä (siRNA) hyödyntävän RNA-interferenssiteknologian (RNAi) kehittämisessä on keskitytty luomaan menetelmiä siRNA:iden toimittamiseksi soluihin ja siRNA:iden stabiilisuuden lisäämiseksi in vitro ja in vivo. Tässä kuvaamme uudenlaisen lähestymistavan siRNA:n toimittamiseksi soluihin käyttämällä siRNA:ta, joka on kapseloitu liposomeihin, joiden ulkopinnalle on lisäksi kiinnitetty arginiini-oktameeri (R8) -molekyylejä (R8-liposomit). R8-liposomien sisältämä ihmisen kaksoisminuuttigeeni 2:n (HDM2) siRNA osoitti huomattavaa vakautta veriseerumin hajoamista vastaan (siRNA:lla ladatut R8-liposomit pysyivät ehjinä jopa 24 tunnin inkubaation jälkeen) ja korkeampaa transfektiotehokkuutta kaikkiin kolmeen testattuun keuhkokasvainsolulinjaan. siRNA:n toimitus onnistuu plasman proteiinien läsnäollessa, ja R8-liposomien epäspesifinen toksisuus on vähäistä. R8-liposomien kapseloiman siRNA:n vaikutusmekanismi liittyy kohde-mRNA:n RNA-välitteiseen hajoamiseen. R8-liposomeissa oleva siRNA esti tehokkaasti kohdegeenin ja vähensi merkittävästi syöpäsolujen lisääntymistä. Lähestymistapa tarjoaa mahdollisuuksia siRNA:n toimittamiseen erilaisiin in vitro- ja in vivo -sovelluksiin.

**Tulos**

polyarginiinilla muunnetut siRNA:ta sisältävät liposomit vaimentavat tehokkaasti kohdegeenin.

**Esimerkki 1.5467**

Taustaa: Verihiutaleista ja leukosyyteistä peräisin olevat pro-koagulanttiset kalvomikrovesikkelit (MV) vapautuvat verenkiertoon reseptorivälitteisen aktivaation, solu-solu-vuorovaikutuksen ja apoptoosin jälkeen. Verihiutaleet ovat tolllike-reseptorin 4 (TLR4) aktivaation merkkiaineita. Kokeissa arvioitiin verihiutaleiden ja leukosyyttien suorien vuorovaikutusten aikajaksoa ja mekanismia TLR4:n akuutin aktivoinnin jälkeen bakteerien lipopolysakkaridilla (LPS). Menetelmä/päälöydökset: Verta, joka saatiin iän suhteen vastaavista uros- ja naarasvillityyppisistä (WT) ja TLR4-geenin poistaneista (dTLR4) hiiristä, inkuboitiin ultrapuhtaalla E. coli LPS:llä (500 ng/ml) enintään tunnin ajan. Leukosyyttiantigeenipositiiviset verihiutaleet, verihiutaleantigeenipositiiviset leukosyytit ja soluista peräisin oleva MV kvantifioitiin määrätyin aikavälein virtaussytometrialla. Verihiutaleista tai leukosyyteistä peräisin olevan MV:n määrä ei kasvanut tunnin kuluessa veren in vitro -altistamisesta LPS:lle. LPS-stimulaation yhteydessä sekä verihiutale- että leukosyytti-spesifisten antigeenien suhteen positiivisesti värjäytyneiden verihiutaleiden määrä kuitenkin lisääntyi WT-hiiristä mutta ei dTLR4-hiiristä saadussa veressä. Tämä vaikutus estettiin estämällä My88:n ja TRIF:n välittämä TLR4-signalointi. Seitsemän päivää sen jälkeen, kun WT-hiirille oli annettu yksi laskimonsisäinen LPS-injektio (500 ng/hiiri tai 20 ng/gm ruumiinpainoa), yksikään verihiutale ei värjäytynyt leukosyyttiantigeenille. Granulosyytit, monosyytit ja apoptoottiset elimet värjäytyivät kuitenkin positiivisesti verihiutaleiden antigeeneille. Päätelmät/merkitys: Tunnin kuluessa LPS-altistuksesta leukosyytit vaihtavat pinta-antigeenejä verihiutaleiden kanssa TLR4-aktivaation kautta. In vivo verihiutaleiden antigeenin ilmentyminen leukosyyteissä säilyy yhden LPS-altistuksen jälkeen verihiutalepoolin kääntymisen jälkeen. Leukosyyttiantigeenin akuutti ilmentyminen verihiutaleissa tunnin kuluessa LPS-altistuksesta ja verihiutaleiden antigeenin jatkuva ilmentyminen leukosyyteissä yksittäisen akuutin LPS-altistuksen jälkeen in vivo selittää osittain verihiutaleiden ja leukosyyttien yhteydet vastauksena bakteeri-infektioon ja veren tromboottisen taipumuksen muutoksiin.

**Tulos**

Leukosyyttien ja verihiutaleista peräisin olevien mikrovesikkelien vuorovaikutukset Toll-Like-reseptorin 4 in vitro- ja in vivo -aktivoitumisen jälkeen lipopolysakkaridilla.

**Esimerkki 1.5468**

Taustaa: Influenssa A(H1N1)pdm09 -virustartunta norjalaisissa sioissa oli suurelta osin subkliininen. Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia, jonka mukaan tartunnalla on vähäinen vaikutus sikojen kasvusuorituskykyyn rehun muuntokyvyn, päivittäisen rehunsaannin, päivittäisen kasvun, iän 100 kg:n ruumiinpainon saavuttamisen ja kokonaisrehunsaannin osalta. Otos, johon kuului 1955 sikaa 43 jalostuskarjasta, luokiteltiin viiteen tartuntatilaryhmään: seronegatiiviset siat (n = 887), seropositiiviset siat (n = 874), viruspositiiviset siat 33-60 kg:n ruumiinpainossa (n = 123), viruspositiiviset siat 61-80 kg:n ruumiinpainossa (n = 34) ja viruspositiiviset siat 81-100 kg:n ruumiinpainossa (n = 37). Jokaisen sian rehun syönti ja ruumiinpaino kirjattiin päivittäin 33 kg:sta 100 kg:aan. Virustartunnan marginaaliset vaikutukset lopputuloksiin arvioitiin monitasoisella lineaarisella regressiolla, jossa otettiin huomioon tunnetut kiinteät vaikutukset (rotu, syntymäaika, keskimääräinen päivittäinen rehunkulutus ja kasvuvaihe) ja satunnaisvaikutukset (sikojen ja karjan klusterivaikutukset). Tulokset: Seropositiivisten ja viruspositiivisten sikojen kasvusuorituskyky heikkeni (P-arvo<0,05) seronegatiivisiin sikoihin verrattuna, vaikka rehunkulutus ei vähentynyt. Alentunut rehun muuntokyky johti alhaisempaan keskimääräiseen päiväkasvuun, ylimääräiseen rehuntarpeeseen ja pidempään aikaan, joka tarvittiin 100 kilogramman ruumiinpainon saavuttamiseen. Vaikutukset olivat selvempiä (P-arvo<0,03) nuorempana tartunnan saaneilla sioilla ja kestivät pidempään. Huolimatta havaitusta lisääntyneestä rehunkäytöstä niiden kasvuvauhti oli alhaisempi, ja niillä kesti kauemmin saavuttaa 100 kilogramman paino kuin seronegatiivisilla sioilla. Päätelmät: Tutkimuksemme hylkäsi nollahypoteesin, jonka mukaan virustartunnalla oli vähäisiä haitallisia vaikutuksia norjalaisten sikojen kasvukykyyn.

**Tulos**

Influenssa A(H1N1)pdm09 -virusinfektion haitalliset vaikutukset norjalaisten sikojen kasvukykyyn - pitkittäistutkimus karjujen testausasemalla.

**Esimerkki 1.5469**

Havaitsimme, että ihmisen CD154-vasta-aine 5c8 reagoi ristiin koiran lymfosyyttien kanssa ja esti alloimmuunivasteet in vitro. Farmakokineettisten tutkimusten perusteella 6 koiraa sai yhden laskimonsisäisen injektion 5 mg/kg anti-CD154-vasta-ainetta (päivänä ؊5), minkä jälkeen 1 päivää myöhemmin annettiin luovuttajan PBMC:tä. Päivänä 0 koirat saivat 1 Gy TBI:n ja niille tehtiin DLA-identtiset luuydinsiirrot. Siirteen jälkeinen immunosuppressio koostui MMF:stä ja CSP:stä. Kaikki kuusi koiraa osoittivat alkuvaiheen siirtoa; kolme koiraa säilytti siirteen > 26 viikkoa, kun taas kolme koiraa hylkäsi siirteensä 9, 22 ja 24 viikon kuluttua ja jäi eloon autologisella elvytyksellä. Siirteen eloonjääminen parani merkittävästi verrattuna 11:een historialliseen kontrolliryhmään, joille oli annettu 1 gy TBI:tä ja jotka saivat HCT:n jälkeen joko MMF:ää tai rapamysiiniä ja CSP:tä, ja jotka kaikki hylkäsivät siirteensä 3-12 viikon välillä (P ؍ .03). Sitä edeltävä luovuttajan PBMC-infuusio ja CD154-blokkaus paransivat DLA-identtisten luuydinsiirtojen eloonjäämistä 1-Gy TBI:n jälkeen.

**Tulos**

CD154-blokkaus ja luovuttajakohtaiset verensiirrot DLA-identtisen luuydinsiirron yhteydessä koirille, jotka on altistettu 1-Gy:n täydelliselle kehon säteilytykselle.

**Esimerkki 1.5470**

Glysyrritsiiniä (GL) on käytetty Japanissa kroonista virushepatiittia sairastavien potilaiden hoidossa tulehduskipulääkkeenä seerumin alaniiniaminotransferaasitasojen alentamiseksi. GL:llä tiedetään olevan myös erilaisia biologisia vaikutuksia, mukaan lukien viruslääkkeiden antiviraaliset vaikutukset, mutta GL:n C-hepatiittiviruksen (HCV) vastainen vaikutus on vielä selvittämättä. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että HCV-infektoituneiden Huh7-solujen GL-käsittely aiheutti infektiivisen HCV:n tuotannon vähenemisen soluviljelmillä tuotetun HCV:n (HCVcc) avulla. GL:n HCV:n elinkaaren kohdevaiheen määrittämiseksi käytimme HCV-pseudopartikkeleita (HCVpp), replikonia ja HCVcc-järjestelmiä. Merkittäviä tukahdutuksia viruksen sisäänpääsy- ja replikaatiovaiheissa ei havaittu. Mielenkiintoista oli, että solunulkoinen infektiivisyys väheni ja solunsisäinen infektiivisyys lisääntyi. GL-käsiteltyjen solujen immunofluoresenssi- ja elektronimikroskooppisessa analyysissä HCV:n ydinantigeenit ja elektronitiheät hiukkaset olivat kerääntyneet endoplasmiseen retikulumiin, joka oli kiinnittynyt lipidipisaroihin (LD), joiden ajatellaan toimivan alustoina HCV:n kokoamiselle. Lisäksi HCV:n ydinantigeenin määrä LD-fraktiossa kasvoi. Yhdessä nämä tulokset viittaavat siihen, että GL estää tarttuvien HCV-partikkelien vapautumisen. GL:llä tiedetään olevan estävä vaikutus fosfolipaasi A2:een (PLA2). Havaitsimme, että ryhmän 1B PLA2:n (PLA2G1B) estäjä vähensi myös HCV:n vapautumista, mikä viittaa siihen, että viruksen vapautumisen estäminen GL-hoidolla voi johtua sen PLA2G1B:tä estävästä vaikutuksesta. Lopuksi osoitimme, että GL:n yhdistelmähoito lisäsi IFN:n aiheuttamaa viruksen vähenemistä HCVcc-järjestelmässä. GL on tunnistettu uudeksi HCV:n vastaiseksi aineeksi, joka kohdistuu tarttuvien virushiukkasten vapautumiseen.

**Tulos**

Glycyrrhizinin antiviraalinen aktiivisuus C-hepatiittivirusta vastaan In Vitro -menetelmällä

**Esimerkki 1.5471**

Monissa sairaaloissa eristyshuoneita käytetään erittäin tartuntavaarallisten potilaiden eristämiseen, ja ilman ja bakteerien leviäminen eristyshuoneessa liittyy läheisesti huoneilman jakeluun. Tässä artikkelissa käytetään CFD-menetelmää (Computational Fluid Dynamics) tutkimaan liikkuvan henkilön ja liukuoven avaamisen ja sulkemisen vaikutuksia huoneilman jakautumiseen, mukaan lukien nopeus-, paine- ja epäpuhtauskentät. Kävelevän henkilön ja liukuoven liikettä simuloidaan dynaamisilla verkoilla. Numeeristen tulosten perusteella tässä tutkimuksessa käsitellään näiden liikkuvien kohteiden vaikutusta huoneilman jakautumiseen. r

**Tulos**

Dynaaminen ilmavirran simulointi eristyshuoneessa

**Esimerkki 1.5472**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektion (SARS-CoV) aikana replikaatio/transkriptiokompleksien (RTC) aktiivisuus saavuttaa nopeasti huippunsa 6 tuntia infektion jälkeen (h.p.i) ja vähenee sitten merkittävästi infektion jälkeisessä myöhäisessä vaiheessa. Tämä RNA-synteesin "down-up-down" -säätely erottaa toisistaan viruksen eri vaiheet: primaarisen translaation, genomin replikaation ja lopulta viron kokoamisen. Mitä tulee nsp8:aan RNA-synteesin primaasina, vahvistimme, että primaasin (nsp8) proteolyysituote sisältää globulaarisen domeenin (nsp8C), ja yksilöimme resektioinnin paikan, joka on huomattavan konservoitunut kaikissa kolmessa coronavirusryhmässä. Tämän jälkeen kiteytimme SARS-CoV:n nsp8C:n ja nsp7:n kompleksin, ja tämän domeenin kolmiulotteinen rakenne paljasti sen kyvyn sulautua heksadekameeriseen superkompleksiin. Tämä spesifinen proteolyysi voi viitata yhteen mahdolliseen mekanismiin, jonka avulla koronavirukset voivat siirtyä virusinfektiosta genomin replikaatio- ja viruskokoonpanovaiheisiin. AVAINSANAT nsp8, SARS-CoV, RNA-primaasi, viruksen elinkaari \* Nämä kirjoittajat osallistuivat työhön yhtä paljon 198

**Tulos**

Uusi nsp8-isomuoto viittaa viruksen RNA-synteesin viritysmekanismiin.

**Esimerkki 1.5473**

Taustaa: Mycoplasma pneumoniae -bakteerin aiheuttaman aikuisten ja nuorten keuhkokuumeen (CAP) diagnosointia vaikeuttaa nopeiden ja standardoitujen testien puute. Menetelmät: CAP-potilaat 12 opetussairaalasta rekrytoitiin prospektiivisesti ja peräkkäin. Potilaista kerättiin perus- ja kliiniset tiedot, kurkunäytteet ja pariseerumit. Mycoplasma pneumoniae havaittiin IgG- ja IgM-vasta-ainetesteillä, fluoresenssikvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla (FQ-PCR) ja viljelyllä. Kolmen menetelmän diagnostisia arvoja, kuten herkkyyttä, spesifisyyttä, positiivista ja negatiivista ennustearvoa sekä positiivisen todennäköisyyden suhdetta (PLR), verrattiin keskenään. Diagnostiseksi "kultaiseksi standardiksi" asetettiin IgG-vasta-ainetitterien nelinkertainen tai suurempi nousu pariseerumeissa. Tulokset: Mukaan otettiin sata kaksikymmentäviisi CAP-potilasta (52,8 % miehiä, keski-ikä 47 vuotta, vaihteluväli 14-85). Kahdellakymmenelläseitsemällä (21,6 %) potilaalla todettiin akuutti Mycoplasma pneumoniae -infektio "kultaisen standardin" mukaisesti. Kaikkien kolmen menetelmän spesifisyysarvot olivat noin 90 %. Herkkyys, positiivinen ennustearvo ja PLR-arvo olivat nousevia, ja ne olivat alhaisimmat IgM-testauksessa (7,4 %, 28,6 % ja 1,45), keskitasoa FQ-PCR:ssä (40,7 %, 50 % ja 3,63) ja korkeimmat viljelyssä (55,6 %, 75 % ja 10,9). Päätelmät: Määritellyssä potilasryhmässä kurkunäytteiden MP-viljelyn positiivisen osuuden ja akuutin M. pneumoniae -infektion välillä oli hyvä yhteys (PLR 10,9). Koska kaikkien arvioitujen menetelmien herkkyys on alhainen, looginen lähestymistapa olisi yhdistää PCR, viljely ja serologiset testit akuuttien Mycoplasma pneumoniae -infektioiden optimaaliseen diagnosointiin aikuisilla ja nuorilla.

**Tulos**

IgM-vasta-ainetestauksen, FQ-PCR:n ja viljelytutkimusten tarkkuus Mycoplasma pneumoniae -infektion akuutin infektion laboratoriodiagnostiikassa aikuisilla ja nuorilla, joilla on yhteisperäinen keuhkokuume, Pekingin aikuisten yhteisperäistä keuhkokuumetta käsittelevän verkoston (BNACAP) osalta.

**Esimerkki 1.5474**

TAUSTAA Ennenaikaiset sydämenlyönnit ovat yleinen löydös rakenteellisista sydänsairauksista kärsivillä potilailla, mutta niitä voi esiintyä myös terveillä henkilöillä. Katetriablaatio on sopiva hoitomenetelmä. Alkuperän tarkka paikallistaminen voi kuitenkin olla haastavaa, erityisesti silloin, kun PB-taakka on pieni toimenpiteen aikana. TAVOITE Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää automatisoitu kartoitusalgoritmi sen hypoteesin perusteella, että matemaattinen optimointi nopeuttaisi merkittävästi varhaisimman aktivaation lokalisointia. MENETELMÄT Algoritmi perustuu iteratiivisiin regressioanalyyseihin. Kun paikallisia aktivaatioaikoja (LAT) hankitaan vastaavan sydänkammion kolmiulotteisen anatomisen kartan sisällä, tämä algoritmi pystyy tunnistamaan sen tarkan paikan, jossa seuraava LAT-mittaus lisää mahdollisimman paljon tietoa ennustetusta alkamispaikasta. Lisäksi algoritmi pystyy hankittujen LAT-mittausten perusteella ennustamaan varhaisimman aktivaation suurella tarkkuudella. Systemaattinen takautuva analyysi kartoitussuorituskyvystä, jossa verrattiin operaattorin suorittamaa kartoitusta algoritmin simuloituihin hakuprosesseihin 17:ssä elektroanatomisessa kartassa, joissa esiintyi fokaalisesti leviäviä rytmihäiriöitä, osoitti, että tarvittavien LAT-mittausten määrä väheni erittäin merkitsevästi 55:stä 6 8,8:sta 10:een 6 0,51:een (n 5 17; P , ,0001). PÄÄTELMÄ Matemaattisen optimoinnin perusteella kehitimme algoritmin, joka pystyy vähentämään varhaisimman aktivaatiokohdan paikantamiseen tarvittavien LAT-mittausten määrää. Tämä algoritmi saattaa nopeuttaa merkittävästi kartoitusmenettelyä ohjaamalla operaattoria optimaaliseen paikkaan seuraavaa LAT-mittausta varten. Lisäksi algoritmi pystyisi ennustamaan alkamispaikan suurella tarkkuudella kartoitusmenettelyn alkuvaiheessa.

**Tulos**

Uusi algoritmi nopeutettua elektroanatomaattista kartoitusta varten ja fokaalisten sydämen rytmihäiriöiden varhaisimman aktivoitumisen ennustaminen matemaattisen optimoinnin avulla.

**Esimerkki 1.5475**

RIG-I:n kaltainen reseptorireitti stimuloituu RNA-virusinfektion aikana sytosolisen RIG-I:n ja viruksen RNA-rakenteiden, jotka sisältävät lyhyttä hiusneulan dsRNA:ta ja 59 trifosfaatin (59ppp) terminaalirakennetta, vuorovaikutuksesta. Tässä tutkimuksessa RIG-I:n RNA-agonisti syntetisoitiin in vitro ja sen osoitettiin stimuloivan RIG-I:stä riippuvaisia viruksenvastaisia vasteita pikomolaarisilla pitoisuuksilla. Ihmisen keuhkoepiteelisoluissa A549-soluissa 59pppRNA stimuloi spesifisesti useita synnynnäisen antiviraalisen vasteen parametreja, mukaan lukien IRF3:n, IRF7:n ja STAT1:n aktivoituminen sekä tulehdusta ja interferonia stimuloivien geenien induktio, jotka ovat täysin toimivan antiviraalisen vasteen tunnusmerkkejä. Geeniekspression laajuuden ja keston arviointi transkriptioprofiilien avulla osoitti, että kyseessä on vankka, kestävä ja monipuolinen viruslääkkeellinen ja tulehdusreaktio, jolle on ominaista patogeenin tunnistamisen ja interferonisignaalin (IFN) tehostuminen. Bioinformatiikan analyysi tunnisti lisäksi transkriptiosignatuurin, jonka 59pppRNA indusoi ainutlaatuisesti, mutta ei IFNa-2b, ja joka sisälsi IRF7- ja NF-kB-kohdegeenien yhdistelmän, joka kykenee mobilisoimaan useita synnynnäisen ja adaptiivisen immuunivasteen haaroja. Ensisijaisten PBMC-solujen tai A549-keuhkoepiteelisolujen käsittely 59pppRNA:lla antoi merkittävän suojan erilaisia RNA- ja DNA-viruksia vastaan. C57Bl/6-hiirillä 59pppRNA:n laskimonsisäinen anto suojasi eläimiä tappavalta H1N1-influenssatartunnalta, vähensi virustitteriä hiiren keuhkoissa ja suojasi eläimiä viruksen aiheuttamalta keuhkokuumeelta. RIG-I-spesifinen transkriptiovaste tarjosi osittaisen suojan influenssahaasteelta jopa ilman tyypin I interferonisignaalia. Tämä systeemilähestymistapa tarjoaa transkriptionaalisen, biokemiallisen ja in vivo -analyysin 59pppRNA:n antiviraalisesta tehosta ja korostaa terapeuttista potentiaalia, joka liittyy RIG-I-agonistien käyttöön laajakirjoisina antiviraalisina aineina.

**Tulos**

RIG-I-agonistin systeemianalyysi, joka saa aikaan laajan spektrin viruksen infektiivisyyden eston.

**Esimerkki 1.5476**

Luonnehtimaan pandemian H1N1 2009 puhkeamista terveydenhuoltohenkilöstön keskuudessa teimme poikkileikkaustutkimuksen terveydenhuoltohenkilöstöstä, joka oli työskennellyt neljässä yleissairaalassa puhkeamisen aikana. Yli neljäsosalla (27,6 %) vastanneista terveydenhuoltohenkilöstöstä oli ollut influenssan kaltainen sairaus (ILI) taudinpurkauksen aikana. Pandemia H1N1 2009 -tartuntojen arvioitu tartuntaprosentti oli 9,1 prosenttia tutkimuksessa mukana olleista terveydenhuollon henkilöstöstä. Riippumattomia ILI:n riskitekijöitä olivat naissukupuoli, alle 40 vuoden ikä, influenssakomplikaatioihin liittyvien kroonisten sairauksien esiintyminen, ILI:tä tai pandemiasta H1N1 2009 sairastavien perheenjäsenten olemassaolo sekä työskentely influenssan avohoito-, sairaalahoito-, muussa kuin influenssan avohoito- tai päivystysosastoilla. Pandemia H1N1 2009:n puhkeamisen aikana terveydenhuollon henkilöstöllä oli usein ILI tai influenssatartunta. Influenssainfektion kehittyminen terveydenhuollon henkilöstölle oli yhteydessä joihinkin heidän perusominaisuuksiinsa, ammatillisiin riskitekijöihin ja muihin kuin ammatillisiin riskitekijöihin taudinpurkauksen aikana.

**Tulos**

Pandemia H1N1 2009 -tartuntojen riskitekijät terveydenhuoltohenkilöstössä neljässä yleissairaalassa.

**Esimerkki 1.5477**

Biotekniset innovaatiot ovat saamassa yhä enemmän tunnustusta tärkeänä välineenä maailmanlaajuisen terveyden parantamisessa. Haasteena on kuitenkin määritellä teknologiansiirron rooli kehitysmaissa vallitsevien sairauksien hoitomuotojen kehittämisessä. Viime vuosikymmenen aikana kehittyneiden maiden ja kehitysmaiden välille on syntynyt suuria eroja kohtuuhintaisten lääkkeiden saatavuudessa, koska lääketeollisuus on keskittynyt eniten voittoa tuottaville terveysaloille. Tässä käsitellään useita mekanismeja, jotka tarjoavat osittaisia ratkaisuja tähän haasteeseen. Yhdysvaltain kansallisten terveysinstituuttien teknologiansiirtotoimisto (Office of Technology Transfer of the US National Institutes of Health) on lisännyt laiminlyötyjä sairauksia koskevien teknologialisenssien myöntämistä kehitysalueiden kumppaneille. Kumppanuuksien luominen teknologiansiirron avulla ja kotimaisten laitosten auttaminen T&K-valmiuksien kehittämisessä voivat vaikuttaa myönteisesti teollis- ja tekijänoikeuksien suojaa koskeviin politiikkoihin ja lisätä monikansallisten yritysten investointeja vähemmän kehittyneisiin maihin. Tämä johtaa todennäköisesti siihen, että apua tarvitseville kehitetään helpommin saatavilla olevia hoitomuotoja. Julkaisija: Elsevier Inc.

**Tulos**

Haasteet ja mahdollisuudet biotekniikan ja teknologian siirron tehostamiseksi kehitysmaissa

**Esimerkki 1.5478**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) kuuluu Coronaviridae-heimon Alphacoronavirus-sukuun. PEDV tunnistettiin uudeksi taudinaiheuttajaksi Yhdysvaltojen sikapopulaatioissa vuonna 2013. Sen jälkeen virus on havaittu ainakin 31 osavaltiossa Yhdysvalloissa, ja se on aiheuttanut merkittäviä taloudellisia menetyksiä sikataloudelle. PEDV:n aktiivinen seuranta ja karakterisointi ovat olennaisen tärkeitä viruksen seurannan kannalta. Kattavien tietojen saaminen PEDV:n genomista voi parantaa ymmärrystämme PEDV-virusten evoluutiosta ja uusien kantojen syntymisestä sekä parantaa rokotteiden suunnittelua. Tässä luvussa kuvataan sekä kohdennettua monistusmenetelmää että satunnaista monistusmenetelmää PEDV:n koko genomin monistamiseksi sekvensointia varten MiSeq-alustalla. Kaiken kaikkiaan tämä protokolla tarjoaa hyödyllisen kaksitahoisen lähestymistavan PEDV:n koko genomin täydelliseen sekvensointiin riippuen viruksen määrästä kliinisissä näytteissä.

**Tulos**

Luku 18 Sian epidemiallisen ripuliviruksen koko genomin sekvensointi Illumina MiSeq -alustalla

**Esimerkki 1.5479**

Defensiinit ovat synnynnäisen immuunijärjestelmän efektorikomponentti, jolla on laaja antimikrobinen aktiivisuus. Ihmiset ilmentävät kahta defensiinityyppiä, -ja -defensiinejä, joilla on viruksenvastaista aktiivisuutta sekä kuorellisia että kuorettomia viruksia vastaan. Defensiinille herkkien viruslajien moninaisuus kuvastaa moninaisia viruksenvastaisia mekanismeja. Näihin kuuluvat viruksen kuoriin, glykoproteiineihin ja kapsidiin kohdistuvat suorat defensiinit sekä viruksen fuusion estäminen ja sisäänpääsyn jälkeinen neutralisaatio. Myös isäntäsolujen pintareseptorien sitoutuminen ja muokkaaminen sekä solunsisäisen signaloinnin häiritseminen defensiinien avulla voivat estää viruksen replikaatiota. Lisäksi defensiinit voivat toimia kemokiineinä, jotka lisäävät ja muuttavat adaptiivisia immuunivasteet, mikä paljastaa epäsuoran viruksenvastaisen mekanismin. Defensiinien antiviraalisiin vaikutuksiin liittyy kuitenkin edelleen monia kysymyksiä. Vaikka -defensiineistä tiedetään merkittäviä mekanistisia tietoja, molekulaariset yksityiskohdat defensiinien estämisestä puuttuvat useimmiten. Tärkeää on, että defensiinien antiviraalisen aktiivisuuden roolia in vivo ei ole käsitelty, koska täydellistä defensiinien knockout-mallia ei ole. Kaiken kaikkiaan defensiinien antiviraalinen aktiivisuus on vakiintunut, samoin kuin erilaiset mekanismit, joilla defensiinit saavat aikaan tämän eston; lisätutkimuksia tarvitaan kuitenkin, jotta defensiinien rooli viruspatogeneesissä voidaan täysin ymmärtää. simplex-virus 1 (HSV-1) oli yksi ratkaisevista kriteereistä ihmisen neutrofiileistä peräisin olevien ihmisneutrofiilien -defensiinien HNP1 (Human Neutrophil Peptide 1, HNP1), HNP2 ja HNP3 tunnistamisessa ja puhdistamisessa 3 . Tässä katsauksessa tehdään yhteenveto -ja -defensiinien tunnetuista vaikutuksista viruksia vastaan, ja lisätietoa varten lukijaa pyydetään tutustumaan aiheeseen liittyviin uusiin katsauksiin 4; 5; 6; 7 . Keskitymme ensisijaisesti ihmisen defensiineihin, ja olemme järjestäneet keskustelumme mekanismeittain ( kuva 1 ) korostaaksemme yhteisiä piirteitä defensiinien antiviraalisessa toiminnassa erilaisia virusperheitä vastaan. Defensiinien rakenteesta, evoluutiosta ja kudosjakaumasta on esitetty yhteenveto useissa viimeaikaisissa katsauksissa 4; 8; 9; 10; 11; 12; 13 . Lyhyesti sanottuna defensiinit ovat pieniä (~29-42 aminohappoa) kationisia, amfipaattisia peptidejä, joilla on pääasiassa 3 disulfidisidoksen vakauttama levyrakenne. Ne voidaan jakaa rakenteen ja disulfidisidosten järjestäytymisen perusteella karkeasti kolmeen ryhmään: -, - ja -defensiineihin. Koska ihmisillä ei ole -defensiinejä, niitä ei käsitellä yksityiskohtaisesti; niiden antiviraalisia ominaisuuksia on kuitenkin hiljattain tarkasteltu 8; 14 . Ihmiset ilmentävät kuutta -defensiiniä ja jopa 31 -defensiiniä 15 . -defensiinit voidaan jakaa edelleen myelooisiin (HNP1-4) ja suolistoperäisiin [human defensin (HD) 5 ja 6] peptideihin sekä ilmentymismallien että geneettisen organisaation perusteella 11 . Kaikkien defensiinien on osoitettu multimerisoituvan ainakin dimeereiksi joko liuoksessa tai kiderakenteissa 16; 17; 18; 19 . HNP1-4:ää ilmentävät pääasiassa neutrofiilit, mutta niitä voi esiintyä tai niitä voivat ilmentää myös monosyytit/makrofagit, luonnolliset tappajasolut (NK-solut), jotkin T-solut, B-solut ja epäkypsät dendriittisolut (DC-solut) 11; 13 . HD5:tä ja HD6:ta ilmentävät ohutsuolen erikoistuneet Panethin epiteelisolut 20; 21 . HD5:tä ilmentävät myös miesten ja naisten virtsateiden epiteelisolut 22; 23; 24; 25 . Ihmisen -defensiinejä (HBD) ilmentävät laajemmin ihon epiteelisolut ja ympäristön kanssa kosketuksissa olevat limakalvopinnat 26 . Kuten -defensiinit, jotkut -defensiinit (esim. HBD3) esiintyvät oligomeerisina, kun taas toiset, kuten HBD1 ja HBD2, ovat monomeerisiä 27 . Niitä ilmentävät myös monosyytit, makrofagit ja tietyt DC:t, ja osa -defensiineistä ilmentyy vain miehen sukuelimissä 26; 28 . Vaikka defensiinien ilmentymismalleissa on yhtäläisyyksiä ihmisillä ja muilla lajeilla, yksi tärkeä ero, jolla on merkitystä tartuntatautien kokeellisten mallien kannalta, on se, että hiiriltä puuttuvat myeloididefensiinit 29; 30 . Fysiologisten defensiinipitoisuuksien kvantifiointi in vivo on monimutkaista, koska defensiinit ovat korkeina paikallisina pitoisuuksina tietyissä solutyypeissä tai vapautuessaan soluista rajattuihin anatomisiin kapeikkoihin (esim. ohutsuolen kryptoihin), mutta ne voivat laimentua solunulkoisissa nesteissä. Daher et al. arvioivat myeloidisten defensiinien HNP:n pitoisuudeksi neutrofiileissä ~3 mM (10 mg/ml), ja vielä korkeammat paikalliset pitoisuudet ovat atsurofiilisissä granuloissa, joihin ne varastoituvat 1 . Ayabe et al. arvioivat suolistoperäisten defensiinien pitoisuuksiksi ≥3,5 mM (15-100 mg/ml) kryptalumenissa, Panethin solujen degranulaation paikassa 31 . Nämä pitoisuudet ovat todennäköisesti samankaltaisia ihmisen ohutsuolessa, jossa HD5:n ilmentyminen ylittää HD6:n ilmentymisen 6-kertaisesti 32 . Terveillä potilailla keuhkojen epiteelin limakalvoneste sisältää 31-79 nM HNP1-3:a, nenäneste sisältää ~2,7 M HNP1-3:a, sylki 0,3-3 M HNP1-3:a ja emättimen eritteet ~1,5 M HNP:a ja 0,3-14 M HD5:a 23; 33; 34; 35; 36; 37; 38 . -defensiineistä 5-10 nM HBD2:ta on mitattu nenänesteestä 37; 39 . Tietyissä sairaustiloissa defensiinipitoisuudet voivat kuitenkin olla erittäin koholla. Esimerkiksi kystistä fibroosia sairastavien potilaiden epiteelin limakalvonesteestä on löydetty 57 M-2,4 mM HNP1-pitoisuuksia 36 . Kaiken kaikkiaan in vivo esiintyvien defensiinien pitoisuudet ovat yleensä sillä alueella, jota tarvitaan -defensiinien välittömään antiviraaliseen aktiivisuuteen, ja yleensä alle pitoisuuksien, joita tarvitaan -defensiinien välittömään antiviraaliseen aktiivisuuteen. Wilson et al.

**Tulos**

Ihmisen defensiinien antiviraaliset mekanismit

**Esimerkki 1.5480**

Pulssimerkinnällä [35S]metioniinilla ja pitkäaikaisella merkinnällä 3H-sokerilla on osoitettu, että koronavirus MHV-A59:n E1-glykoproteiini hankkii O-sidoksissa olevia oligosakkarideja kaksivaiheisessa prosessissa. Noin 10 minuuttia E1-proteiinin synteesin jälkeen lisättiin N-asetyyligalaktosamiinia. Tätä seurasi ~10 minuuttia myöhemmin sekä galaktoosin että sialiinihapon lisääminen, jolloin saatiin kypsiä oligosakkarideja. Tämä lisäysjärjestys vahvistettiin analysoimalla kuhunkin El-muotoon sitoutuneet 3H-merkityt oligosakkaridit geelisuodatuksella P4-kolonnilla. Ensimmäisen vaiheen solunsisäinen sijainti määritettiin ex-

**Tulos**

N-asetyyli-galaktosamiinin additiokohta hiiren hepatiittiviruksen A59 E1-glykoproteiiniin.

**Esimerkki 1.5481**

Taustaa Krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD), keuhkosyöpä ja tuberkuloosi ovat kolme johtavaa kuolinsyytä Kiinassa, jossa myös tupakointi ja kiinteiden polttoaineiden käyttö ovat yleisiä. Tarkoituksenamme oli ennustaa riskitekijöiden kehityksen vaikutuksia keuhkoahtaumatautiin, keuhkosyöpään ja tuberkuloosiin. Käytimme edustavia tietolähteitä arvioidaksemme tupakoinnin ja kotitalouksien kiinteiden polttoaineiden käytön aiempia suuntauksia ja rakentaaksemme erilaisia tulevaisuuden skenaarioita. Riskitekijöiden etiologiset vaikutukset sairauksiin saatiin epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseistä ja suurista Kiinassa tehdyistä tutkimuksista. Mallinnimme tulevaisuuden keuhkoahtaumatauti- ja keuhkosyöpäkuolleisuutta ja tuberkuloosin esiintyvyyttä ottaen huomioon riskitekijöiden vaarallisten vaikutusten kasautumisen keuhkoahtaumatautiin ja keuhkosyöpään ajan mittaan sekä tuberkuloositartuntariskin riippuvuuden taudin esiintyvyydestä. Kvantifioimme tulostemme herkkyyttä menetelmien ja aineistovalintojen suhteen. Tupakoinnin ja kiinteiden polttoaineiden käytön täydellinen lopettaminen vuoteen 2033 mennessä vähentäisi ennustettua vuotuista tuberkuloosin ilmaantuvuutta vuonna 2033 14-52 prosenttia, jos 80 prosentin DOTS-kattavuus säilyy, 27-62 prosenttia, jos 50 prosentin kattavuus säilyy, tai 33-71 prosenttia, jos 20 prosentin kattavuus säilyy. Tulkinta Tupakoinnin ja kiinteiden polttoaineiden käytön vähentämisellä voidaan merkittävästi vähentää ennustettua keuhkoahtaumatauti- ja keuhkosyöpäkuormitusta ja edistää tuberkuloosin tehokasta torjuntaa Kiinassa.

**Tulos**

Tupakoinnin ja kiinteiden polttoaineiden käytön vaikutukset keuhkoahtaumatautiin, keuhkosyöpään ja tuberkuloosiin Kiinassa: aikaperusteinen, useita riskitekijöitä sisältävä mallinnustutkimus.

**Esimerkki 1.5482**

Elektronimikroskopia (EM) mahdollistaa virusten nopean visualisoinnin monista erilaisista kliinisistä näytteistä. Virukset ryhmitellään morfologiansa perusteella perheisiin. Eri perheiden virukset näyttävät erilaisilta, ja nämä morfologiset erot ovat perusta virusten tunnistamiselle EM:n avulla. Tunnistaminen perhetasolle asti riittää usein kliiniselle lääkärille tai tuntemattoman tartunnanaiheuttajan tunnistamiseen. Diagnostisella EM:llä on kaksi etua entsyymisidonnaiseen immunosorbenttimääritykseen ja nukleiinihappojen monistustesteihin verrattuna. Yksinkertaisen ja nopean negatiivisen värjäyksen jälkeen EM mahdollistaa näytteen sisältämien tartunnanaiheuttajien nopean morfologisen tunnistamisen ja erotusdiagnostiikan ilman erityishuomiota ja/tai -reagensseja. EM:n haittapuolena on kuitenkin se, että se ei sovellu seulontamenetelmäksi. Lyhenteet CSF aivo-selkäydinneste PBS fosfaattipuskuroitu keittosuolaliuos ELISA entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys PCR polymeraasiketjureaktio EM elektronimikroskopia PTA fosfotungstiinihappo IEM immuunielektronimikroskopia SARS vakava akuutti hengitystieoireyhtymä NAT nukleiinihappojen monistaminen (tekniikat) SPIEM kiinteän faasin immuunielektronimikroskopia NRL/ELM

**Tulos**

Elektronimikroskoopin rooli virusinfektioiden nopeassa diagnosoinnissa -katsaus ja vierassolu kliinisissä näytteissä SISÄLTÖ

**Esimerkki 1.5483**

Veri- ja virtsanäytteiden analysointi voi olla hyödyllistä ja informatiivista kaniinipotilailla, kuten muillakin eläinlajeilla, vaikka tulosten tulkinta onkin joskus haastavaa. Tässä artikkelissa esitetään yhteenveto kanien laboratoriotulosten tulkinnasta. Hematologiset parametrit voivat antaa tietoa punasolupopulaatiosta ja leukosyyttien vasteesta stressille ja patogeeneille. Biokemiallisella arvioinnilla voidaan tutkia maksan, munuaisten ja muiden elinten toimintaa, ja virtsaustulokset voivat antaa lisätietoa munuaisten toiminnasta ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä. Serologisia testejä on saatavilla useille kanien taudinaiheuttajille, mukaan lukien Encephalitozoon cuniculi, vaikka positiivisten tulosten ja vasta-ainetitterien merkitys ei ole selvä. Seerumin proteiinielektroforeesi auttaa ymmärtämään proteiinihäiriöitä ja akuutin ja kroonisen tulehduksen immuunivastetta.

**Tulos**

Lääketieteen ja kirurgian aiheet Lääketieteen ja kirurgian aiheet Kani Kliininen patologia

**Esimerkki 1.5484**

Kansallisen ja yhteisöpohjaisen "One Health" -strategian toteuttaminen ihmisten, eläinten ja ympäristön haasteiden ja muuttoliikkeen aiheuttamien seurausten osalta tarjoaa suuria mahdollisuuksia, ja sen arvo kestävän kehityksen ja hyvinvoinnin kannalta on välttämätöntä. "Yksi terveys -strategiaa tarvitaan kipeästi poliittisen sitoutumisen, kumppanuuden ja taloudellisten investointien muodossa edunvalvonnassa sekä ihmisten, eläinten ja ympäristön terveyden kontekstisidonnaisessa kehittämisessä. Siksi asianmukaiset ja näyttöön perustuvat käsittely- ja hallintastrategiat yleisen terveydenhuollon kattavuuden ja kestävän kehityksen tavoitteiden edistämiseksi ovat olennainen osa Kiinan ja Afrikan terveydenhuollon kehittämisaloitteita. On tarpeen ymmärtää, miten voidaan vahvistaa vankkaa ja kestävää "One Health" -lähestymistavan täytäntöönpanoa kansallisissa ja alueellisissa kansanterveys- ja katastrofiriskin vähentämisohjelmissa. Yhden terveyden strategian perustan ymmärtäminen Kiinan ja Afrikan välisessä kansanterveysyhteistyössä on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan edistää terveydenhuoltojärjestelmien valmiutta ja älykästä reagointia uusiin ja uudelleen ilmeneviin uhkiin ja epidemioihin. Kiinan ja Afrikan "One Health" -strategian kumppanuuksien, kehysten ja valmiuksien kehittämisen ja täytäntöönpanon arvon lisääminen hyödyntämällä nykyisiä ja innovatiivisia Kiinan ja Afrikan terveysaloitteita, mutta myös ilmastonmuutosten ja katastrofien lieventämiseen ja elämäntapojen mukauttamiseen tähtäävien strategioiden mobilisoiminen uusien ja nykyisten tartuntatautiuhkien torjumiseksi on olennaisen tärkeää, jotta voidaan luoda epidemioiden seuranta- ja reagointijärjestelmä maailmanlaajuisen yhteistyön koordinoinnin ja kestävien rahoitusmekanismien käsitteen mukaisesti. Vahvistetaan edelleen paikallista infrastruktuuria ja työvoimaa

**Tulos**

Kiinan ja Afrikan terveydenhuollon kehittämisaloitteiden arvo "One Health" -strategian vahvistamisessa R EVIEWS

**Esimerkki 1.5485**

Tavoite Tutkia äskettäin kehitetyn Spine Balance 3D -järjestelmän vaikutuksia hemiplegisten aivohalvauspotilaiden tasapaino- ja kävelykykyyn. Menetelmät Kaksikymmentäkahdeksan kroonista aivohalvausta sairastavaa hemiplegiapotilasta jaettiin satunnaisesti koe- (n=14) tai kontrolliryhmään (n=14). Koe- ja kontrolliryhmät harjoittelivat tasapainoa käyttämällä äskettäin kehitettyä Spine Balance 3D -järjestelmää ja tunnettua Biodex Balance System -järjestelmää 30 minuuttia päivässä kolme kertaa viikossa seitsemän viikon ajan. Bergin tasapainoasteikko (BBS), 10 metrin kävelytesti (10mWT), Timed Up and Go -testi (TUG), Functional Reach Test (FRT), korealainen versio Fall Efficacy Scale-International -testistä (KFES-I), vartalon lihasvoima ja stabiliteetti arvioitiin ennen ja jälkeen 7 viikon mittauksen. Tulokset 10mWT parani merkittävästi (p=0,001) koeryhmässä (Spine Balance 3D -järjestelmää käyttäen) mutta ei kontrolliryhmässä, ja runkolihasvoima, jonka tarkistimme Spine Balance 3D -järjestelmän arviointiohjelmalla, parani enemmän myös koeryhmässä. BBS:n, FRT:n, TUG:n, KFES-I:n ja Biodex Balance System -arviointiohjelman tulokset paranivat molemmissa ryhmissä 7 viikon tasapainoharjoittelun jälkeen. Johtopäätökset Ehdotamme, että vastikään kehitetty Spine Balance 3D -järjestelmä voi olla hyödyllisempi terapeuttinen väline kävelyn ja dynaamisen tasapainon kuntoutukseen hemiplegiapotilailla kuin perinteinen 2D-pohjainen tasapainoharjoittelujärjestelmä. Laajamittainen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus on tarpeen tämän järjestelmän vaikutuksen osoittamiseksi.

**Tulos**

Annals of Rehabilitation Medicine Kolmiulotteisen lannerangan stabilointiharjoittelun vaikutukset tasapainon parantamiseen kroonisilla hemiplegisilla aivohalvauspotilailla: A Randomized Controlled Trial Improvement of Gait and Balance by Spine Balance 3 D System 973 www.e-arm.org www.e-arm.org

**Esimerkki 1.5486**

Syyskuun 1. päivän terrori-iskujen jälkeen ja lisäksi vuonna 2001 Yhdysvalloissa tapahtuneen pernaruttoaltistuksen jälkeen bioterrori-iskut näyttävät olevan todellinen uhka. Japanin kansanterveysviranomaiset ovat luonnollisesti alkaneet valmistella valvontatoimenpiteitä tällaisten tapahtumien varalta. Raportoimme tässä matemaattisen mallin avulla yrityksistämme arvioida taudinpurkauksen kokoa ja tutkia tehokkaimpia toimenpiteitä; vertailemme rengasrokotuksia (kontaktien jäljittäminen, eristäminen ja kontaktien rokottaminen) ja alueen alttiiden väestöryhmien joukkorokotuksia. Matemaattisen mallin peruskehys noudattaa aiemmissa tutkimuksissa käytettyä mallia. Alun perin taudille alttiiksi väestöksi oletetaan 30 miljoonaa ihmistä. Tärkeiden parametrien, kuten alkualtistustapausten lukumäärän, R 0:n (tartuntateho tai luonnollinen kulku) ja alkualtistuksen jälkeisen toimintapäivän osalta tarkistimme päätelmiemme kestävyyden herkkyysanalyysillä. Havaitsimme, että massa-rokotukset ovat parempi vaihtoehto kuin rengasrokotukset, kun alkualtistustapausten ja R 0 -arvon arvot ovat korkeat ja kun kansanterveysviranomaisten toimenpiteiden aloittaminen viivästyy. Perustilanteessa massa-rokotusstrategia edellyttää lähes 30 miljoonaa rokoteannosta. Vaikka rengasrokotukset vaativat vähemmän annoksia, niitä tarvitaan kuitenkin alle 50 000 annosta pahimmassa tapauksessa, jossa ensimmäinen altistuminen on suurempi, R 0 on korkeampi tai kansanterveysviranomaisten toimet alkavat myöhemmin. Tällä matemaattisella mallilla voidaan mitata tartuntataudin esiintyvyyttä ja arvioida sen torjuntatoimenpiteitä ennen taudinpurkausta. Se on erityisen hyödyllinen suunniteltaessa uusien tautien, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS), puhkeamista tai bioterrori-iskuja, joihin liittyy isorokon kaltaisia tauteja. Jatkotutkimuksissa on otettava huomioon isorokkoa vastaan rokotetut ihmiset, joita on noin 70 prosenttia Japanin koko väestöstä.

**Tulos**

Isorokkoepidemian ennustaminen ja torjuntatoimien arviointi Japanissa matemaattisen mallin avulla.

**Esimerkki 1.5487**

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. Propensity-score-matched-analyysi, jossa verrataan mikrobilääkkeiden de-eskalaation ja vaihtamatta jättämisen kliinisiä hyötyjä aikuisilla, joilla on yhteisössä alkanut monomikrobinen Escherichia coli-, Klebsiella- ja Proteus mirabilis -bakteeremia.

**Tulos**

Mikrobilääkkeiden määrääminen australialaisissa sairaaloissa; mikrobilääkkeiden valinta ja epäasianmukaisen määräämisen indikaatiot.

**Esimerkki 1.5488**

Solufuusio on tehokas väline epigeneettisen uudelleenohjelmoinnin molekyylimekanismien ymmärtämiseksi. Somaattisten solujen ja pluripotentiaalisten kantasolujen, kuten alkion kantasolujen (ES) ja alkion sukusolujen, hybridisoluissa somaattisten solujen tumat saavat pluripotentiaalisen kompetenssin. ES- ja alkion sukusoluissa säilyy luontainen trans-aktiivisuus epigeneettisen uudelleenohjelmoinnin indusoimiseksi. Hybridisolujen tuottamiseen olemme käyttäneet elektrofuusiotekniikkaa. Elektrofuusio on erittäin tehokas, toistettavissa oleva ja biolääketieteellisesti turvallinen in vitro -järjestelmä. Onnistuneeseen solufuusioon tarvitaan kaksi peräkkäistä sähköpulssistimulaatiovaihetta, jotta kaksi erityyppistä solua voidaan kohdistaa (helmiketjujen muodostuminen) elektrodien väliin vaihtovirtastimulaation seurauksena ja jotta sytoplasmakalvot voidaan fuusioida tasavirtastimulaation avulla. ES- ja somaattisten solujen fuusiota varten esitellään optimaaliset olosuhteet pulssigeneraattorilla tapahtuvalle sähköfuusioinnille. Kantasolututkimuksen aiheita ovat muun muassa kloonattujen eläinten onnistunut tuottaminen somaattisten solujen epigeneettisen uudelleenohjelmoinnin avulla ja spontaanin solufuusion osuus kudosten kantasolujen luontaisen plastisuuden tuottamisessa. Solufuusioteknologia voi edistää merkittävästi epigeneettistä uudelleenohjelmointia ja regeneratiivista lääketiedettä. vanhemmista soluista peräisin olevat solut säätelevät koordinoidusti somaattisten hybridisolujen uusia fenotyyppejä ja toimintoja. Yksi tunnettu in vivo esiintyvä solufuusioilmiö on hedelmöittyminen. MII-alkuisen munasolun ja siittiöiden kahden pronukleuksen yhdistyminen synnyttää seuraavan sukupolven, jolla on geneettistä monimuotoisuutta. Pian hedelmöityksen jälkeen siittiöiden kromatiini ohjelmoituu uudelleen nukleoplasmiinilla siittiöspesifisten perusproteiinien vaihtumisen vuoksi histoneihin (2), mikä johtaa lähes isän ja äidin kromatiinin tasaantumiseen myöhempien solunjakautumien kautta. Solujen fuusio liittyy myös eläinten kloonaustekniikkaan. Somaattinen luovuttajaydin siirretään vastaanottaja-MII-otsyyttiin solufuusion tai suoran injektion avulla. Kloonatuissa alkioissa somaattisen solutyypin fenotyyppi ja toiminta ohjelmoidaan uudelleen pluripotentiaaliseksi solutyypiksi koko genomin laajuisten epigeneettisten muutosten tuloksena hedelmöittymättömissä munasoluissa säilyvien trans-aktiivisten tekijöiden aktiivisuuden avulla. Tätä ilmiötä on kutsuttu ydinsolujen uudelleenohjelmoinniksi. ES-solujen ja aikuisten somaattisten solujen välisen elektrofuusion avulla on osoitettu, että ES-soluilla on luontainen kyky erikoistuneiden somaattisten genomien ydinohjelmointiin (3,4) . ES-solujen ja kymosyyttien hybridisoluissa somaattisille soluille ominaiset epigeneettiset modifikaatiot ohjelmoituvat täysin uudelleen ES-epigenotyypiksi, kuten osoittavat (1) ES-hybridisolujen onnistunut osallistuminen kimeeristen alkioiden normaaliin alkionmuodostukseen, (2) naispuolisista kymosyyteistä peräisin olevan inaktivoidun X-kromosomin uudelleenaktivointi, (3) somaattisista soluista peräisin olevien pluripotentiaalisille soluille ominaisten geenien (Oct4 ja Tsix) uudelleenaktivointi, (4) kudosspesifinen geeniekspressio uudelleenohjelmoiduista somaattisista genomeista in vivo ja in vitro -differentioitumisen jälkeen ja (5) de-kondensoituneen kromatiinin muodostuminen uudelleenohjelmoiduissa somaattisissa ytimissä, mikä näkyy histonien häntämodifikaatioina, joita ovat H3:n ja H4:n hyperasetylaatio ja H3:n lysiini 4:n hypermetylaatio (3,5,6) . Lisäksi hiiren E11,5- ja 12,5-alkioiden gonadien alkusoluista peräisin olevilla alkion sukusoluilla (EG-soluilla), joissa suurin osa vanhempien painanteista on poistettu (7), on lisäaktiivisuutta somaattisen genomin vanhempien painanteiden uudelleenohjelmoinnin aikaansaamiseksi, johon liittyy DNA:n demetyloituminen EG-hybridisoluissa (8). Näin ollen pluripotentiaalisten kantasolujen ja somaattisten solujen välinen elektrofuusio edistää ymmärrystä DNA:n ja kromatiinin epigeneettisiin muutoksiin liittyvistä ydinten uudelleenohjelmointimekanismeista. Sendai-virus (HVJ) indusoi ensimmäisen kerran solufuusion Ehrlichin askites-kasvainsolujen keskuudessa, mikä johti jättiläispolynukleaaristen solujen muodostumiseen (9). Sen jälkeen kun Harrisin ryhmä raportoi kahden eri lajin, hiiren ja ihmisen, välisestä solufuusiosta vuonna 1965 (10), tekniikka on osoittautunut tehokkaaksi lähestymistavaksi erilaistuneiden solutyyppien välisten biologisten vuorovaikutusten analysointiin. Erilaisilla tekniikoilla on saatu aikaan solufuusio muiden virusten, kuten paramyxovirusten, kuten onkornavirusten, koronavirusten, herpesvirusten ja poksivirusten välityksellä sekä erilaisilla kemiallisilla aineilla, kuten kalsiumioneilla, lysolecitiinillä ja polyetyleeniglykoolilla (PEG), tapahtuvan käsittelyn avulla. Virus- ja kemikaalivälitteiseen solufuusioon liittyy kuitenkin vaikeuksia, jotka liittyvät solufuusion aikaansaamisen tehokkuuteen, toistettavuuteen ja biolääketieteelliseen turvallisuuteen kliinisissä sovelluksissa. 1980-luvulta lähtien on pyritty optimoimaan monia sähköfuusion parametreja, mikä on parantanut fuusiotehokkuutta, joka on nykyään huomattavasti parempi kuin solufuusion tehokkuus.

**Tulos**

Alkion kantasolujen kanssa hybridisoidun somaattisen ytimen uudelleenohjelmointi elektrofuusiolla

**Esimerkki 1.5489**

Kalkkunan koronaviruksen (TCoV) ja astroviruksen (TAstV-2) esiintyvyyttä koskeva tutkimus tehtiin helmikuusta joulukuuhun vuonna 2006 Brasilian puolikuivalla alueella, kalkkunan tuotantoalueella, joka sijaitsee Brasilian kaakkoisosassa. Kliiniseen materiaaliin, ilmasto-olosuhteisiin ja sovellettuun RT-PCR-tyyppiin liittyvien riskitekijöiden arvioimiseksi kerättiin kloakaalipyyhkäisynäytteitä (CS), ulostetta, seerumia, Fabriciuksen bursaa (BF), kateenkorvaa (TH), pernaa (SP) ja ileumcaecaeca-aluetta 30 päivän ikäisiltä poikasilta, jotka kärsivät suolitulehdusjaksosta, jota kutsutaan poulttien suolitulehduskuolleisuusoireyhtymäksi (PEMS). PEMS:n kliinisille piirteille oli ominaista vetisestä vaahtoavaan vaihteleva uloste, joka oli väriltään vaalean ruskeankeltaista ja jonka kuolleisuus oli alhainen. Tutkimuksen aikana havaitut säätiedot (sademäärä ja suhteellinen kosteus) osoittivat, että kuukausittainen keskilämpötila vaihteli 39,3 ja 31,2 ºC välillä, sademäärä oli sadekaudella 40-270,3 mm/kk ja kuivana kautena ei satanut lainkaan. Simplex RT-PCR antoi odds ratio (OR) -arvot, jotka osoittavat, että ileum-caeca-alueella on suurempi todennäköisyys (OR=1,9; p=0,9741) saada molempien virusten RNA:ta kuin ulosteessa (OR=1,5; p=0,7319). Multiplex RT-PCR osoitti kuitenkin 3,98 (p=0,89982) suurempaa todennäköisyyttä saada positiivinen tulos ulosteessa kuin CS:ssä kuivana kautena. Tärkeimmät riskitekijät näyttävät olevan alhainen kosteusaste ja korkeat lämpötilat talvella, jotka todennäköisesti aiheuttavat TCoV:n ja TAstv-2:n helpon leviämisen parvien keskuudessa. Molempien virusten positiiviset tulokset viittaavat siihen, että niillä voi olla merkittävä rooli suolistosairauksissa, jotka liittyvät trooppisissa maissa usein esiintyvään alhaiseen kosteuteen ja korkeisiin lämpötiloihin.

**Tulos**

ASTROVIRUKSEN JA KORONAVIRUKSEN EPIDEMIOLOGISET NÄKÖKOHDAT POIKASISSA BRASILIAN KAAKKOISOSASSA SIJAITSEVALLA ALUEELLA

**Esimerkki 1.5490**

Kanan MHC on yhdistetty taudinkestävyyteen, vaikka mekanismeja ei tunneta. Sekä synnynnäisen että hankitun immuniteetin kannalta kriittisten makrofagien toimintoja verrattiin tarttuvalle keuhkoputkentulehdusvirukselle vastustuskykyisempien B2- ja tarttuvalle keuhkoputkentulehdusvirukselle herkempien B19-linjojen välillä. Monosyyttien in vivo -pitoisuudet perifeerisessä veressä olivat samanlaisia B2- tai B19-homotsygoottisilla haplotyypeillä. Perifeerisestä verestä peräisin olevia makrofageja stimuloitiin poly I:C:llä, joka simuloi RNA-virusta, tai IFNγ:llä, joka on synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin rajapinnassa toimiva sytokiini. B2-perifeerisistä monosyyteistä peräisin olevat perifeeriset monosyytit erilaistuivat makrofageiksi helpommin kuin B19-monosyytit, mutta NO-tuotannon perusteella B2- ja B2- ja B19-geenitaustaisista poikasista peräisin olevat makrofagit reagoivat myös huomattavasti herkemmin kumpaankin stimulaattoriin. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että korrelaatio virustartunnan jälkeisen sairauden vastustuskyvyn kanssa saattaa liittyä suoraan voimakkaampaan synnynnäiseen immuunivasteeseen.

**Tulos**

Dramaattiset erot B2- ja B19-MHC-määriteltyjen haplotyyppien makrofagien vasteessa interferoni-gamma- ja polyinosiini:polysytidyylihappostimulaatioon.

**Esimerkki 1.5491**

Taustaa: Tarttuva laryngotrakeiittivirus (ILTV; gallid herpesvirus 1) aiheuttaa suurta kuolleisuutta ja valtavia taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudessa. Kanojen suojaamiseksi ILTV-infektiota vastaan on käytetty kanan alkion alkuperää (CEO) ja kudosviljelystä peräisin olevia rokotteita (TCO). Rokotteen ILTV:n siirtyminen rokotetuista rokottamattomiin kanoihin voi kuitenkin aiheuttaa vakavan hengitystiesairauden. Aiemmin isäntäsolujen vasteita virulentteja ILTV-infektioita vastaan on määritetty mikrosarja-analyysin avulla. Tässä tutkimuksessa suoritettiin mikrosiruanalyysi, jolla pyrittiin ymmärtämään isännän ja rokotteen ILTV:n välisiä vuorovaikutuksia isäntägeenien transkriptiotasolla. Tulokset: Käytettiin 44 K-kanan oligo-mikrosiruja, ja tuloksia verrattiin virulentissa ILTV-infektiossa havaittuihin tuloksiin. Rokotteella ILTV:llä infektoiduista kanan alkion keuhkosoluista 1, 2, 3 ja 4 päivää infektion jälkeen (dpi) uutetuista RNA:n kokonaismäärityksistä tehtiin mikrosirumääritys käyttäen kaksiväristä hybridisaatiomenetelmää verrattuna 0 dpi:hen. JMP Genomics 5.0:n ja Ingenuity Pathway Analysis (IPA) -ohjelman avulla tehty data-analyysi osoitti, että 213 eri tavoin ilmentynyttä geeniä voitiin ryhmitellä useisiin toiminnallisiin luokkiin, kuten kudoksen kehitykseen, solujen kasvuun ja lisääntymiseen, solujen liikkeisiin ja tulehdusreaktioihin. Lisäksi IPA-ohjelmalla luotiin 10 mahdollista geeniverkostoa, jotka osoittivat molekyylien väliset yhteydet. Mielenkiintoista oli, että 213:sta eri tavoin ilmentyneestä geenistä BMP2, C8orf79, F10 ja NPY ilmentyivät selvästi rokotteen ILTV-infektiossa verrattuna virulenttiin ILTV-infektioon. Päätelmät: Kattava tieto isäntätekijöiden geeniekspressiosta ja biologisista toiminnallisuuksista rokotteen ILTV-infektion aikana voi antaa tietoa isäntäsolujen puolustusmekanismeista verrattuna virulenttisen ILTV:n vastaaviin.

**Tulos**

Genomin laajuiset isäntävasteet tarttuvan kurkunpäänsärkyviruksen rokotteen aiheuttamaa infektiota vastaan kanan alkion keuhkosoluissa.

**Esimerkki 1.5492**

HIV-1 tarttuu suolistoon liittyviin imukudoksiin (GALT) hyvin varhaisessa vaiheessa sen jälkeen, kun virus on levinnyt useiden eri reittien kautta. Infektoitunut GALT toimii näin ollen HIV-1-infektion pääasiallisena säiliönä, ja se voi jatkuvasti erittää HIV-1:tä ja CD4+ T-soluja suolen luumeniin. Tutkiaksemme tätä hypoteesia seurasimme HIV-1 RNA/DNA:ta ja CD4 mRNA:ta kroonisesti infektoituneiden henkilöiden ulostenäytteistä, jotka saivat ja eivät saaneet antiretroviraalista hoitoa (ART). Vertailimme tätä HIV-1 RNA/DNA-tasoihin samojen koehenkilöiden virtsassa ja veressä. Tuloksemme osoittavat, että HIV-1-DNA:ta, -RNA:ta ja -CD4-mRNA:ta havaittiin 8 prosentissa, 19 prosentissa ja 31 prosentissa sellaisten infektoituneiden henkilöiden ulostenäytteistä, joiden plasman viruskuormitus oli havaittavissa, eikä niitä havaittu yhdessäkään ART-hoitoa saaneessa henkilössä, jonka plasman viruskuormitus ei ollut havaittavissa. Virtsanäytteistä HIV-1-DNA:ta havaittiin 24 prosentissa tartunnan saaneista henkilöistä, joiden plasman viruskuormitus oli havaittavissa, ja 23 prosentissa ART-hoitoa saavista henkilöistä, joiden plasman viruskuormitus ei ollut havaittavissa. HIV-1:n vaippasekvenssien fylogeneettinen analyysi paljasti erillisiä viruspopulaatioita yhden koehenkilön samanaikaisesti kerätyissä seerumi-, uloste- ja virtsanäytteissä. Lisäksi tutkimuksessamme osoitettiin ensimmäistä kertaa CD4-mRNA:n esiintyminen HIV-1-tartunnan saaneiden henkilöiden ulostenäytteissä, minkä avulla voitaisiin arvioida GALT:n patogeneesiä HIV-1-infektiossa.

**Tulos**

HIV-1 RNA/DNA:n ja CD4 mRNA:n osoittaminen kroonisen HIV-1-infektion saaneiden henkilöiden ulosteista ja virtsasta, joilla on ja joilla ei ole antiretroviraalista hoitoa.

**Esimerkki 1.5493**

Kuusi vapaaehtoista sai vakavan tulehdusreaktion vaiheen I kliinisen tutkimuksen aikana, jossa tutkittiin monoklonaalista vasta-ainetta, joka oli suunniteltu stimuloimaan säätelyyn perustuvaa T-soluvastetta. Pian tutkimuksen alkamisen jälkeen jokainen vapaaehtoinen koki "sytokiinimyrskyn" eli sytokiinipitoisuuksien dramaattisen nousun. Monoklonaalinen vasta-aine, TGN1412, nosti seerumin seerumissa sekä pro- että anti-inflammatoristen sytokiinien pitoisuudet hyvin korkeiksi ensimmäisen päivän aikana, kun taas lymfosyyttien ja monosyyttien pitoisuudet laskivat. Koska koehenkilöt olivat terveitä eikä heillä ollut aiempia merkkejä immuunipuutoksesta, tämä tapahtuma tarjosi epätavallisen tilaisuuden tutkia sytokiinien ja muiden mitattujen parametrien dynaamista vuorovaikutusta. Tässä tutkimuksessa yhdeksän sytokiinin vastehistoriaa on mallinnettu lineaarisilla tavallisilla differentiaaliyhtälöillä. Yleisellä hakumenettelyllä tunnistetaan mallin parametrit, joiden vaste sopii hyvin dataan viiden päivän mittausjakson aikana. Kahdeksannentoista kertaluvun malli paljastaa uskottavia syy-seuraussuhteita sytokiinien välillä ja osoittaa, miten kukin sytokiini indusoi tai estää muita sytokiineja. Sen mukaan IL2:n, IL8:n ja IL10:n häiriöillä on merkittävin indusoiva vaikutus, kun taas IFN-c:llä ja IL12:lla on suurin estävä vaikutus muiden sytokiinien pitoisuuksiin. Vaikka TNF-a on tärkein pro-inflammatorinen tekijä, IFN-c:llä ja kolmella muulla sytokiinillä on nopeampi alku- ja mediaanivaste TGN1412-infuusioon. Aineiston pääkomponenttianalyysi paljastaa kolme samanlaisten sytokiinivasteiden klusteria: [TNF-a, IL1, IL10], IL2, IL4, IL8 ja IL12] sekä [IL6]. IL1:n, IL6:n, IL10:n ja TNF-a:n vasteissa on eniten vaihtelua epävarmojen alkuolosuhteiden, eksogeenisten vaikutusten ja parametriarvioiden suhteen. Tämä tutkimus valaisee sytokiinimyrskytapahtuman yksityiskohtia ja osoittaa lineaarisen mallintamisen arvon monimutkaisten, kytkettyjen biologisten järjestelmien dynamiikan tulkitsemisessa empiirisistä tiedoista. Viittaus: Yiu HH, Graham AL, Stengel RF (2012) Dynamics of a Cytokine Storm. PLoS ONE 7(10): e45027.

**Tulos**

Sytokiinimyrskyn dynamiikka

**Esimerkki 1.5494**

Luustolihaksen alkionaikainen kasvu ja kehitys on merkittävä lihasmassan määräävä tekijä, ja sillä on merkittävä vaikutus kanan lihantuotantoon. Arvioidaksemme proteiinien ilmentymisprofiileja alkion luurankolihaksen kehityksen aikana suoritimme proteomiikka-analyysin käyttäen isobaarisia tunnisteita suhteellista ja absoluuttista kvantifiointia varten (iTRAQ) naaraspuolisten Xinghua-kanojen säärilihaskudoksissa alkioiässä (E) 11, E16 ja 1 päivän kuluttua kuoriutumisesta (D1). Tunnistimme 3240 proteiinia kanan alkion lihaksessa, ja 491 niistä oli eri tavoin ilmentyneitä (kertainen muutos ≥ 1,5 tai ≤ 0,666 ja p < 0,05). E11 vs. E16-ryhmässä oli 19 ylös- ja 32 alasreguloitua proteiinia, E11 vs. D1-ryhmässä 238 ylös- ja 227 alasreguloitua proteiinia ja E16 vs. D1-ryhmässä 13 ylös- ja 5 alasreguloitua proteiinia. Proteiinien vuorovaikutusverkkoanalyysit osoittivat, että nämä eri tavoin ilmentyneet proteiinit olivat pääasiassa mukana proteiinisynteesin, lihassupistumisen ja oksidatiivisen fosforylaation reiteillä. Proteomin ja aiempien transkriptomitietojemme integroiva analyysi löysi 189 eri tavoin ilmentynyttä proteiinia, jotka korreloivat niiden mRNA-tason kanssa. Näiden proteiinien väliset vuorovaikutukset olivat mukana myös lihassupistumis- ja oksidatiivisen fosforylaation reiteissä. LncRNA-proteiini-vuorovaikutusverkosta löytyi neljä proteiinia DMD, MYL3, TNNI2 ja TNNT3, jotka kaikki osallistuvat lihassupistukseen ja saattavat olla lncRNA-säädeltyjä. Nämä tulokset tarjoavat useita geeniehdokkaita kanan alkion lihaksen kehityksen molekyylimekanismien lisätutkimuksia varten ja antavat meille mahdollisuuden ymmärtää paremmin niiden säätelyverkostoja ja biokemiallisia reittejä.

**Tulos**

Frontiers in Physiology -lehden osasto Citation: Proteomianalyysi kanan luurankolihaksesta alkionkehityksen aikana.

**Esimerkki 1.5495**

Taustaa: Astma on merkittävä kansanterveysongelma, josta aiheutuu valtava sosiaalinen ja taloudellinen rasite ja joka vaikuttaa 300 miljoonaan ihmiseen maailmanlaajuisesti. Viruksen aiheuttamat hengitystieinfektiot ovat tärkein syy astman akuutteihin pahenemisvaiheisiin, ja ne voivat osaltaan aiheuttaa astman puhkeamista riskiryhmään kuuluvilla pienillä lapsilla, joilla on altis geneettinen tausta. Akuutit pahenemisvaiheet liittyvät keuhkojen kasvun hidastumiseen tai keuhkojen toiminnan nopeutuneeseen heikkenemiseen, ja ne lisäävät näin ollen merkittävästi astmaan liittyviä kustannuksia ja sairastuvuutta. Keskustelu: Vaikka virusinfektioiden ehkäisemisen merkitys on vakiintunut, ennaltaehkäiseviä strategioita ei ole tutkittu riittävästi. Hyvä henkilökohtainen hygienia, käsienpesu ja tupakansavun välttäminen vähentävät todennäköisesti hengitystievirusinfektioita. Terveellinen ja tasapainoinen ruokavalio, aktiiviset probioottiset lisäravinteet ja bakteeriperäiset tuotteet, kuten OM-85, voivat vähentää toistuvia infektioita herkillä lapsilla. Tällä hetkellä ei ole saatavilla mitään käytännön virustorjuntakeinoja, jotka soveltuisivat laajamittaiseen käyttöön. Yhteenveto: Käsihygienia on paras toimenpide flunssan ehkäisemiseksi. Terveellinen ja tasapainoinen ruokavalio, aktiiviset probioottiset lisäravinteet ja immunostimulantti OM-85 voivat vähentää toistuvia infektioita astmaa sairastavilla lapsilla.

**Tulos**

Hengitystievirusinfektiot astmaa sairastavilla lapsilla: onko niillä merkitystä ja voimmeko ehkäistä niitä?

**Esimerkki 1.5496**

Tämän asiakirjan tarkoituksena on jakaa lukijoiden kanssa kokemuksia hätäsairaanhoidon kehittämisestä ja siihen liittyvistä tehtävistä Hongkongissa. Hätäsairaanhoitajien roolit kehittyvät, ja ne ovat saaneet alkunsa kolmesta merkittävästä historiallisesta virstanpylväästä. Nämä kolme virstanpylvästä ovat seuraavat: (1) Sairaanhoitajakoulutuksen siirtyminen sairaalaharjoittelusta yliopistojen sairaanhoitajatutkintoon vuonna 1990; (2) Uudelleenmuodostuminen sairaalahallinnon perustamisen jälkeen vuonna 1993; (3) Hongkongin paluu Kiinaan vuonna 1997. Nämä virstanpylväät ovat vaikuttaneet merkittävästi laadukkaan sairaanhoitajakoulutuksen ja sairaanhoitajien ammattitaidon kehittämiseen, ja niissä on painotettu erikoisosaamista ja taitokoulutusta Hongkongin tapaturma- ja päivystysosastoilla (AED). Vuodesta 1991 lähtien päivystyssairaanhoitajan tehtäviä on laajennettu ja laajennettu. Haavahoito on edelleen yksi tärkeimmistä laajenevista tehtävistä ensihoidon sairaanhoitajille, jotka tyytyvät hoitamaan yksinkertaisia haavoja. Sairaanhoitajan aloittama jäykkäkouristusrokotus, suonensisäinen pääsy, tutkimukset, kuten EKG, verensokeri ja virtsa-analyysi, on toteutettu hyvin kaikissa ensiapupoliklinikoissa ohjeiden ja pöytäkirjojen mukaisesti. Alustava kipulääkitys pieniin tuki- ja liikuntaelinvammoihin ja kuumeeseen kuuluu myös joissakin Hongkongin AED-sairaaloissa nykyään hoitoon. Kysyntään ja haasteeseen vastaamiseksi on viime aikoina kokeiltu ja otettu käyttöön innovatiivisia tehtäviä, kuten lehtorihoitajien ja ensihoitajien tehtäviä. Tavanomaisen työtehtävänsä lisäksi ensihoitajat osallistuvat myös sairaaloiden ulkopuoliseen työhön, kuten ensihoitoryhmiin, jotka avustavat erilaisissa pelastustehtävissä, tai vapaaehtoisena lentohoitajina (hallituksen lentopalvelut). Sairaanhoitajapula on kuitenkin toinen Hongkongin terveydenhuollon yleinen ongelma. Kehittyneen tekniikan, paremman esiopetuksen ja korkeakoulututkinnon avulla

**Tulos**

Entinen AED-luennoitsija vuosina 2002-2005) a, \* , Ping Fat Lau MPh

**Esimerkki 1.5497**

Picobirnavirus (PBV) kuuluu Picobirnaviridae-heimoon. PBV:t ovat ryhmä kehittymässä olevia kuorettomia viruksia, joilla on bisegmentoitu kaksijuosteinen RNA-genomi ja jotka voivat tartuttaa monenlaisia isäntiä. Tässä tutkimuksessa raportoidaan PBV:n esiintymisestä viiden brasilialaisen lypsykarjakarjan ulostenäytteissä. Yksittäisten vasikoiden 289 ulostenäytteestä, jotka analysoitiin hopeavärjätyllä polyakryyliamidigeelielektroforeesilla (ss-PAGE), PBV:tä havaittiin 8,3 prosentissa (24/289), joista 10,2 prosentissa (18/176) oli ripulioireita. ss-PAGE:ssa 24 positiivisesta näytteestä 5:ssä (20,8 %) oli pieni elektroforeettinen profiili ja 19:ssä (79,2 %) näytteessä oli suuri profiili. ss-PAGE:n 24 positiivisesta näytteestä 15 (62,5 %) monistettiin onnistuneesti (201 bp) käyttäen PBV:n RdRp-geeniin kohdistuvia GI-spesifisiä alukkeita. Nukleotidi-identiteettimatriisin analyysi osoitti, että tässä tutkimuksessa tunnistettu naudan PBV-kanta oli nukleotidi-identiteetiltään suurin (81 %) kalkkunassa havaitun PBV-kannan (MD-2010/HM803965) kanssa. Tämä on ensimmäinen naudan PBV-kannan nukleotidisekvenssi Amerikan mantereella ja ensimmäinen PBV:n kaltaisten kantojen pienen genomiprofiilin havaitseminen naudan isännissä.

**Tulos**

Brasilialaisten Picobirnavirus (PBV) -kantojen elektroforeettiset RNA-genomiprofiilit ja ripuloivasta vasikasta eristetyn PBV:n molekyylitason karakterisointi.

**Esimerkki 1.5498**

Tässä numerossa julkaistussa artikkelissa Adini et al. kuvaavat monille hätäsuunnittelijoille tuttua taistelua - kaikkien skenaarioiden suunnittelun haastetta. Kirjoittajat väittävät, että kaikkiin vaaroihin tai valmiuksiin perustuva suunnittelu, jossa kehitetään joukko keskeisiä valmiuksia, joita voidaan soveltaa useisiin tapahtumatyyppeihin, on tehokkaampi tapa saavuttaa yleinen terveydenhuoltojärjestelmän valmius hätätilanteisiin kuin skenaariopohjainen suunnittelu. Pohjimmiltaan keskeiset asiat, jotka ovat tarpeen yhdenlaisen katastrofin (esim. biologisen tapahtuman) suunnittelemiseksi ja siihen reagoimiseksi, ovat tarpeen myös muunlaisten katastrofien suunnittelussa ja niihin reagoimisessa, mikä mahdollistaa suunnittelun parantamisen ja tehokkuuden maksimoimisen. Vaikka Adini ja muut ovat edistäneet terveydenhuollon hätätilavalmiutta koskevaa tiedettä pohtimalla 490 toimenpidettä valmiuden arvioimiseksi, lyhyempi joukko validoituja valmiustoimenpiteitä tukisi vastuullisuuden ja tulosten parantamisen kaksoistavoitteita ja voisi tarjota perustan sen määrittämiselle, mitkä valmiuden nimissä toteutettavat toimet ovat todella tärkeitä. Kommentti

**Tulos**

Terveydenhuollon valmiuden mittaaminen: kaikki vaaratekijät huomioon ottava lähestymistapa

**Esimerkki 1.5499**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen nsp1:n ennustetaan pilkkoutuvan itsestään replikaasipolyproteiinista nsp1α- ja nsp1β-alayksiköiksi. Infektoituneissa soluissa havaitsimme nsp1α:n ja nsp1β:n todellisen olemassaolon. Nsp1α/nsp1β:n ja nsp1β/nsp2:n väliset pilkkoutumiskohdat tunnistettiin proteiinien mikrosekvensointianalyysillä. Ajan kulun tutkimus osoitti, että nsp1α ja nsp1β paikallistuvat pääasiassa solun tumaan 10 tunnin kuluttua infektiosta. Lisäanalyysi osoitti, että molemmat proteiinit estivät dramaattisesti IFN-β-ekspressiota. nsp1β:n havaittiin estävän merkittävästi ekspressiota interferonistimuloidun vaste-elementin promoottorista Sendai-virusinfektion tai interferonikäsittelyn jälkeen. Lisäksi sen todettiin estävän STAT1:n ydintranslokaatiota JAK-STAT-signalointireitillä. Nämä tulokset osoittivat, että nsp1β:llä on kyky estää sekä interferonin synteesiä että signalointia, kun taas nsp1α yksinään estää voimakkaasti interferonin synteesiä. Nämä havainnot tarjoavat tärkeää tietoa nsp1:n mekanismeista PRRSV:n patogeneesissä ja sen vaikutuksesta rokotteiden kehittämiseen.

**Tulos**

Kahden ei-rakenteellisen proteiinin 1 (nsp1) autosilpoutumistuotteen tunnistaminen sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen infektoimissa soluissa: nsp1:n toiminta interferoniantagonistina.

**Esimerkki 1.5500**

Taustaa. Lämpösokkiproteiinien (HSP), ts. suurimman perheenjäsenen HSP70:n, induktio on tärkeä monosyyttien/makrofagien (Mphi) sytoproteiiniresistenssimekanismi. Hemodialyysipotilailla on korkea infektiosairastuvuus ja lisääntynyt karsinoomien esiintyvyys. Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä immuunijärjestelmän tärkeimpien vaikuttajien Mphi:iden mikrobisidisten ja kasvaimia tuhoavien toimintojen muuttuminen saattaa edistää näitä sairauksia. Menetelmät. Sprague-Dawley-rottien 2 viikkoa 5/6-nefrektomian jälkeen ja ajoittaista hemodialyysiä (IHD) tekevien potilaiden tuoreet eristetyt Mphi:t stimuloitiin lämpöshokilla (HS) ja niitä verrattiin kontrollirottien tai terveiden vapaaehtoisten (CTR) stimuloituihin Mphi:hin. HSP72:n (indusoituva HSP70) ilmentymistä arvioitiin RT-PCR:llä ja/tai virtaussytometrialla. Mphi:n apoptoosi havaittiin virtaussytometrialla (CD14/annexin V -merkintä). Tulokset. Rottien Mphi:ssä HSP72:n perusilmentymä oli samanlainen molemmissa ryhmissä, mutta sen induktio oli merkittävästi heikentynyt munuaisten vajaatoiminnassa (214 ± 68 % vähemmän HSP70-mRNA:ta verrattuna CTR:ään, n = 6). Potilailla HSF-1-mRNA:n ja HSP72-mRNA:n/proteiinin vaste HS:lle oli merkittävästi alhaisempi, mutta siihen ei vaikuttanut itse dialyysisessio. Samanaikaisesti potilaiden Mphi:n apoptoosi oli lisääntynyt (+83 ± 29 % konstitutiivisesti apoptoottista Mphi:tä verrattuna CTR:ään, n = 8), ja HS:stä riippuvainen suoja apoptoosilta seerumin tyhjennyksen kanssa ja ilman sitä (48 h tyhjennys: HS, +275 ± 37 % apoptoottista Mphi:tä verrattuna CTR:ään, n = 6; täysi väliaine: +166 ± 62 % vs. CTR, n = 8, P < 0,05) oli heikompi. Päätelmät. Hemodialyysipotilaiden heikentynyt Mphi:n HSP72-stressivaste saattaa osaltaan vaikuttaa havaittuun immuunijärjestelmän toimintahäiriöön ja siten lisääntyneeseen alttiuteen infektioille ja pahanlaatuisuudelle. Stressihäiriö ei rajoitu vain uraemiaan, vaan sitä esiintyy jo kroonisen munuaissairauden rotan mallissa.

**Tulos**

Hemodialyysipotilaiden monosyyttien HSP72-stressivaste on heikentynyt.

**Esimerkki 1.5501**

Xanthomonas oryzae pv. oryzae (Xoo) -bakteeripatogeenin aiheuttama riisin lehtirikko aiheuttaa valtavia satotappioita. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että Xoo:n aiheuttama riisin lehtimätä saadaan tehokkaasti kuriin niklosamidilla, joka on suun kautta otettava matolääkkeeksi ja nilviäismyrkyksi tarkoitettu lääke, joka toimii myös kasvainten vastaisena aineena. Niklosamidi esti suoraan kolmen Xoo-kannan PXO99, 10208 ja K3a kasvua. Niklosamidi kulkeutui pitkien etäisyyksien päähän paikallisesta levityskohdasta kaukana sijaitseviin riisin kudoksiin. Niklosamidi lisäsi myös salisylaattitasoja ja indusoi puolustukseen liittyvien geenien, kuten OsPR1:n ja OsWRKY45:n, ilmentymistä, mikä vaimensi Xoo:n aiheuttamaa lehtien kuihtumista. Niklosamidilla ei ollut haitallisia vaikutuksia kasvulliseen/toistuvaan kasvuun ja satoon. Nämä yhdistetyt tulokset osoittavat, että niklosamidia voidaan käyttää bakteerien aiheuttaman lehtiruton estämiseen riisissä ilman kielteisiä sivuvaikutuksia.

**Tulos**

Niklosamidi estää Xanthomonas oryzae -bakteerin aiheuttamaa lehtiruttoa riisissä.

**Esimerkki 1.5502**

Akuutti välikorvatulehdus (AOM) on yleinen infektiosairaus lapsilla, ja siihen liittyy yleensä edeltävä virusperäinen hengitystieinfektio, erityisesti esikouluikäisillä. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida influenssarokotteen vaikutusta lapsuusiän välikorvatulehdukseen. Tähän retrospektiiviseen kohorttitutkimukseen sisältyi 803 592 lasta (<10-vuotiaita) koskevia tietoja, jotka oli tallennettu Taiwanin kansalliseen sairausvakuutustutkimustietokantaan. AOM:n ilmaantuvuutta ja tympanostomiaputken asettamisen ilmaantuvuutta kullakin influenssakaudella ennen ja jälkeen perinteisen injektoitavan kolmiarvoisen influenssarokotteen (TIV) käyttöönoton verrattiin Poissonin regressioanalyysin avulla ilmaantuvuussuhteiden (IRR) ja 95 prosentin luottamusvälien (CI) arvioimiseksi.

**Tulos**

Influenssarokotteen vaikutus lasten välikorvatulehdukseen Taiwanissa: Väestöpohjainen tutkimus

**Esimerkki 1.5503**

löydettiin ensimmäisen kerran vuonna 2012. MERS-CoV voi tarttua useisiin isäntälajeihin ja aiheuttaa vakavia sairauksia ihmisille. Teimme useita fylogeneettisiä ja bioinformatiikan analyysejä tutkiaksemme MERS-CoV:n evoluution dynamiikkaa eri isäntälajien välillä genomitietojen avulla. Analyysimme osoittavat: 1) havaittiin 28 potentiaalista rekombinanttisekvenssiä, ja ne voidaan luokitella seitsemään potentiaaliseen rekombinantti-tyyppiin; 2) MERS-CoV:n piikki (S)-proteiini oli voimakkaan positiivisen valikoitumisen alaisena, kun Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on uusi beetakoronavirus, jolla on korkea patogeenisuus ja joka aiheuttaa vakavan uhan ihmisten terveydelle 1 . Huomattavaa näyttöä on saatu siitä, että MERS-CoV-viruksia on esiintynyt Keski- ja Itä-Afrikassa jo vuosikymmeniä 2,3 ja että niillä on monia luonnollisia isäntiä, kuten kaksi lepakkolajia (Neoromicia capensis ja Vespertilio superans), dromedaarikameli (Camelus dromedarius) ja euroopansiili (Erinaceus europaeus) 4-7 . Vaikuttaa kuitenkin siltä, että ihmisen MERS-CoV eristettiin ensimmäisen kerran Saudi-Arabiassa vuonna 2012, minkä jälkeen se levisi ihmisten keskuudessa maailmanlaajuisesti 8 . Ihmisen MERS-CoV:n prototyyppiä koskevat tutkimukset osoittivat myös, että ihmisen MERS-CoV:n tMRCA (viimeisimmän yhteisen esi-isän aika) voidaan jäljittää noin vuoteen 2011 9 . Koska lepakon MERS-CoV:n genomisekvenssi on hyvin identtinen ihmisen MERS-CoV:n genomisekvenssin kanssa, on esitetty, että ihmisen MERS-CoV saattaa olla peräisin lepakolta 10 , ja on myös jonkin verran todisteita kamelilta ihmiselle siirtyneestä MERS-CoV:stä 11,12 . Näissä tutkimuksissa ehdotettiin, että zoonoositapahtumilla voi olla merkittävä rooli MERS-CoV:n evoluutiossa ja leviämisessä. Aiemmat tutkimukset osoittivat, että rekombinaatio oli yleistä beetakoronaviruksen jäsenten keskuudessa 13,14 . Yhdistämällä aiemmin toisiinsa liittymätöntä DNA:ta rekombinaatiotapahtuma voi synnyttää uusia viruskantoja, jotka voivat tartuttaa uusia isäntiä ja kiertää isännän immuunivasteen. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että MERS-CoV:llä on kaksi pääkladia - A-klaadi ja B-klaadi, ja B-klaadi voidaan jakaa edelleen viiteen fylogeneettiseen ryhmään 15 . On todisteita siitä, että ryhmän III ja ryhmän V välillä oli tapahtunut rekombinaatiotapahtuma 15 . Epäselväksi jää kuitenkin, tapahtuiko rekombinaatiotapahtuma mahdollisesti muiden ryhmien välillä vai useiden fylogeneettisten ryhmien välillä. MERS-CoV:n genomi on yli 30 000 nukleotidin (nt) pituinen, ja se sisältää seitsemän ennustettua avointa lukukehystä (ORF) ja neljä rakenteellista geeniä - piikin (S), kuoren (E), kalvon (M) ja nukleokapsidin (N) 16 (täydentävä kuva 1c ). Beetakoronavirusten pinnalla sijaitseva piikkiproteiini (S) on yksi tärkeimmistä tekijöistä, jotka vaikuttavat niiden leviämiseen eri lajien välillä, koska se välittää viruksen ja reseptorin tunnistamista ja aktivoi siten viruksen infektioprosessin 17 . Lisäksi S-proteiinin N-terminaalissa oleva reseptoria sitova domeeni (RBD, receptor binding domain) on keskeinen tekijä beetakoronaviruksen pääsyssä isäntäsoluihin, ja mutaatiot koronaviruksen RBD:ssä vaikuttavat sen infektiokykyyn ja lajien väliseen kykyyn 18, 19 . Esimerkiksi vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV), toisen erittäin patogeenisen beetakoronaviruksen, piikkiproteiinin tutkimuksessa paljastui neljä aminoproteiinia

**Tulos**

MERS- CoV:n evolutiivinen dynamiikka: potentiaalinen rekombinaatio, positiivinen valinta ja leviäminen avoinna.

**Esimerkki 1.5504**

Taustaa: Kampylobakteerilajit ovat laajalle levinneitä zoonoosien aiheuttajia. Campylobacter jejuni aiheuttaa kampylobakterioosiksi kutsutun gastroenteriitin muodon. Kampylobakteerien lääkeresistenssiä pidetään vakavana uhkana. Kampylobakteeria koskevan kansallisen ja kansainvälisen tutkimustuotannon ymmärtämiseksi paremmin teimme tämän bibliometrisen katsauksen kampylobakteeria koskevista julkaisuista. Tätä tutkimusta voidaan käyttää arvioitaessa tutkijoiden, elintarvikealan sääntelyviranomaisten ja terveyspolitiikan päättäjien vuorovaikutuksen laajuutta ja reagointia kampylobakteerioosin maailmanlaajuiseen taakkaan. Menetelmät: Scopus-tietokantaa käytettiin hakemaan julkaisuja, joissa oli seuraavat hakusanat (Campylobacter/ campylobacteriosis, C. jejuni, C. coli). Tutkimusjaksoksi asetettiin vuodet 2000-2015. Huomioon otettiin kaikentyyppiset lehtiasiakirjat, lukuun ottamatta errata-julkaisuja. Bibliometriset indikaattorit, kuten julkaisujen vuotuinen kasvu, maan osuus, kansainvälinen yhteistyö ja viittausanalyysi, esiteltiin. Haettujen tietojen laatua arvioitiin epäsuorasti Hirschin indeksin ja lehtien iskukertoimen avulla. Tulokset: Haettiin yhteensä 5522 asiakirjaa, joiden viittausten mediaani (Q1-Q3) oli 9 (2-23) ja h-indeksi 113. Julkaisujen vuosittainen määrä kasvoi vaihtelevasti. Keskeiset johtavat lehdet olivat Applied and Environmental Microbiology journal ja Journal of Food Protection, joissa kummassakin oli 246 (4,46 %) julkaisua. Yhdysvallat (1309; 23,6 %) oli tuottavin maa ja Danmarks Tekniske Universitet (150; 2,7 %) oli tuottavin laitos. Puolet kymmenen tuottavimman maan joukosta oli eurooppalaisia. Ranskassa oli vähiten (33,5 %) artikkeleita, joissa oli kansainvälistä yhteistyötä, kun taas Alankomaissa (57,7 %) oli eniten artikkeleita, joissa oli kansainvälistä yhteistyötä. Noin puolet (50,1 %) haetuista artikkeleista oli julkaistu "immunologian/mikrobiologian" aihepiiriin kuuluvissa lehdissä. Paljon siteerattujen artikkeleiden pääaiheet olivat molekyylibiologia/genetiikka ja kampylobakterioosin aiheuttama kansanterveydellinen taakka. Kampylobakteereihin liittyvää lääkeresistenssiä käsitteleviä artikkeleita oli 728 (13,1 %), ja eniten viitatuissa artikkeleissa keskityttiin pääasiassa lisääntyvään resistenssiin kinoloneille ja fluorokinoloneille. Päätelmät: Kampylobakteeria koskevien julkaisujen määrä on selvästi lisääntynyt. Mikrobilääkkeiden järkevää käyttöä ihmisillä, siipikarjalla ja eläimillä suositellaan. Kansainvälistä yhteistyötä tarvitaan erityisesti uusien diagnostisten seulontatekniikoiden käyttöönotossa, jotta voidaan minimoida kampylobakteerin aiheuttama maailmanlaajuinen terveysrasitus ja varmistaa elintarvikkeiden turvallisuus.

**Tulos**

Kampylobakteeria koskevien julkaisujen bibliometrinen analyysi: (2000-2015)

**Esimerkki 1.5505**

Persianlahden yhteistyöneuvoston (GCC) maat kärsivät eniten MERS-CoV:stä. Tässä tutkimuksessa pyritään vertailemaan MERS-CoV:hen liittyvää yleistä tietoisuutta ja käytäntöjä GCC-maissa. Gulf Indicators (GI) -älypuhelinsovelluksen avulla tehtiin poikkileikkaustutkimus kuuden GCC-maan eli Saudi-Arabian, Kuwaitin, Yhdistyneiden arabiemiirikuntien, Qatarin, Bahrainin ja Omanin asukkaiden keskuudessa. Tutkimukseen osallistui yhteensä 1812 henkilöä. Kaikki olivat tietoisia MERS-CoV:stä, mutta MERS-CoV:hen liittyvät käsitykset ja käytännöt vaihtelivat suuresti eri maissa. Yli kaksi kolmasosaa oli joko "ei huolissaan" tai "hieman huolissaan" MERS-CoV-tartunnasta; useimmin mainittu syy oli se, että he uskoivat olevansa Allahin (Jumalan) suojeluksessa (40 prosenttia). Vaikka 79 prosenttia oli tietoinen siitä, että tauti voi tarttua tartunnan saaneen henkilön pisaroiden välityksellä, vain 12 prosenttia ilmoitti, että MERS-CoV tarttuu kamelien välityksellä; Saudi-Arabiassa asuvat ihmiset olivat tietoisempia tartunnasta. Kuitenkin vain 22 prosenttia vastaajista uskoi, että kamelit ovat MERS-CoV:n zoonoosireservoari. Ne, jotka olivat huolissaan MERS-CoV:n tarttumisesta (aOR: 1,6, 95 % CI: 1,2-2,1, p < 0,01) ja ne, jotka pitivät MERS-CoV:tä vakavana tautina vain niille, joilla on korkea riski (aOR: 1,5, 95 % CI: 1,1-2,1, p < 0,01), uskoivat todennäköisemmin, että kamelit ovat zoonoosilähde. KSA:n (aOR: 0,03, 95 % CI: 0,01-0,07, p < 0,01), UAE:n (aOR: 0,01, 95 % CI: 0,004-0,02, p < 0,01) ja Kuwaitin (aOR: 0,03, 95 % CI: 0,01-0,07, p < 0,01) asukkaat uskoivat kuitenkin harvemmin, että kamelit ovat pääasiallinen zoonoosilähde, verrattuna muista maista tulleisiin vastaajiin. Hygieniatoimenpiteitä toteutettiin yleisemmin kuin kamelien tai niistä saatavien raakatuotteiden välttämistä, mutta maiden välillä oli kuitenkin eroja. Tämä tutkimus osoittaa, että vaikka monet ihmiset ovat tietoisia meneillään olevasta MERS-CoV-epidemiasta, he eivät ymmärrä tarkasti MERS-CoV:n leviämistä ja ennaltaehkäisyä eivätkä noudata täysin ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä.

**Tulos**

Yleisön reaktio MERS-CoV:hen Lähi-idässä: iPhone-tutkimus kuudessa maassa.

**Esimerkki 1.5506**

Kädellisiä tuodaan Yhdysvaltoihin käytettäväksi tutkimukseen, kotieläinjalostukseen ja uhanalaisten populaatioiden lisäämiseen eläintarhoissa. Viimeisten 60 vuoden aikana NHP:iden tuontiohjelmista vastaavat henkilöt ovat havainneet sairastuvuutta ja kuolleisuutta, jotka tyypillisesti liittyvät tartuntatautien puhkeamiseen. Näihin taudinpurkauksiin on kuulunut tuberkuloosin, Herpesvirus sp:n, apinoiden verenvuotokuumeen ja filovirusinfektioiden, kuten Ebola- ja Marburg-virusten, kaltaisia tartunnanaiheuttajia. Jotkin taudinpurkaukset ovat vaikuttaneet sekä eläin- että ihmispopulaatioihin. Nämä epitsootiat johtuvat useista tekijöistä, kuten populaation tiheyden lisääntymisestä, naiivien populaatioiden altistumisesta uusille tartunnanaiheuttajille ja stressistä. Yhdysvaltoihin saapuvien eläinten karanteenikäsittelyä alettiin soveltaa yksittäisissä tutkimusohjelmissa eläinten terveyden parantamiseksi ja tutkimusohjelmiin tulevien eläinten laadun varmistamiseksi. Kädellisten karanteenia koskevien viranomaismääräysten kehittäminen liittyi siihen, että tunnustettiin, että maahantuodut kädelliset voivat aiheuttaa riskin kansanterveydelle. Tässä artikkelissa tarkastellaan lyhyesti NHP:iden tuonnin historiaa Yhdysvaltoihin ja tekijöitä, jotka ovat vaikuttaneet NHP:iden karanteenisäännösten kehittämiseen. Pääpaino on säädöksissä, jotka liittyvät tartuntatauteihin, kansanterveyteen ja kotimaisten kädellisten kolonioiden terveyteen. Näillä säännöksillä on ollut kaksitahoinen hyöty: ne ovat suojelleet kansanterveyttä ja vähentäneet eläinten sairastuvuutta ja kuolleisuutta tuonnin ja karanteenin aikana. Tarkastelemme kädellisten karanteenin nykykäytäntöjä ja -laitteita ja kartoitamme tulevaisuuden haasteita.

**Tulos**

Kädellisten karanteeni: Karanteeni: sen kehitys ja käytäntö

**Esimerkki 1.5507**

Taustaa: Merkittävä osa syöpäpotilaista käyttää täydentävää ja vaihtoehtoista lääketiedettä (CAM) tavanomaisten hoitojen (CT) ohella, kun taas pienempi osa lykkää tai lykkää CT:tä CAM:n hyväksi. Aiemmat tutkimukset, joissa on tutkittu vaihtoehtoista lääkehoitoa syöpäpotilaiden keskuudessa Lähi-idän alueella, ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia. Tässä tutkimuksessa selvitetään saudiarabialaisten syöpäpotilaiden CAM-käytön yleisyyttä ja mallia. Siinä käsitellään myös syöpäpotilaiden CAM-käytön mahdollisia hyötyjä ja haittoja sekä tutkitaan potilaiden uskomuksia ja avoimuutta terveydenhuollon tarjoajien kanssa CAM-käytön osalta. Menetelmät: Poikkileikkaustutkimus tehtiin syöpätautien osastoilla ja poliklinikoilla käyttäen osallistujien henkilökohtaisia haastatteluja. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 156 potilasta, joiden keski-ikä oli 50 vuotta (18-84). CAM:n käytön yleisyys oli 69,9 %; merkittävimmät CAM-tyypit olivat uskonnollisia, kuten rukoileminen (95,4 %), Koraanin lausuminen (88,1 %), Zamzam-veden nauttiminen (84,4 %) ja vesi, jonka päällä on luettu Koraania (63,3 %). Kamelinmaidon juomisesta ilmoitti 24,1 prosenttia CAM-käyttäjistä, kun taas kamelin virtsaa käytti 15,7 prosenttia. KAM:n käytölle annettiin useita syitä: 75 prosenttia ilmoitti käyttävänsä niitä syövän hoitoon, mielialan parantamiseen (18,3 %), kivun hallintaan (11,9 %), immuunijärjestelmän vahvistamiseen (11 %), fyysisen kunnon parantamiseen (6,4 %) ja ruokahalun parantamiseen (4,6 %). Kolmekymmentä prosenttia CAM-menetelmien käyttäjistä oli keskustellut asiasta lääkärinsä kanssa, mutta vain 7,7 prosenttia oli keskustellut asiasta hoitajiensa kanssa. Päätelmät: CAM-valmisteiden, myös kamelituotteiden, käyttö on hyvin yleistä syöpäpotilaiden keskuudessa Lähi-idässä, mutta nämä potilaat eivät välttämättä kerro CAM-valmisteiden käytöstä hoitaville lääkäreilleen ja hoitajilleen. Vaikka CAM-valmisteiden käytöstä voi olla hyötyä, jotkut niistä voivat olla hyvin haitallisia, erityisesti syöpäpotilaille. Kamelituotteiden ja luomistaudin sekä Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) välillä tiedetään olevan yhteys. Molemmat voivat johtaa valtavaan sairastuvuuteen immuunipuutteisilla potilailla. Lääkärin ja potilaan välinen viestintä CAM-valmisteiden käytöstä on erittäin tärkeää syövän hoidossa.

**Tulos**

Syöpäpotilaiden täydentävän ja vaihtoehtoisen lääketieteen käyttö: poikkileikkaustutkimus Saudi-Arabiassa.

**Esimerkki 1.5508**

Matkailuresurssit ovat kaupunkimatkailun kehittämisen edellytys ja perusta. Toisin kuin mineraalituotteet ja öljy, matkailun resurssit ovat uusiutuvia. Se, miten kaupunkien matkailuresursseja löydetään, luodaan, hallinnoidaan ja ylläpidetään, ratkaisee, voidaanko niitä käyttää kestävästi. Koska Weihai on perinteinen rannikkomatkailukaupunki Kiinassa, sillä ei ole selviä etuja muihin alueisiin verrattuna, Weihain olisi kehitettävä uusi matkailuresurssi, "eksoottisen kulttuurin" resurssi, joka tarjoaa alueellisen edun. Tässä asiakirjassa tutkitaan, onko Weihain matkailun "eksoottisen kulttuurin" resurssin kehittäminen mahdollista matkailuresurssien kestävän hyödyntämisen ja kehittämisen toteuttamiseksi.

**Tulos**

2011 International Conference on Green Buildings and Sustainable Cities Alueellisen edun tarjoamien matkailuresurssien kestävän kehityksen strategia: Eksoottisen kulttuurin resurssin kehittämisen toteutettavuuden tutkiminen Weihain kaupungissa Kiinassa vertaisarviointi APAAS:n vastuulla.

**Esimerkki 1.5509**

Taustaa: Kylälääkäreiden ryhmät ovat maaseutualueiden asukkaiden terveyden valvojia, ja niillä on tärkeä rooli maaseudun asukkaiden terveyden parantamisessa. Kylälääkäreiden suuri vaihtuvuus sekä yksilöllisesti että kollektiivisesti uhkaa kuitenkin kylälääkäreiden tiimien vakautta. Tässä tutkimuksessa arvioitiin työtyytyväisyyden, joustavuuden ja työhön sitoutumisen vaikutusta kylälääkärien vaihtuvuusaikeisiin ja tutkittiin työhön sitoutumisen ja joustavuuden välittävää roolia työtyytyväisyyden ja kylälääkärien vaihtuvuusaikeiden välillä Kiinassa. Menetelmät: Kvantitatiivinen tutkimus, jossa käytettiin pääosin strukturoituja kohtia sisältävää, itse annettua kyselylomaketta, tehtiin kylälääkäreiden keskuudessa, joiden otoskoko oli 2693 Shandongin maakunnan 1345 maaseutuklinikalta Kiinassa touko- ja kesäkuussa 2019. Kaikki muuttujat, mukaan lukien demografiset ominaisuudet, työtyytyväisyys, joustavuus, työhön sitoutuminen ja vaihtoaikomus, perustuivat saatavilla olevaan kirjallisuuteen, ja ne mitattiin 5- tai 6-pisteisellä Likertin asteikolla. Käytettiin sellaisia tilastollisia menetelmiä kuin yksisuuntainen ANOVA, kaksisuuntainen korrelaatio, eksploratiivinen faktorianalyysi (EFA) ja rakenteellinen yhtälömallinnus (SEM). Tulokset: Jopa 46,9 prosentilla koehenkilöistä oli korkeampi vaihtoaikomus ja yli 26,3 prosentilla keskisuuri vaihtoaikomus. Kylälääkäreiden työtyytyväisyydellä saattoi olla suora negatiivinen vaikutus vaihtoaikeeseen (β = - 0,37, p < 0,001), mutta myös epäsuora vaikutus työhön sitoutumisen kautta (β = - 0,04,= < 0,001). Samaan aikaan työhön sitoutumisella oli myös suora negatiivinen vaikutus vaihtoaikeeseen (β = - 0,13, p < 0,001), ja joustavuudella oli välillinen negatiivinen vaikutus vaihtoaikeeseen työhön sitoutumisen kautta (β = - 0,09, p < 0,001). Edellä mainitut tämän tutkimuksen tulokset vahvistivat vahvasti, että työtyytyväisyys, resilienssi ja työhön sitoutuminen olivat varhaisia, voimakkaita kylälääkärien vaihtoaikomuksen ennustajia. (Jatkuu seuraavalla sivulla) Johtopäätökset: Tulosten mukaan työtyytyväisyyden parantamiseksi olisi otettava vakavasti seuraavat asiat: kohtuulliset ja oikeudenmukaiset tulot, tehokas ylennysmekanismi, oikeudenmukainen sosiaalinen vanhusturva, kohtuullinen työmäärä ja vahvat psykologiset selviytymismekanismit työstressiä vastaan. Kylälääkäreiden vaihtuvuutta voitaisiin vähentää parantamalla työtyytyväisyyttä, joustavuutta ja työhön sitoutumista.

**Tulos**

Työtyytyväisyyden, joustavuuden ja työhön sitoutumisen vaikutus kiinalaisten kylälääkärien vaihtoaikeisiin: poikkileikkaustutkimus

**Esimerkki 1.5510**

Ei-virusperäinen geeninsiirto luurankolihakseen oli yksi ensimmäisistä geeniterapian sovelluksista, jotka siirtyivät kliiniseen käyttöön, pääasiassa siksi, että luurankolihas on helposti saatavilla oleva kudos paikallista geeninsiirtoa varten ja että ei-virusperäiset vektorit ovat suhteellisen turvallisia ja vähän immunogeenisia. Plasmidi-DNA, joko alastomana tai erilaisiin kemiallisiin aineisiin yhdistettynä, osoittautuu kuitenkin kohtalaisen tehokkaaksi ihmisillä, kun se ruiskutetaan paikallisesti, ja hyvin tehottomaksi (ja joissakin tapauksissa hyvin myrkylliseksi), kun se ruiskutetaan systeemisesti. Useita kliinisiä sovelluksia on kuitenkin aloitettu, ja ne perustuvat siirtogeeneihin, jotka on sovitettu hyvään paikalliseen vaikutukseen ja/tai laajaan fysiologiseen tulokseen (esim. voimakkaat humoraaliset ja soluvälitteiset immuunivasteet DNA-rokotteiden käyttöönoton jälkeen). Neuromuskulaariset sairaudet vaikuttavat haastavammilta ei-viraalisille vektoreille. Kuitenkin sellaisten terapeuttisten proteiinien paikallinen tuotanto, jotka voivat vaikuttaa kauempana injektiokohdasta, ja/tai turvallisten plasmidien hydrodynaaminen perfuusio ovat edelleen elinkelpoinen perusta lihassairauksien, kakeksian ja perifeeristen neuropatioiden ei-virusperäiselle geeniterapialle.

**Tulos**

Ei-virusvektori lihasvälitteistä geeniterapiaa varten

**Esimerkki 1.5511**

Nykyisillä diagnostisilla menetelmillä Streptococcus pneumoniae -bakteerin osoittamiseksi lapsilla, joilla epäillään invasiivista pneumokokkitautia, on tarkkuuteen, oikea-aikaisuuteen ja potilaan tarpeisiin liittyviä rajoituksia. Tässä tutkimuksessa pyrittiin määrittämään reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla nenänielunäytteistä määritetyn pneumokokkikuorman suorituskyky invasiivisen pneumokokkitaudin diagnosoinnissa lapsilla. Vastaava tapaus-verrokkitutkimus, joka koski Manhiçan piirisairaalaan (Mosambik) otettuja alle 5-vuotiaita potilaita, joilla oli invasiivinen pneumokokkitauti, ja oireettomia kontrolleja, jotka rekrytoitiin eri ajanjaksoina vuosina 2006-2014. Tapaukset vahvistettiin positiivisella S. pneumoniae -bakteeriviljelyllä verestä tai aivo-selkäydinnesteestä. Tapauksista ja kontrolleista kerättiin nenänielun aspiraatit, ja pneumokokkitiheys määritettiin lytA-reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla. Tutkimukseen osallistui kolmekymmentä tapausta (keski-ikä 12,8 kuukautta) ja kuusikymmentä kontrollia (keski-ikä 11,7 kuukautta), joista 70 prosenttia oli miehiä. Nenänielun pneumokokin kantajuus oli korkea molemmissa ryhmissä: 28/30 (93,3 %) tapauksia ja 53/60 (88,3 %) kontrolleja (p = 0,71). Keskimääräinen

**Tulos**

Nenänielun bakteerikuormitus merkkiaineena invasiivisen pneumokokkitaudin nopeaa ja helppoa diagnosointia varten mosambikilaisilla lapsilla.

**Esimerkki 1.5512**

Vastasyntyneiden ripuli on edelleen lypsävasikoiden ensisijainen kuolinsyy kaikkialla maailmassa, ja optimaalisia hoitoprotokollia tarvitaan. Hoidon päätavoitteet ovat nesteytyksen ja elektrolyyttipitoisuuksien palauttaminen, vahvan ionin (metabolisen) asidemian korjaaminen ja ravitsemuksellisen tuen antaminen. Suun kautta annettavien elektrolyyttiliuosten antaminen on jo pitkään ollut ensisijainen menetelmä, jota käytetään vastasyntyneiden ripulin hoitoon ihmisillä ja vasikoilla, koska elektrolyyttiliuokset pystyvät vastaamaan kaikkiin hoidon ensisijaisiin tavoitteisiin. Oletimme, että vasikoilla, joilla on keskivaikea nestehukka, suun kautta annettavat elektrolyytit olisivat yhtä hyviä tai parempia kuin pienet määrät laskimonsisäisiä (IV) tai ihonalaisia (SC) nesteitä. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen päätavoitteena oli verrata kaupallisesti saatavilla olevan suun kautta annettavan elektrolyyttiliuoksen (OES) kykyä elvyttää ripulista kärsiviä vasikoita yksinään tai yhdessä hypertonisen keittosuolaliuoksen kanssa pieniin määriin suonensisäistä tai nestehoitoa. Tässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin 33 holstein-vasikkaa, jotka olivat 5-14 päivän ikäisiä. Ripuli ja kuivuminen aiheutettiin lisäämällä sakkaroosia maidonkorvikkeeseen. Lisäksi annettiin hydroklooritiatsidia ja spironolaktonia suun kautta ja furosemidia lihakseen. Masennustila, kliiniset nesteytysarvot, ulosteen koostumus ja ruumiinpaino kirjattiin säännöllisin väliajoin. Hoito aloitettiin, kun vasikoilla oli vaikea ripuli ja plasmatilavuus väheni vähintään 10 %. Vasikat jaettiin satunnaisesti yhteen neljästä hoitoryhmästä, joissa oli 8-9 vasikkaa ryhmää kohti: (1) OES; (2) OES ja hypertoninen suolaliuos (4 ml/kg, IV); (3) IV-nesteytys (laktatoitua Ringerin liuosta, 2 l); tai (4) SC-nesteytys (laktatoitua Ringerin liuosta, 2 l). Hoidot annettiin 0 ja 12 tunnin kuluttua. Muutokset plasman tilavuudessa, veren pH:ssa, elektrolyyttiarvoissa ja fysikaalisten tutkimusten pistemäärissä määritettiin ennen hoitoa ja uudelleen 1, 2, 4, 8 ja 12 tunnin kuluttua kustakin hoidosta. Kaikki neljä hoitoa onnistuivat lopulta parantamaan nesteytystä ja nostamaan veren pH:ta; kuitenkin molempien OES:ää saaneiden ryhmien eläimet elvytettiin paljon nopeammin kuin IV- tai SC-nestettä saaneiden ryhmien eläimet. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että suun kautta annettavat elektrolyyttivalmisteet ovat edelleen kultainen standardi elvytettäessä ripulivasikoita, joilla on kohtalainen nestehukka ja happomyrkytys, ja ne toimivat todennäköisesti paremmin kuin pienet määrät Ringerin laktatoitua infuusioliuosta. Ihonalainen nesteytys itsessään on huono hoitovaihtoehto, ja sitä olisi käytettävä ainoastaan tukihoitona hypovolemian ja metabolisen asidoosin alkukorjauksen jälkeen.

**Tulos**

Oraalisen, suonensisäisen ja ihonalaisen nestehoidon vertailu ripulista kärsivien vasikoiden elvyttämisessä.

**Esimerkki 1.5513**

Viimeaikaiset hiirillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että proteiinityrosiinifosfataasi SHP-1 on keskeinen negatiivinen säätelijä tulehdusta edistävälle sytokiinisignaloinnille, TLR-signaloinnille ja tulehdusgeenien ilmentymiselle. Lisäksi hiirillä, joilta geneettisesti puuttuu SHP-1 (me/me), on voimakas alttius tulehdukselliselle keskushermoston demyelinaatiolle verrattuna villityypin hiiriin. SHP-1:n puutos saattaa vaikuttaa pääasiassa tulehduksellisissa makrofageissa ja lisätä CNS:n demyelinaatiota, sillä SHP-1-puutteisilla makrofageilla esiintyy tulehduksellisten efektorimolekyylien yhteisekspressiota ja lisääntynyttä demyelinaatioaktiivisuutta me/me-hiirissä. Hiljattain raportoimme, että multippeliskleroosipotilaiden (MS-potilaiden) PBMC:ssä on puute SHP-1:n ilmentymisessä suhteessa normaaleihin kontrollihenkilöihin, mikä viittaa siihen, että SHP-1:n puutoksella voi olla samanlainen rooli MS-taudissa kuin hiirillä havaittu. Siksi oli välttämätöntä tutkia SHP-1:n spesifistä ilmentymistä ja toimintaa MS-potilaiden makrofageissa. Tässä dokumentoimme, että MS-potilaiden makrofageilla on puutteellinen SHP-1-proteiinin ja mRNA:n ilmentyminen suhteessa normaalien kontrollihenkilöiden makrofageihin. Matalamman SHP-1:n toiminnallisten seurausten tutkimiseksi STAT6:n, STAT1:n ja NF-κB:n aktivaatio kvantifioitiin, ja MS-potilaiden makrofageissa havaittiin näiden transkriptiotekijöiden lisääntynyttä aktivaatiota. Tämän havainnon mukaisesti useat STAT6-, STAT1- ja NF-κB-vasteiset geenit, jotka välittävät tulehduksellista demyelinaatiota, lisääntyivät MS-potilaiden makrofageissa sytokiini- ja TLR-agonistististimulaation jälkeen. SHP-1:n puutteen suoraa roolia makrofagien muuttuneessa toiminnassa tukee se, että SHP-1:n kokeellinen vähentäminen normaalien koehenkilöiden makrofageissa johti STAT/NF-κB-aktivaation lisääntymiseen ja tulehdusgeenien ilmentymisen lisääntymiseen MS-potilaiden makrofageissa havaituille tasoille. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että MS-potilaiden makrofageissa esiintyy SHP-1:n ilmentymisen puutetta, STAT6:n, STAT1:n ja NF-κB:n lisääntynyttä aktivaatiota ja vastaavaa tulehdusprofiilia, joka voi olla tärkeää makrofagien välittämän demyelinaation kontrolloimisessa MS-taudissa. Potilaat ja normaalit koehenkilöt luovuttivat 50 ml verta, joka oli kerätty heparinatseerattuihin putkiin. Veri laimennettiin 1:1 Hankin tasapainotetulla suolaliuoksella (Hank's balanced salt solution, HBSS) ja peitettiin lymfosyyttien Christophi et al.

**Tulos**

Multippeliskleroosipotilaiden makrofageilla on puutteellinen SHP-1-ekspressio ja tehostunut tulehdusfenotyyppi HHS Public Access

**Esimerkki 1.5514**

Joulukuussa 2019 SARS-CoV-2:n aiheuttama vuoden 2019 uusi koronavirustauti (COVID-19) ilmaantui Kiinassa, ja se on nyt levinnyt moniin maihin. Raskaana olevat naiset ovat COVID-19:lle alttiita väestöryhmiä, joilla on suurempi todennäköisyys saada komplikaatioita ja jopa kehittyä vakavaksi sairaudeksi. Raportoimme vastasyntyneen COVID-19-infektiotapauksesta Kiinassa, jossa nielun pyyhkäisynäytteet testattiin positiivisiksi rRT-PCR-määrityksellä 36 tuntia syntymän jälkeen. On kuitenkin vielä vahvistamatta, onko kyseessä vertikaalinen siirtyminen äidistä lapseen.

**Tulos**

Tapausselostus vastasyntyneiden COVID-19-infektiosta Kiinassa

**Esimerkki 1.5515**

Tärkein syy altistaa ihmiset avaruuslennon riskeille on heidän kykynsä suorittaa monimutkaisia tehtäviä ja tehdä monimutkaisia päätöksiä. Täyttääkseen tämän tehtävänsä miehistön on oltava suojattu suorituskyvyn alkeelliseltakin heikkenemiseltä. Avaruusympäristö sisältää potentiaalisia vaaroja mikrogravitaatiosta tarttuviin mikro-organismeihin ja kemiallisiin myrkkyihin. Laaja kirjallisuus osoittaa, että alkavia toimintakyvyn häiriöitä voi esiintyä jo pienellä altistumisella myrkyllisille aineille ja ne voivat heikentää suorituskykyä. Tällaisia kysymyksiä on tutkittava ennen kuin tehdään peruuttamattomia päätöksiä avaruusalusten suunnittelusta.

**Tulos**

PITKIEN AVARUUSLENTOJEN TOKSIKOLOGISET VAIKUTUKSET

**Esimerkki 1.5516**

Koronaviruksen replikaasi-transkriptaasikompleksi on virus- ja soluproteiinien muodostama kokonaisuus, joka välittää genomin ja subgenomin kokoisten mRNA:iden synteesiä viruksen tartuttamassa solussa. Tässä raportoimme geneettisen ja toiminnallisen analyysin 19:stä Murine hepatiittiviruksen MHV-A59:n lämpötilaherkästä (ts) mutantista, jotka eivät kykene syntetisoimaan viruksen RNA:ta, kun infektio aloitetaan ja sitä ylläpidetään lämpötilassa, joka ei ole suotuisa. Sekä klassisen että biokemiallisen komplementaatioanalyysin perusteella voimme ennustaa, että suurin osa MHV-A59:n ORF1a:n replikaasigeenituotteista (ei-rakenteelliset proteiinit nsp1-nsp11) muodostavat yhden komplementaatioryhmän (cistroni1), kun taas ORF1b:n koodaamat replikaasigeenituotteet (ei-rakenteelliset proteiinit nsp12-nsp16) pystyvät toimimaan trans-toimintana, ja ne muodostavat vähintään kolme, mahdollisesti viisi muuta komplementaatioryhmää (cistronit II-VI). Lisäksi olemme tunnistaneet ei-rakenteellisissa proteiineissa nsp 4, nsp5, nsp10, nsp12, nsp14 ja nsp16 mutaatioita, jotka ovat vastuussa kahdeksan MHV-A59-mutantin ts-fenotyypistä, minkä perusteella voimme päätellä, että nämä proteiinit ovat välttämättömiä toimivan replikaasetranskriptaasikompleksin kokoamiselle. Analyysimme viruksen RNA:n synteesistä ts-mutanttien viruksen infektoimissa soluissa antaa meille mahdollisuuden erottaa kolme fenotyyppiä, jotka liittyvät tiettyjen mutanttien kyvyttömyyteen syntetisoida viruksen RNA:ta lämpötilassa, joka ei ole suotuisa. Mutantti LA ts6 näytti olevan viallinen negatiivisten säikeiden synteesin jatkumisessa, mutantti Alb ts16 näytti muodostavan negatiivisia säikeitä, mutta niitä ei hyödynnetty positiivisten säikeiden RNA-synteesissä, ja mutantti Alb ts22 oli viallinen sekä positiivisten että negatiivisten säikeiden RNA:n pidentymisessä. Näiden tulosten perusteella ehdotamme mallia, joka kuvaa viruksen RNA-synteesin reittiä MHV-A59-infektoituneissa soluissa. Näiden mutanttien biokemiallisten lisäanalyysien avulla pitäisi pystyä tunnistamaan tämän polun välituotteita ja selvittämään siihen osallistuvien virusreplikaasiproteiinien tarkat toiminnot. Viittaus: Sawicki SG, Sawicki DL, Younker D, Meyer Y, Thiel V, et al. (2005) Koronaviruksen replikaasi-transkriptaasiproteiinien toiminnallinen ja geneettinen analyysi. PLoS Pathog 1(4): e39.

**Tulos**

Koronaviruksen replikaasi-transkriptaasiproteiinien toiminnallinen ja geneettinen analyysi

**Esimerkki 1.5517**

A B S T R A K T Akuutti hepatopankreoosin kuoliotauti (AHPND), joka tunnetaan myös nimellä Early mortality syndrome (EMS), on hiljattain ilmaantunut tappava tauti, joka on aiheuttanut suuria taloudellisia tappioita katkarapujen vesiviljelyssä. Etiologiset aiheuttajat ovat Vibrio spp. jotka kantavat Photorhabdus Insect-Related (Pir) -toksiinigeenejä pirA ja pirB. Kehitettiin multipleksi SYBR Green -realtime PCR, joka osoittaa pirA:n, pirB:n ja kaksi sisäistä kontrolligeeniä, katkaravun 18S rRNA- ja bakteerin 16S rRNA-geenit, yhdessä reaktiossa. PirB-alkuaineet monistavat pirB-geenin 3'-loppua, mikä mahdollistaa sellaisten Vibrio spp. mutanttien havaitsemisen, jotka sisältävät pirA:n täydellisen deletion ja pirB:n osittaisen deletion. Määritys havaitsee myös mutantit, jotka sisältävät koko pirA-geenin ja pirB-geenin deletion. Koska molemmat toksiinigeenit ovat välttämättömiä taudin kehittymiselle, tällä määrityksellä voidaan erottaa toisistaan patogeeniset Vibrio spp. kannat, jotka aiheuttavat AHPND:tä katkaravuissa, ja mutantit, jotka eivät aiheuta tautia. PirA:n, pirB:n, 18S rRNA:n ja 16S rRNA:n amplikonien sulamislämpötilat olivat 78,21 ± 0,18, 75,20 ± 0,20, 82,28 ± 0,34 ja 85,41 ± 0,21 °C, jotka olivat helposti erotettavissa toisistaan. Lisäksi tehtiin dupleksinen reaaliaikainen PCR-testi suunnittelemalla TaqMan-koettimet pirA- ja pirB-alkuaineille. Diagnostista herkkyyttä ja spesifisyyttä verrattiin SYBR Green- ja TaqMan-määritysten välillä. Molemmat määritykset osoittivat samanlaista herkkyyttä ja havaitsemisraja oli 10 kopiota pirA:n ja pirB:n osalta, eikä kummassakaan määrityksessä havaittu ristireaktioita muiden tunnettujen bakteeri- ja viruspatogeenien kanssa katkaravuissa. Molempien määritysten suuri herkkyys tekee niistä sopivia AHPND:tä aiheuttavien Vibrio spp:n pirA- ja pirB-geenien pienten kopioiden havaitsemiseen sekä ei-patogeenisten mutanttien havaitsemiseen.

**Tulos**

Multiplex SYBR Green- ja duplex TaqMan-reaaliaikaiset PCR-määritykset Photorhabdus Insect-Related (Pir) -toksiinigeenien pirA ja pirB havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.5518**

Kemokiini CXCL10 tuotetaan infektion ja tulehduksen aikana aktivoimaan kemokiinireseptori CXCR3:a, joka on tärkeä lymfosyyttien liikkumisen ja aktivoitumisen säätelijä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida CXCL10:n osuutta kokeellisen septisen sokin patogeneesissä hiirillä. Menetelmät: Septinen sokki aiheutettiin CLP:llä (cecal ligation and puncture) hiirille, jotka elvytettiin laktatoidulla Ringerin liuoksella ja joissakin tapauksissa laajakirjoisella antibiootilla Primaxinilla. Tutkimukset suoritettiin CXCL10:n tyrmäyshiirillä ja hiirillä, joita hoidettiin anti-CXCL10-immunoglobuliini G:llä (IgG). Päätepisteisiin kuuluivat leukosyyttien kulkeutuminen ja aktivoituminen, ruumiin sisälämpötila, plasman sytokiinipitoisuudet, bakteerien puhdistuma ja eloonjääminen. Tulokset: CXCL10:n pitoisuudet plasmassa ja vatsaontelossa olivat korkeat CLP:n aiheuttaman septisen sokin aikana. Eloonjääminen parani merkittävästi CXCL10:n tyrmäyshiirillä (CXCL10KO) ja hiirillä, joita hoidettiin anti-CXCL10 IgG:llä, verrattuna kontrolleihin. CXCL10KO-hiirillä ja anti-CXCL10 IgG:llä hoidetuilla hiirillä havaittiin heikentynyt hypotermia, alhaisemmat interleukiini-6:n (IL-6) ja makrofagien inhibitorisen proteiini-2:n (MIP-2) pitoisuudet plasmassa sekä vähentynyt luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) aktivoituminen verrattuna kontrollihiiriin. Veren ja keuhkojen bakteeritaakka oli pienempi kuin kontrollihiirillä CXCL10-puutteisilla hiirillä, mutta ei anti-CXCL10 IgG:llä hoidetuilla hiirillä. Hiirten hoito anti-CXCL10 IgG:llä sekä nesteillä ja Primaxinilla 2 tai 6 tuntia CLP:n jälkeen paransi merkittävästi eloonjäämistä verrattuna hiiriin, joita hoidettiin epäspesifisellä IgG:llä samoissa olosuhteissa. Päätelmät: CXCL10:llä on merkitystä CLP:n aiheuttaman septisen sokin patogeneesissä, ja se voisi toimia terapeuttisena kohteena septisen sokin akuuttivaiheessa.

**Tulos**

CXCL10:n rooli kokeellisen septisen sokin patogeneesissä

**Esimerkki 1.5519**

Tavoite. Tutkia, onko C-vitamiini tehokas flunssan hoidossa. Menetelmä. Kun National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library, Elsevier, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP-tietokannat ja WANFANG-tietokannat oli systemaattisesti tutkittu, 9 satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta sisällytettiin RevMan 5.3 -ohjelmistolla tehtyyn meta-analyysiin, ja kaikki tutkimukset olivat englanninkielisiä. Tulokset. C-vitamiinin arvioinnissa havaittiin, että ylimääräisten terapeuttisten annosten antaminen vilustumisen alkaessa rutiinilisäyksestä huolimatta auttoi lyhentämään vilustumisen kestoa (keskimääräinen ero (MD) = -0,56, 95 prosentin luottamusväli (CI) [-1,03, -0,10] ja P = 0,02), lyhentämään sisätiloissa oleskeluaikaa (MD = -0.41, 95 %:n CI [-0,62, -0,19] ja P = 0,0002) ja lievittää siihen liittyviä oireita, kuten rintakipua (MD = -0,40, 95 %:n CI [-0,77, -0,03] ja P = 0,03), kuumetta (MD = -0,45, 95 %:n CI [-0,78, -0,11] ja P = 0,009) ja vilunväristyksiä (MD = -0,36, 95 %:n CI [-0,65, -0,07] ja P = 0,01). Päätelmät. Lisäannokset C-vitamiinia voisivat hyödyttää joitakin potilaita, jotka sairastuvat flunssaan päivittäisestä C-vitamiinilisien käytöstä huolimatta.

**Tulos**

Päivittäiseen lisäannokseen perustuva ylimääräinen C-vitamiiniannos lyhentää flunssaa: Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten meta-analyysi.

**Esimerkki 1.5520**

Taustaa: Maaliskuun 31. päivänä 2013 Itä-Kiinassa raportoitiin ensimmäisistä ihmisiin tarttuneista uuden A/H7N9-influenssaviruksen tartunnoista. Epidemia laajeni nopeasti maantieteellisesti ja laajuudeltaan, ja 3. kesäkuuta 2013 mennessä raportoitiin yhteensä 132 laboratoriossa vahvistettua tapausta 10:ssä Kiinan maakunnassa ja Taiwanissa. A/H7N9-tapausten määrä on pysähtynyt viime viikkoina, mikä johtunee siitä, että elävien lintujen markkinat on suljettu pahimmin saastuneilla alueilla. Vertailemme tässä influenssa A/H7N9:n leviämismahdollisuuksia muiden uusien taudinaiheuttajien leviämismahdollisuuksiin ja arvioimme interventiotoimenpiteiden vaikutusta pandemiavalmiuden ohjaamiseksi. Käytimme Bayesin lähestymistapaa yhdistettynä SEIR (Susceptible-Exposed-Infectious-Removed) -siirtymismalliin, joka sovitettiin päivittäisiin tapaustietoihin, arvioidaksemme A/H7N9:n lisääntymislukua (R) maakunnittain ja arvioidaksemme elävien lintujen markkinoiden sulkemisen vaikutusta huhti- ja toukokuussa 2013. Simulointitutkimukset auttoivat määrittämään lähestymistapamme suorituskyvyn uuden taudinaiheuttajan yhteydessä, jossa ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta on vähäistä ja useimmat tapaukset johtuvat leviämistapahtumista. Käytimme myös vaihtoehtoisia lähestymistapoja R:n arvioimiseksi yksilötason tietojen perusteella aiemmasta altistumisesta ja vertasimme influenssa A/H7N9:n tartuntamahdollisuuksia muiden viimeaikaisten zoonoosien tartuntamahdollisuuksiin. Tulokset: A/H7N9-epidemiaa koskevat R-arviot olivat alle epidemiakynnyksen, joka vaaditaan pysyvälle ihmisestä toiseen tapahtuvalle tartunnalle, ja ne pysyivät koko tutkimusjakson ajan lähellä 0,1:tä, ja Bayesin menetelmän 95 prosentin uskottavuusvälit olivat laajat (0,01-0,49). Bayesin estimointimenetelmää hallitsi kuitenkin ennakkojakauma, koska tapaustietoihin sisältyi suhteellisen vähän tietoa. Kasvuvauhdin havaittiin hidastuvan tilastollisesti merkitsevästi 6. huhtikuuta 2013 jälkeen, mikä on johdonmukaista elävien lintujen markkinoiden ennaltaehkäisevään sulkemiseen liittyvän A/H7N9-viruksen leviämisen vähenemisen kanssa. Vaikka luottamusvälit ovat laajat, A/H7N9:n arvioitu tartuntamahdollisuus vaikuttaa pienemmältä kuin viimeaikaisten zoonoosiuhkien, kuten lintuinfluenssa A/H5N1:n, sikainfluenssa H3N2sw:n ja Nipah-viruksen. Päätelmät: Vaikka H7N9-viruksen R-arvioihin liittyy edelleen paljon epävarmuutta rajallisten epidemiologisten tietojen vuoksi, kaikki saatavilla oleva näyttö viittaa siihen, että tartuntapotentiaali on pieni. A/H7N9-viruksen tartuntamahdollisuuksien jatkuva seuranta on ratkaisevan tärkeää tulevina kuukausina, koska torjuntatoimenpiteitä saatetaan lieventää ja kausiluonteiset tekijät voivat edistää taudin leviämistä kylminä kuukausina.

**Tulos**

Influenssa A/H7N9:n tartuntamahdollisuudet

**Esimerkki 1.5521**

Selvittääksemme B-hepatiitti (HB) -rokotusohjelman vaikutusta HB-pinta-antigeenin (HBsAg) ja HB-kuoriantigeenin (HBeAg) esiintyvyyteen sekä HBeAg:n poistamisen onnistumisprosenttia synnyttäjien keskuudessa keräsimme tietoja synnyttäjistä, jotka synnyttivät vuosina 2000-2010, ja kirjasimme HB-statuksen synnytyksen jälkeen niiden synnyttäjien osalta, joilla oli positiivinen HBeAg ennen synnytystä. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 8696 synnyttäjää, joista 113:lle, joilla oli synnytystä edeltävä positiivinen HBeAg-arvo, lähetettiin kutsu takaisin. HBsAg:n esiintyvyys väheni tutkimusjakson aikana erityisesti rokotetussa kohortissa, kun taas HBeAg:n esiintyvyydessä ei tapahtunut muutosta. Ulkomaalaisilla synnyttäjillä HBeAg-positiivisten osuus oli suurempi ja HBeAg:n poistuminen viivästyi, ja niillä, joilla oli korkeampi painoindeksi (> 24 kg/m 2 ), HBeAg:n poistuminen tapahtui aikaisemmin (51,9 % vs. 23,9 %, p = 0,005). Vain 30 %:lla ennen syntymää HBeAg-positiivisista tutkittavista HBeAg-arvot muuttuivat negatiivisiksi 5 vuotta synnytyksen jälkeen. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että HB-infektion laskusuuntaus, jolla on enemmän merkitystä rokotettujen synnyttäjien keskuudessa, kuvastaa tehokasta ennaltaehkäisyä ja yleisen HB-immunisoinnin vaikutusta. Siitä huolimatta on tarpeen seurata aggressiivisesti synnyttäjiä, jotka ovat HBeAg-positiivisia synnytyksen jälkeen, ja kehittää erilaisia kansanterveyspolitiikkoja endeemisiltä alueilta tuleville ulkomaalaisille synnyttäjille. Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 1212 |

**Tulos**

Muutokset HBsAg:n ja HBeAg:n esiintyvyydessä: 8696 synnyttäjän tutkimus hyvin rokotetulla alueella OPEN OPEN

**Esimerkki 1.5522**

Respiratory syncytial virus Nasofaryngeaalinen aspiraatti Bronchiolitis Respiratory PCR Taustaa: Bronchiolitis on yleisin syy sairaalahoitoon pienillä lapsilla. Hengitysteiden syncytialiviruksen (RSV) lisäksi siihen on yhä useammin liitetty myös muita viruksia. Myös testausohjeet ovat muuttuneet. Tavoitteet: Vertailla RSV:n aiheuttaman keuhkoputkentulehduksen vuoksi hoitoon otettujen pienten lasten kliinispatologisia tuloksia verrattuna rinovirukseen (RV) ja tunnistaa siihen liittyvät riskitekijät/epidemiologiset tekijät. Menetelmät: Tähän tutkimukseen otettiin mukaan alle kaksivuotiaat lapset, jotka otettiin sairaalaan kliinisen bronkioliitin diagnoosin perusteella ja joiden tulokset olivat positiiviset joko RSV:n tai RV:n osalta. Kontrolliryhmänä olivat polymeraasiketjureaktio-negatiiviset tapaukset, joissa käytettiin laajennettua hengitystieviruspaneelia. Retrospektiiviset tiedot kerättiin sukupuolesta, riskitekijöistä, hengitystuesta, suonensisäisistä nesteistä ja antibiooteista. Tulokset, kuten sairaalassaoloaika (LOS) ja tarve siirtyä korkean hoidon yksikköön/lasten tehohoitoyksikköön, otettiin huomioon. Tulokset: Kaksisataa kaksikymmentäseitsemän nenänielun aspiraattinäytettä 437:stä oli positiivinen joko RSV:lle (N ¼ 162) tai RV:lle (N ¼ 65). Tapausten mediaani-ikä oli kolme kuukautta, ja 75 prosentilla oli vähintään yksi riskitekijä. Riskitekijöitä oli enemmän RV-ryhmässä (P ¼ 0,004). RV oli suurin osa tapauksista RSV-kauden ulkopuolella (P < 0,01). RV:hen liittyvän bronkioliitin hoitoaika oli pidempi (yli seitsemän päivää) (P < 0,05) ja rintakehän röntgenkuvauksen ja/tai antibioottien tarve lisääntyi (P < 0,05). Suonensisäisten nesteiden ja hengitystuen käyttö oli suurempaa RV-ryhmässä, mutta ero ei ollut merkittävä. Päätelmät: RV on toiseksi yleisin keuhkoputkentulehdukseen liittyvä patogeeni, ja sitä eristetään ympäri vuoden. Tämä voi olla tärkeää niiden potilaiden kohdalla, joilla on riskitekijöitä, jotka johtavat pitkittyneeseen LOS-jaksoon. Lisätutkimuksia tarvitaan RV:n tarkan roolin selvittämiseksi tässä yleisessä sairaudessa, erityisesti perinteisen RSV-kauden ulkopuolella. Kruunu

**Tulos**

Hengitystie-synkyyti-virukseen ja rinovirukseen liittyvä bronkioliitti alle 2-vuotiailla lapsilla englantilaisessa yleissairaalassa.

**Esimerkki 1.5523**

Kiinnostus lepakoiden levittämiä tauteja ja loisia kohtaan on kasvanut viime vuosikymmenen aikana ihmisten terveyteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi. Lepakkoisäntälajien loislajiston monimuotoisuuden taustatekijöitä on kuitenkin tutkittu liian vähän, samoin kuin loislajiston runsauden ja uusien riskien välisiä yhteyksiä. Näin ollen pyrimme tutkimaan tekijöitä, jotka selittävät makro- ja mikroparasiittilajirikkautta Kaakkois-Aasian lepakoissa, jotka ovat kehittyvien tartuntatautien kriisipesäke. Ensiksi tunnistimme lepakkolajeja, joiden näytteenottoa on lisättävä patogeenien löytämiseksi. Lähestymistapamme korostaa patogeenitutkimuksen eroja saman suvun sisällä olevien lajien, kuten Rhinolophus ja Pteropus, välillä. Toiseksi vertaileva analyysi, jossa käytettiin riippumattomien kontrastien menetelmää, mahdollisti lepakoiden lois- ja virusmonimuotoisuutta selittävien todennäköisten tekijöiden tunnistamisen. Tuloksemme osoittivat, että lepakoiden levinneisyysmuodolla, joka on lepakoiden levinneisyyden pirstoutuneisuuden indeksi, on keskeinen merkitys loislajiston monimuotoisuudelle, joka liittyy sekä virus- että endoparasiittilajien runsauden vähenemiseen. Keskustelemme siitä, miten tutkimuksemme voi auttaa ymmärtämään paremmin loislajirikkauden ja esiintymisen välistä yhteyttä.

**Tulos**

Kaakkois-Aasian lepakoiden lois- ja viruslajirikkaus: Alueen pirstoutuneisuudella on merkitystä

**Esimerkki 1.5524**

Tarkoitus: Ensihoidon sairaanhoitajat osallistuvat sairauksien kehittymisen myötä kehittyvien epidemioiden hallintaan. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia kontekstuaalisia tekijöitä, jotka estävät ensihoitajia suoriutumasta tehtävistään epidemian puhjetessa. Menetelmät: Tutkimuksessa käytettiin laadullista kuvailevaa tutkimusmenetelmää, jolla selvitettiin ensihoidon sairaanhoitajien kokemuksia ja käsityksiä. Osallistujat rekrytoitiin tarkoituksellisesti 12 hongkongilaisesta päivystysosastosta. Puolistrukturoidut yksilöhaastattelut tehtiin 26:n ensihoitajan kanssa. Äänitallennetut haastattelut kirjoitettiin sanatarkasti puhtaaksi ja tulkittiin temaattisen analyysin avulla. Tulokset: Analyysissä nousi esiin neljä toisiinsa kietoutunutta teemaa: resurssien rajallisuus, infektioiden uhka, kaikkialla tapahtuvat muutokset ja epävarmuustekijät. Nämä teemat kuvasivat ensihoitajien työympäristöön liittyviä rajoitteita ja haasteita. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa kuvattiin niiden olosuhteiden epävakautta ja haavoittuvuutta, joihin ensihoitajat joutuivat epidemiatapahtumien aikana. Tulokset valaisevat sairaaloiden ja päivystysosastojen merkitystä sekä teknisten ongelmien että sopeutumishaasteiden käsittelyssä, joita ensihoitajat kohtaavat epidemiatapahtumien aikana.

**Tulos**

Kvalitatiivinen kuvaileva tutkimus niistä taustatekijöistä, jotka vaikuttavat ensihoitajien käytäntöön uusien tartuntatautien hallinnassa.

**Esimerkki 1.5525**

Taustaa Influenssan väestöön kohdistuvien vaikutusten arviointi, mukaan lukien tartuntariski, sairastuminen tartunnan saatuaan, sairauden vakavuusaste ja sairauskäyntien määrä, on olennaisen tärkeää tulevan valvonnan ja ennaltaehkäisyn kannalta. Tarkoituksenamme oli verrata kausi- ja pandemiainfektion aiheuttamaa taakkaa ja vakavuutta yhteisössä eri ikäryhmissä ja tutkimusvuosina sekä saada tietoa siitä, missä määrin perinteinen seuranta aliarvioi tätä taakkaa. Menetelmät Seurasimme kausiinfluenssan ja pandemiallisen influenssan kulkua viiden peräkkäisen kohortin aikana (Englanti 2006-11; 5448 henkilövuoden seuranta) käyttäen kauden aikaista ja kauden jälkeistä serologiaa, viikoittaista sairausraportointia ja RT-PCR-tunnistusta nenänäytteistä. Vertailimme kausi- ja pandemiakantojen taakkaa ja vakavuutta. Painotimme analyysit Englannin ikä- ja aluerakenteen mukaan, jotta saimme kansallisesti edustavia arvioita. Vertailimme PCR-testillä todettujen influenssavirusten ja muiden kuin influenssavirusten eri kantojen oireiden vakavuutta ensimmäisen sairastumisviikon aikana käyttämällä ordinaalista logistista regressiota, jossa lopputulosmuuttujana oli oireiden vakavuusaste. (13-34) , mikä viittaa siihen, että useimmat influenssatartunnat ovat oireettomia. 25 prosentilla (18-35) kaikista serologisesti varmistetun infektion saaneista henkilöistä oli PCR:llä varmistettu tauti. PCR:llä todetun infektion saaneista 17 %:lla (10-26) oli lääketieteellisesti hoidettu sairaus. Nämä luvut eivät eronneet merkittävästi, kun verrattiin pandemia- ja kausi-influenssaa. PCR-tutkimuksella todetuista tapauksista vuoden 2009 pandemiakantaan sairastuneilla oli selvästi lievemmät oireet kuin kausiluonteiseen H3N2-virukseen sairastuneilla. Tulkinta Kausi-influenssalle ja vuoden 2009 pandemiakannalle oli ominaista, että tartuntojen määrä oli samankaltainen, pääasiassa oireeton, ja useimmat oireiset tapaukset hoidettiin itse ilman lääkärin konsultaatiota. Vuoden 2009 pandemiakanta aiheutti yhteisössä lievempiä oireita kuin kausiluonteinen H3N2. www.thelancet.com/respiratory Vol.

**Tulos**

Artikkelit Kausi- ja pandemiatulehduksen vertaileva taakka ja vakavuus yhteisössä: Flu Watch -kohorttitutkimuksen tulokset.

**Esimerkki 1.5526**

Enterobakteeripatogeenit, jotka ovat hankkineet antibioottiresistenssigeenejä, ovat johtava syy yhteisö- ja sairaalainfektioihin. Tällaisessa tilanteessa rokotuksia pidetään parempana vaihtoehtona tällaisten infektioiden ehkäisemiseksi. Tässä tutkimuksessa on käytetty käänteistä rokotekologista lähestymistapaa peptidien valitsemiseksi jo tunnetuista immunogeenisistä proteiineista kimeerisen rakenteen suunnittelemiseksi. Valitsimme Escherichia coli UMN026:n jersiniabaktinireseptorin ja Stenotrophomonas maltophilan flagelliinin. B-solujen lineaariset epitoopit ennustettiin Bepipred-ennustustyökalulla. Lisäksi analysoitiin peptidin sitoutumista 27 MHC-luokan I ja II alleelin referenssisarjoihin. Ennustetut peptidi-MHC-kompleksit validoitiin edelleen simulaatiodynamiikan avulla. Kimeerien insilico-konstruktio tehtiin restriktiokartoituksen ja koodonien optimoinnin avulla. Kimera arvioitiin immunoinformatiivisella lähestymistavalla, kuten valituille proteiineille tehtiin. FyuA-proteiinin 673 aminohaposta valittiin alue 1-492, joka sisälsi enemmän lineaarisia epitooppeja, ja saadut prosessointipisteet olivat merkittäviä MHC-luokan I ja II sitoutumisen kannalta. Vastaavasti Flagellinista valittiin alue 60-328 aminohapon väliltä, ja valitulla alueella olevat peptidit osoittivat alhaisempia prosenttilukuja MHC-molekyyleihin sitoutumisen osalta. Simulointitutkimukset vahvistivat peptidi-MHC-kompleksien ennusteet. Valittuja geenifragmentteja, joihin mahtui suurin osa näistä peptideistä, käytettiin 2454 bp:n pituisen kimeerisen rakenteen suunnitteluun. Immunoinformaattisen analyysin perusteella kimeeran todettiin olevan immunogeenisempi, sillä se lisäsi B- ja T-solujen epitooppien määrää ja kattoi paremmin globaalit populaatiot, joissa oli alleelivaihtelua. Lyhenteet: MHC, major histocompatibility complex; RV, reverse vaccinology; HLA, human leukocyte antigen; HCV, hepatiitti c -virus; MERS-CoV, middle east respirator syndrome coronavirus; OMPs, outer membrane proteins; IEDB, immune epitope database and analysis resource; NCBI, National Center for Biotechnology Information; NEB, New England Biolabs; DNA, deoksiribonukleiinihappo; PDB, proteiinitietopankki; USA, Yhdysvallat; BLASTp, basic local alignment tool for proteins ⁎.

**Tulos**

Tunnettujen rokotekandidaattien in silico -epitooppien seulontaan perustuva monipitooppinen teoreettinen fuusiokonstruktio, joka suojaa useilta enterobakteeripatogeeneilta.

**Esimerkki 1.5527**

26 lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen (IB) virusta (IBV) eristettiin kanojen taudinpurkauksista Kiinassa vuosina 1995-1995. Niitä luonnehdittiin vertaamalla niitä 26 kiinalaiseen vertailukantaan ja viiteen muuhun IBV-kantaan. Kiinalaiset IBV:t, jotka olivat pääasiassa nefropatogeenisiä, luokiteltiin seitsemään genotyyppiin. Neljätoista kiinalaista IBV-isolaattia sijoitettiin genotyyppiin I, ja niiden evolutiivinen etäisyys toisistaan oli pieni. Genotyyppiin II kuului kuusi 1990-luvulla Kiinassa eristettyä kantaa. Genotyyppi III koostui kahdeksasta kiinalaisesta isolaatista, jotka olivat läheisessä yhteydessä korealaisiin IBV-isolaatteihin. Kahdeksan muuta IBV-isolaattia ryhmittyi genotyyppiin IV, ja niiden evolutiiviset etäisyydet olivat suuremmat. Massachusettsin serotyyppiä esiintyi Kiinassa 1990-luvulla, ja se kuului erilliseen genotyyppiin. Kaksi isolaattia, HN99 ja CK/CH/LHN/00I, jotka saattoivat olla rokotekantojen uudelleen eristettyjä kantoja, ryhmittyivät genotyyppiin VI. Neljä kiinalaista IBV-isolaattia muodosti toisen genotyypin, ja niiden evolutiivinen etäisyys muista kiinalaisista IBV-genotyypeistä oli suurempi (genotyyppi VII). Samoihin genotyyppeihin kuuluvilla IBV:illä oli yli 90 prosentin aminohapposekvenssi-yhteneväisyys, kun taas useimmilla eri genotyyppien viruksilla oli alle 90 prosentin samankaltaisuus. Tulokset osoittivat, että Kiinassa esiintyvät IBV:t olivat peräisin geneettisistä muutoksista sekä ennen rokotusten käyttöönottoa esiintyneissä IBV-populaatioissa että elävien rokotteiden avulla käyttöön otetuissa viruksissa. Kiinassa kiertää erilaisia geneettisiä eroja omaavia IBV:itä.

**Tulos**

Kiinassa vuosina 1995-2004 eristettyjen lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronaviruskantojen geneettinen monimuotoisuus.

**Esimerkki 1.5528**

Tarkoituksena on tarkastella tietoja laboratoriokokeiden käytöstä akuutin ja kroonisen maksavaurion seulonnassa, diagnosoinnissa ja seurannassa. Tietolähteet ja tutkimusten valinta: MEDLINE-haku tehtiin hakusanoilla, jotka liittyivät maksasairauksiin, mukaan lukien akuutti hepatiitti, krooninen hepatiitti, alkoholihepatiitti, kirroosi, hepatosellulaarinen karsinooma ja etiologiset syyt. Tiivistelmät käytiin läpi, ja laboratoriotestien käyttöä käsittelevät artikkelit valittiin tarkasteltaviksi. Lisäartikkelit valittiin viitteistä. Ohjeiden valmistelu ja tarkistaminen: Ohjeluonnokset julkaistiin Internetissä, esiteltiin AACC:n vuosikokouksessa vuonna 1999 ja asiantuntijat arvioivat ne. Lisäselvityksiä tai kirjallisuuskatsausta vaativat kohdat yksilöitiin lisäanalyysiä varten. Erityissuositukset laadittiin julkaistujen tietojen analyysin perusteella ja arvioitiin näytön vahvuuden ja kliinisten vaikutusten perusteella. Suositukset: Vaikka ohjeissa annetaan monia erityissuosituksia, tässä luetellaan vain joitakin tiivistettyjä suosituksia. Akuutissa maksavauriossa protrombiiniaika ja vähemmässä määrin kokonaisbilirubiini ovat parhaita taudin vakavuuden indikaattoreita. Vaikka ALT on hyödyllinen akuutin ja kroonisen maksavaurion havaitsemisessa, sillä ei ole yhteyttä akuutin maksavaurion vakavuuteen ja vain heikko yhteys kroonisen maksavaurion vakavuuteen. Virusmerkkien erityisten testien tulisi olla ensimmäisiä erotusdiagnostiikkaan liittyviä testejä sekä akuutissa että kroonisessa maksavauriossa; jos ne ovat positiivisia, niistä on hyötyä myös B- ja C-hepatiitista toipumisen seurannassa.

**Tulos**

Maksavaurion diagnosointi ja seuranta. II. Suositukset laboratoriokokeiden käytöstä seulonnassa, diagnostiikassa ja seurannassa.

**Esimerkki 1.5529**

Taudit ovat merkittävä este eläinten tuotannolle ja hyvinvoinnille maataloudessa ja vesiviljelyssä. Eläinten siirtäminen tilojen välillä on yksi merkittävimmistä tautien leviämisreiteistä, ja sitä on erityisen vaikea valvoa sellaisten taudinaiheuttajien osalta, joilla on subkliininen infektio. Renibacterium salmoninarum aiheuttaa bakteerimunuaissairautta lohikaloissa, mutta infektio on usein subkliininen ja voi jäädä havaitsematta, millä voi olla merkittäviä vaikutuksia taudinvalvontaohjelmiin. Skotlantilaisessa vesiviljelyssä on kehitetty R. salmoninarum -tartunnalle altis-tartunnan saanut -malli, jossa tartuntavaihe jaetaan tunnettuihin ja havaitsemattomiin subkliinisesti tartunnan saaneisiin tiloihin ja sairaisiin tiloihin, joiden tilan oletetaan olevan tiedossa. Tiloihin, joiden tiedetään virallisesti olevan tartunnan saaneita, sovelletaan siirtotarkastuksia, joilla rajoitetaan tartunnan leviämistä. Mallin tulokset ovat herkkiä havaitsemattoman tartunnan esiintyvyydelle, jota ei tunneta. Mallinnus kuitenkin viittaa siihen, että BKD:n esiintyvyyttä vähentäviin valvontatoimiin kuuluu bioturvallisuuden parantaminen tiloilla, myös niillä, joiden ei tiedetä olevan tartunnan saaneita, ja tartunnan havaitsemisen parantaminen. Tuhoamisella ei näytä olevan juurikaan merkitystä BKD:n torjunnassa. BKD:n esiintyvyys kirjolohikasvattamoissa ei ole yhtä herkkä torjunnalle kuin merilohikasvattamoissa, joten eri sektoreilla saatetaan tarvita erilaisia hoitostrategioita. Kruunu

**Tulos**

Epidemiat Hoitostrategioiden mallintaminen tautia varten, joka sisältää havaitsemattoman subkliinisen tartunnan: Bakteeriperäinen munuaistauti skotlantilaisilla lohi- ja taimenviljelylaitoksilla.

**Esimerkki 1.5530**

RNA-interferenssin (RNAi) potentiaalin tutkimiseksi raivotautia vastaan käytettävänä viruslääkkeenä suunniteltiin ja arvioitiin kaksi pientä häiritsevää RNA:ta (siRNA), jotka kohdistuvat raivotautiviruksen (RABV) nukleoproteiini- (N) ja polymeraasi (L) geeneihin. Molemmat siRNA:t tyrmäsivät tai vaiensivat RABV:n kohdegeenit, kuten arvioitiin plasmidipohjaisessa transientti-ekspressiomallissa. Tehokasta levittämistä varten rakennettiin siRNA:ita ilmentäviä adenoviruksia, ja levittämien siRNA:iden antiviraalista potentiaalia tutkittiin BHK-21-soluissa. Kun siRNA:ta ilmentävillä adenoviruksilla käsitellyt solut altistettiin RABV:lle, RABV:n lisääntyminen väheni 88,35 ± 2,4 % ja 41,52 ± 9,3 % infektoiduissa soluissa, joissa oli RABV-N- ja L-geeneihin kohdistuvia siRNA:ita. RABV:n transkriptien suhteellinen kvantifiointi reaaliaikaisella PCR:llä osoitti sekä RABV-N- että L-geenin transkriptien tyrmäämisen, mutta merkittävää vähenemistä havaittiin vain RABV-N:ää vastaan siRNA:ta ilmentävillä adenoviruksilla. Kun siRNA:ta ilmentävillä adenoviruksilla intraserebraalisesti hoidettuja hiiriä haastettiin perifeerisesti tappavalla RABV:llä lihaksensisäisesti masseter-lihakseen, siRNA:ta ilmentävillä adenoviruksilla saatiin 66,6 %:n ja 33,3 %:n suoja RABV-N- ja L-geenejä vastaan. Nämä tulokset osoittivat, että RABV-N:ää vastaan siRNA:ta ilmentävä adenovirus esti tehokkaasti RABV:n lisääntymisen sekä in vitro että in vivo ja antoi merkittävän suojan tappavaa RABV-haastetta vastaan. Tämä tuki hypoteesia, jonka mukaan RABV-N-geeniin kohdistuvaan siRNA:han perustuva RNAi voi estää RABV-infektion, ja siinä on potentiaalia RNAi:n käyttämiseen raivotautitartunnan ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Pienten interferoivien RNA:iden (siRNA:iden) aivonsisäinen levittäminen adenovirusvektorin avulla suojaa hiiriä tappavalta perifeeriseltä raivotautihaasteelta.

**Esimerkki 1.5531**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli vertailla Korean ja Thaimaan terveydenhuoltojärjestelmiä ja näiden kahden maan asukkaiden terveydentilaa. Terveydenhuoltojärjestelmän analysoimiseksi tarkasteltiin terveydenhuollon valtionorganisaatiota, terveydenhuoltohenkilöstöä ja sairausvakuutusohjelmia. Väestöjakaumaa, elinajanodotetta, äitiys- ja imeväiskuolleisuuslukuja, erityisiä kuolinsyitä ja terveyskäyttäytymistä tarkasteltiin kahden maan väestön terveydentilan määrittämiseksi. Näiden kahden maan terveydenhuoltojärjestelmän ja terveydentilan vertailun perusteella annetaan suosituksia hallituksen politiikasta ja terveydenhuollon ammattilaisten ja terveydenhuollon työntekijöiden aktivoinnista tutkimuksessa havaittujen ongelmien ratkaisemiseksi. (Lee C et al. Nurs Outlook 2003;51:115-9.) Duck-Hee Kang on apulaisprofessori Alabaman yliopiston Birminghamin sairaanhoitokoulussa Birminghamissa, Alabamassa. Prapim Buddhirakkul on tohtoriopiskelija ja hoitotieteen tiedekunnan opiskelija,

**Tulos**

Entinen terveyden edistämisen tekninen asiantuntija Thaimaan kansanterveysministeriön terveysosaston perheterveysosastolla.

**Esimerkki 1.5532**

Interleukiini-1-reseptorin aktivoimilla kinaaseilla (IRAK) on ratkaiseva rooli Toll-tyyppisten reseptorien (TLR) välittämissä signaalinsiirtoreiteissä, jotka ohjaavat isännän synnynnäisiä immuunivasteet. Tässä raportoidaan IRAK1-cDNA:n (nimellä ScIRAK1) kloonaus mandariinikalasta. Ennustettu ScIRAK1-peptidi sisältää kuoleman domeenin ja seriini/treoniinispesifisen kinaasidomeenin. Kvantitatiivinen RT-PCR osoitti, että ScIRAK1-mRNA ilmentyi pääasiassa verisoluissa ja munuaisten takaosassa. Seitsemän päivää infektiivisen pernan ja munuaisten nekroosiviruksen (ISKNV) tartunnan jälkeen ScIRAK1:n mRNA-taso oli merkittävästi korkeampi kliinisesti oireilevien kalojen verisoluissa kuin oireettomien kalojen verisoluissa tai fosfaattipuskuroidulla suolaliuoksella ruiskutetuissa kontrollikaloissa. Lisäkokeet osoittivat, että ScIRAK1:n yliekspressio 293T-soluissa voi indusoida NF-jB:n aktivoitumista. Nämä tulokset viittaavat siihen, että ScIRAK1:llä voi olla merkitystä mandariinikalan ISKNV-infektion patologiassa.

**Tulos**

IRAK1:n kloonaus ja sen säätely oireilevissa mandariinikaloissa, jotka ovat saaneet ISKNV-tartunnan.

**Esimerkki 1.5533**

Taustaa: Virusenkefaliitti on vaarallinen kompromissi, joka syntyy tarpeesta poistaa patogeeni aivoista ja tarpeesta suojella neuroneja sivullisen aiheuttamilta vammoilta. C57Bl/6-hiirten Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen (TMEV) aiheuttama infektio on virusenkefaliitin malli, jossa kompromissi johtaa hippokampuksen vaurioitumiseen ja pysyviin neurologisiin seurauksiin. Aiemmin tunnistimme aivoihin tunkeutuvat tulehdukselliset monosyytit tämän hippokampuspatologian ensisijaiseksi aiheuttajaksi, mutta näiden solujen rekrytointiin aivoihin liittyvät mekanismit olivat epäselviä. Menetelmät: Kemokiinien ilmentymistasot hippokampuksessa arvioitiin mikroarray-, ELISA-, RT-PCR- ja immunofluoresenssimenetelmillä. Monosyyttien infiltraatio akuutin TMEV-infektion aikana mitattiin virtaussytometrialla. CCL2-tasoja manipuloitiin immunodepletioimalla ja poistamalla neuronit spesifisesti hiiristä, jotka oli tuotettu risteyttämällä Cre-rekombinaasia synapsin-promoottorin takana ilmentävä linja eläimiin, joilla oli floxattu CCL2. Tulokset: Aivojen inokulointi TMEV:llä indusoi hippokampuksen proinflammatorisen kemokiini CCL2:n tuotantoa, joka oli suurimmillaan 6 tuntia infektion jälkeen, kun taas UV-inaktivoidun TMEV:n inokulointi ei saanut aikaan tätä vastetta. Immunofluoresenssi osoitti, että hippokampuksen neuronit ekspressoivat korkeita CCL2-tasoja tässä vaiheessa. CCR2:n geneettinen poisto ja CCL2:n systeeminen immunodepletio kumosivat tai vaimensi tulehduksellisten monosyyttien tunkeutumisen aivoihin akuutin infektion aikana. CCL2:n spesifinen geneettinen poistaminen neuroneista vähensi seerumin ja hippokampuksen CCL2-tasoja ja esti tulehduksellisten monosyyttien tunkeutumista aivoihin. Päätelmät: Tämä solulähde on välttämätön CCR2:sta riippuvaiselle tulehduksellisten monosyyttien tunkeutumiselle aivoihin aivotulehduksen akuutimmassa vaiheessa. Nämä havainnot korostavat kemokiinien neuronaalisen tuotannon ainutlaatuista roolia leukosyyttisen infiltraation käynnistymisessä infektoituneeseen keskushermostoon.

**Tulos**

Neuronaalinen CCL2-ekspressio ohjaa tulehduksellista monosyytti-infiltraatiota aivoihin akuutin virusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.5534**

Shigella dysenteriae, joka aiheuttaa shigelloosia, on yksi kehitysmaiden yhteiskunnan terveyttä uhkaavista taudeista. Shigellassa IpaD-geeni on yksi tärkeimmistä patogeenisistä geeneistä, jotka aiheuttavat voimakkaita limakalvojen immuunijärjestelmän reaktioita. Pernaruttotaudin aiheuttaa Bacillus anthracis. PA-suoja-antigeeni on yksi pernaruttotoksiinikompleksin alayksiköistä, jotka vastaavat muiden alayksiköiden siirtymisestä isäntäsolujen sytosoliin. PA:n 20 kDa:n alayksiköllä (PA20) on immunogeeninen ominaisuus. CTxB eli Vibrio cholerae -toksiinin B-alayksikkö (CT) on myrkytön proteiini, ja sen tehtävänä on siirtää myrkyllinen alayksikkö isäntäsolujen sytosoliin sitoutumalla GM1-reseptoriin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli fuusioida PA20, ipaD ja CTxB ja muuntaa tomaattikasveja tällä kasetilla, jotta voitaisiin tuottaa suun kautta otettava rokote shigelloosia, pernaruttoa ja koleraa vastaan. CTxB:tä käytettiin näille kahdelle antigeenille immuunijärjestelmän adjuvanttina. IpaD- ja PA20-geenit kloonattiin pBI121:een, joka sisälsi CTxB-geenin ja Extensin-signaalipeptidin. Shigelloosi-, pernarutto- ja kolera-antigeenien ohimenevän ilmentymisen arvioimiseksi agroinfiltroituihin tomaattikudoksiin inokuloitiin Agrobacterium tumefaciens -bakteeria, joka sisälsi geenikasetin. Kloonaus vahvistettiin PCR:llä, entsymaattisella digestio- ja sekvensointitekniikoilla. Antigeenien ilmentymistä tutkittiin SDS-PAGE:lla, dot blotilla ja ELISA:lla. Vihreät kypsät hedelmät osoittivat, että rekombinanttiproteiinien ilmentyminen oli suurinta. Tämän tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa kloonattiin ja ekspressoitiin CtxB-, ipaD- ja PA20-antigeenejä tomaatissa. Seuraavassa vaiheessa pyrimme analysoimaan tämän rokotekandidaatin immunogeenisuutta koe-eläimillä.

**Tulos**

Syötäviä rokote-elementtejä sekä shigelloosi-, pernarutto- ja kolera-antigeenejä sisältävän geenikasetin rakentaminen ja ohimenevä ilmentäminen tomaatissa.

**Esimerkki 1.5535**

Hongkongin bioinformatiikka-ala on saavuttamassa uusia huippuja yhdessä Hongkongin taloudellisen noususuhdanteen ja työikäisen väestön enemmistön kanssa. Tietoon perustuvan ja vapaan markkinatalouden kaltaiset tekijät ovat vaikuttaneet siihen, että Hongkong on saavuttanut merkittävän aseman bioinformatiikan maailmankartalla. Tässä katsauksessa olemme tarkastelleet koulutustoimenpiteitä, merkittävää tutkimustoimintaa ja bioinformatiikka-alan yritysten saavutuksia sekä Hongkongin hallituksen roolia bioinformatiikan vakiinnuttamisessa vahvuutena. Useita esteitä on kuitenkin vielä jäljellä. Hallituksen uudet politiikat auttavat laskennallisen biologian tutkijoita voittamaan nämä esteet ja nostamaan alan profiilia entisestään. On odotettavissa, että bioinformatiikka on Hongkongissa lupaava ala seuraavalle sukupolvelle. Laskennallisen biologian algoritmit ja ohjelmistotyökalut [89, 90] Prof. Tang Lei-Han Fysiikan laitos, HKUST Työskentely biopolymeerien konformaatiomuutosten taustalla olevan mekanismin selvittämiseksi sekä biologisen järjestelmän metabolisen verkoston mallintamiseksi [91, 92] Prof. Tang Lei-Han, HKUST, HKUST , HKBU Hypoteettiset ja laskennalliset menetelmät geenien säätelyverkostojen sekä transkriptioiden säätelyverkostojen uudelleenrakentamiseksi [45, 95, 96] Työskentely laskennallisen molekyylibiologian algoritmien ja verkostojen parissa [97, 98] Interdiscip Sci Comput Life Sci (2017) 9:224-236 233

**Tulos**

Hongkongin erityishallintoalueen vahvuudet bioinformatiikan alalla kasvavat

**Esimerkki 1.5536**

Perustelut: Pneumocystis jirovecii aiheuttaa vakavan keuhkokuumeen heikentyneen immuunijärjestelmän isännille. Ihmisen immuunipuutosvirusinfektio, pahanlaatuinen sairaus, kiinteän elimen tai hematopoieettisten solujen siirto ja primaarinen immuunipuutos muodostavat riskitekijät lasten Pneumocystis-pneumoniaksen (PCP) kehittymiselle, ja PCP voi olla primaarisen immuunipuutoksen ensimmäinen kliininen oire. Potilaita koskevat huolenaiheet: Viisi kuukautta vanha lapsi, jolla oli syanoosi ja takypnea. Hänellä ei ollut aiempaa lääketieteellistä tai synnytyshistoriaa, joka olisi viitannut primaariseen immuunipuutokseen. Hänellä diagnosoitiin interstitiaalinen keuhkokuume. Diagnoosit: Hänellä diagnosoitiin PCP, ja lisäarvioinneissa paljastui taustalla oleva X-linked hyper-IgM-oireyhtymä. Toimenpiteet: Häntä hoidettiin trimetopriimillä/sulfametoksatsolilla PCP:n vuoksi, ja lopulta hänelle tehtiin allogeeninen hematopoieettinen solusiirto hyper-IgM-oireyhtymän vuoksi. Tulokset: Siirrosta on kulunut 20 kuukautta ilman vakavia komplikaatioita. Oppitunnit: PCP:tä on harkittava lapsilla, joilla esiintyy vaikeaa interstitiaalista keuhkokuumetta, vaikka immuunipuutoksesta ei olisikaan näyttöä. Primaarista immuunipuutosta on epäiltävä myös lapsilla, joilla on diagnosoitu PCP. Lyhenteet: HD = sairaalapäivä, HIGM = hyper-IgM, HIV = ihmisen immuunikatovirus, PCP = Pneumocystis-pneumonia, PCR = polymeraasiketjureaktio, PID = primaarinen immuunipuutos, TMP/SMX = trimetopriimi/sulfametoksatsoli.

**Tulos**

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume hyper-IgM-oireyhtymän alkuvaiheen oireyhtymänä imeväisellä Tapausseloste.

**Esimerkki 1.5537**

Akuutti välikorvatulehdus (AOM) on tulehdusreaktio välikorvassa oleviin mikrobeihin, johon joskus liittyy tärykalvon repeämä. Ihmisen leukosyytit tuottavat in vitro erilaisia tulehdusvälittäjäaineita, kun niitä stimuloidaan grampositiivisilla ja gramnegatiivisilla bakteereilla. Tässä tutkimuksessa selvitimme sytokiini- ja prostaglandiini E 2 (PGE 2 ) -reaktioita spontaanisti puhjenneesta AOM:sta kärsivien lasten välikorvanesteissä (MEF) ja suhteutimme välittäjäainepitoisuudet viljelyllä (elävä) tai PCR:llä (elävä tai kuollut) havaittujen patogeenien esiintymiseen. Lisäksi verrattiin in vivo -sytokiinimallia kuolleiden bakteerien in vitro stimuloimissa leukosyyteissä indusoituun malliin. MEF:t, joissa oli viljeltyjä patogeenisiä bakteereja, sisälsivät enemmän interleukiinia (IL)-1b (mediaani: 110 lg/l vs. <7,5 lg/l), tuumorinekroositekijää (TNF) (6,3 lg/l vs. <2,5 lg/l), IL-8:a (410 lg/l vs. 38 lg/l) ja IL-10:a (0,48 lg/l vs. <0,30 lg/l) kuin viljelynegatiiviset nesteet, riippumatta PCR-löydöksistä. IL-6:ta ja PGE 2:ta oli yhtä paljon (69-110 lg/l) eritteissä, joissa oli eläviä, kuolleita tai havaitsemattomia bakteereja. Sytokiinitasot eivät olleet yhteydessä bakteerilajiin eivätkä viruksen esiintymiseen tai puuttumiseen. Leukosyyttien in vitro -stimulaatiossa saatiin samanlaiset TNF- ja IL-6-tasot kuin MEF:ssä, kun taas in vivo tuotettiin 11 kertaa enemmän IL-1b:tä ja 3,5 kertaa enemmän IL-8:aa ja in vitro tuotettiin 22 kertaa enemmän IL-10:tä. Tulehdusta edistävien sytokiinien voimakas tuotanto liittyy AOM:ään, johon liittyy kalvojen repeytyminen, riippumatta aiheuttajasta, mutta tuotanto näyttää loppuvan nopeasti, kun bakteerit ovat kuolleet ja pirstoutuneet. IL-6 ja PGE 2 jäävät kuitenkin bakteerien hajoamisen jälkeen, ja niillä voi olla merkitystä resoluutiovaiheessa.

**Tulos**

Korkeat sytokiinipitoisuudet eläviä bakteereja sisältävissä rei'itetyissä akuuteissa välikorvatulehduseritteissä

**Esimerkki 1.5538**

E-hepatiittivirus (HEV) on viruspatogeeni, joka tarttuu pääasiassa ulosteen ja suun välityksellä. Ihmisillä HEV aiheuttaa pääasiassa akuuttia hepatiittia, ja se on vastuussa laajoista hepatiittitapauksista eri puolilla maailmaa. HEV:n aiheuttaman hepatiitin kuolleisuusaste on 0,5-3 prosenttia nuorilla aikuisilla ja jopa 30 prosenttia tartunnan saaneilla raskaana olevilla naisilla. Ihmisiin tarttuvat HEV-kannat luokitellaan neljään genotyyppiin. Genotyyppien 3 ja 4 HEV-kannat ovat zoonoottisia, kun taas genotyyppien 1 ja 2 kannoilla ei ole tunnettuja eläinreservooseja. Viime aikoina on saavutettu huomattavaa edistystä HEV:n biologian ja infektion ymmärtämisessä, kuten krooninen HEV-infektio, in vitro -soluviljelyjärjestelmä, kvasikehittyneet HEV-virionit, HEV-proteiinien toiminnot, isännän synnynnäistä immuniteettia vastustavan HEV:n mekanismi, HEV:n patogeneesi ja rokotteen kehittäminen. Lisätutkimuksia tarvitaan kuitenkin vielä lajien välisestä HEV-infektiosta, isännän tropismista, rokotteen tehokkuudesta ja HEV-spesifisestä viruslääkitysstrategiasta. Tässä katsauksessa keskitytään pääasiassa HEV:n molekyylibiologiaan ja infektioon, ja se tarjoaa uusia näkökulmia tähän arvoitukselliseen virukseen.

**Tulos**

E-hepatiittiviruksen molekyylibiologia ja infektio

**Esimerkki 1.5539**

SARS-koronaviruksen (SCoV) ei-rakenteellisella proteiinilla (nsp) 1, joka on voimakas isäntägeenin ilmentymisen estäjä, on ainutlaatuinen toimintatapa: se sitoutuu 40S-ribosomeihin inaktivoidakseen niiden translaatiotoiminnot ja indusoi isännän mRNA:n hajoamisen. Aiempi tutkimuksemme osoitti, että nsp1 indusoi RNA-modifikaatiota lähellä sellaisen reportteri-mRNA:n 59-päätä, jolla on lyhyt 59-kääntämätön alue, ja RNA:n pilkkoutumista enkefalomyokardiittiviruksen sisäisen ribosomin sisääntulokohdan (internal ribosome entry site, IRES) alueella dikistronisessa RNA-templaatissa, mutta ei hepatiitti C:n tai sirkkabakteerin paralyysi-virusten IRES-elementeissä. Käyttämällä ensisijaisesti soluvapaita in vitro -translaatiojärjestelmiä tässä tutkimuksessa paljastui, että nsp1 indusoi endonukleolyyttistä RNA:n pilkkoutumista pääasiassa lähellä 59-kapseloitujen mRNA-mallien 59-kääntämätöntä aluetta. Kokeet, joissa käytettiin dikistronisia mRNA:ita, joissa oli erilaisia IRES-elementtejä, osoittivat, että nsp1 indusoi endonukleolyyttistä RNA:n pilkkoutumista ribosomin latausalueella tyypin I ja tyypin II pikornaviruksen IRES-elementeissä, mutta ei klassisen sikaruttoviruksen IRES:ssä, jota luonnehditaan hepatiitti C -viruksen kaltaiseksi IRES:ksi. Templaatti-mRNA:n nsp1:n indusoimassa RNA:n pilkkomisessa ei ollut havaittavissa mitään ilmeistä mieltymystä tiettyyn nukleotidisekvenssiin RNA:n pilkkomispaikoissa. Huomionarvoista on, että SCoV:n mRNA:t, joilla on tyypillisten isännän mRNA:iden kaltainen 59-korkkirakenne ja 39-polyA-häntä, eivät olleet alttiita nsp1:n välittämälle RNA:n pilkkoutumiselle, ja mikä tärkeintä, 59-loppuisen johtajasekvenssin läsnäolo suojasi SCoV:n mRNA:ita nsp1:n aiheuttamalta RNA:n endonukleolyyttiseltä pilkkoutumiselta. Viruksen mRNA:iden pakeneminen nsp1:n aiheuttamalta RNA:n pilkkomiselta voi olla tärkeä strategia, jolla virus kiertää nsp1:n toiminnan, mikä johtaa viruksen mRNA:iden ja virusproteiinien tehokkaaseen kertymiseen infektion aikana. Viittaus: (2011) SARS Coronavirus nsp1 Protein Induces Template-Dependent Endonucleolytic Cleavage of mRNAs: Viruksen mRNA:t ovat vastustuskykyisiä nsp1:n indusoimalle RNA:n pilkkoutumiselle. PLoS Pathog 7(12): e1002433.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen nsp1-proteiini indusoi mRNA:iden malli-riippuvaista endonukleolyyttistä pilkkomista: Viruksen mRNA:t ovat vastustuskykyisiä nsp1:n aiheuttamalle RNA:n pilkkoutumiselle.

**Esimerkki 1.5540**

Monotreemin maidon oligosakkaridien synteesiin on kehitetty helppo kahden entsyymin kemoentsymaattinen lähestymistapa, jolla voidaan syntetisoida yksitehoisia maito-oligosakkarideja grammamittakaavassa (Neu4,5Ac 2 α3Lac, 1,33 g) ja preparatiivisessa mittakaavassa (Neu4,5Ac 2 α3LNnT). Myös muita O-asetyyli-5-N-asetyylineuramiinihappoa (Neu4,5Ac 2 )- tai 4-O-asetyyli-5-N-glykolyylineuramiinihappoa (Neu4Ac5Gc) sisältäviä α2-3-sialosideja on syntetisoitu valmistavassa mittakaavassa. Tehokkaana koettimena käytetyn Neu4,5Ac 2 α3GalβpNP:n todettiin olevan sopiva substraatti ihmisen influenssa A -viruksille mutta ei bakteerien sialidaaseille. Yhden potin monien entsyymien (OPME) synteesi: Monotreemin maidon oligosakkarideja ja muita 4-O-asetyyli-sialiinihappoa sisältäviä sialosideja syntetisoitiin gram (1.33 g Neu4,5Ac 2 α3Lac) tai preparatiivisessa (10-56 mg) mittakaavassa käyttäen yhden potin kahden entsyymin (OP2E) sialylaatiojärjestelmää, joka sisälsi bakteerin sytidiini-5′-monofosfaatti (CMP)-sialiinihapposyntetaasin ja Pasteurella multocida sialyylitransferaasi 3:n (PmST3). Neu4,5Ac 2 α3Galβ4GlcNAcβ3Galβ4GlcβProN 3 (34)-20 mg, saanto 81 %; valkoinen kiinteä aine. 1 H NMR (800 MHz, D 2 O) δ 4,93 (m, 1H), 4,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 9,6 ja 3,2 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,98-3,54 (m, 28H), 3,44 (t, J = 6,4 Yu et al.

**Tulos**

Monotreemin maidon oligosakkaridien ja muiden sialosidien, jotka sisältävät 4-O-asetyylisialiinihappoa, tehokas yhden potin multientsyymisynteesi (OPME) † HHS Public Access Author manuscript

**Esimerkki 1.5541**

Abstraet - Alustavassa tutkimuksessa verrattiin virulentilla tai heikennetyllä naudan koronaviruksella (BCV) rokotettujen vastasyntyneiden vasikoiden alueellisia suoliston immuunivasteet, jotta voitiin määrittää syy raportoituihin rokotehäiriöihin. Käytettiin yhdeksän vastasyntyneen, ternimaitoa vailla olevan vasikan ryhmää; kahta vasikkaa rokotettiin heikennetyllä viruksella, neljä vasikkaa tartutettiin virulenttisella viruksella (mukaan lukien yksi luonnollisesti tartunnan saanut vasikka) ja kolme vasikkaa olivat tartunnattomia kontrolleja. Virulentilla viruksella rokotetuilla vasikoilla BCV-vasta-aineiden titterit suolistossa olivat korkeammat kuin heikennetyllä viruksella rokotetuilla vasikoilla. Vasikoiden reagoimattomuus heikennettyyn virukseen johtui ilmeisesti viruksen kyvyttömyydestä replikoitua korkeisiin titereihin. Kierukkapaksusuolen, ileumin ja jejunumin todettiin olevan immunologisesti erillisiä; korkeimmat BCV-vasta-ainevasteet havaittiin kierukkapaksusuolessa, joka oli ensisijainen tartuntakohta, ja niihin osallistui kaikkia neljää naudan immunoglobuliinien isotyyppiä. Vasta-ainevasteet olivat ileumissa pienempiä kuin spiraalipaksusuolessa. Immuunivasteet kehittyivät hitaasti jejunumissa, ja ne liittyivät pääasiassa lgG-alatyyppeihin.

**Tulos**

~ Pergamon ANTIBODY RESPONSES IN SPIRAL COLON, ILEUM, AND JEJUNUM OF BOVINE CORONAVIRUS-INFECTED NEONATAL CALVES, ILEUM, AND JEJUNUM

**Esimerkki 1.5542**

ei tiedetä, muokkaavatko ne RNA-genomeja sytidiinideaminaation avulla. Tässä tutkimme APOBEC3:n välittämää Coronaviridae-heimon rajoittamista. In vitro -kokeissa kolme ihmisen APOBEC3-proteiinia (A3C, A3F ja A3H) estivät HCoV-NL63-infektiota ja rajoittivat jälkeläisvirusten tuotantoa, mutta eivät aiheuttaneet koronaviruksen genomin hypermutaatiota. APOBEC3:n välittämä rajoitus oli osittain riippuvainen entsyymiaktiivisuudesta, ja sitä vähensi entsymaattisesti inaktiivisen APOBEC3:n käyttö. Lisäksi APOBEC3-proteiinit sitoutuivat koronaviruksen nukleoproteiiniin, ja tämä vuorovaikutus vaikutti myös viruksen replikaatioon. Vaikka koronaviruksen replikaation deaminasedi-riippuvaisen eston tarkka molekyylimekanismi on edelleen hämärän peitossa, tuloksemme lisäävät ymmärrystämme RNA-virusinfektioiden APOBEC-välitteisestä rajoittamisesta. Apolipoproteiini B:n mRNA:ta muokkaavan entsyymin, katalyyttisen polypeptidin kaltaisen tyypin 3 (APOBEC3) proteiinit ovat Zn 2+-riippuvaisia sytidiinideaminaaseja, jotka kuuluvat APOBEC-superperheeseen. APOBEC3-entsyymien katsotaan olevan osa eukaryoottisolujen sisäistä puolustusjärjestelmää, ja ne voivat estää joidenkin virusten replikaatiota ja rajoittaa liikkuvia geneettisiä elementtejä. Kaikilla APOBEC3-proteiineilla on yhteinen sytidiinideaminaasidomeeni, joka on tunnistettavissa ensisijaisesta aminohappomotiivista His-Xaa-Glu-Xaa 23-28 -Pro-Cys-Xaa 2-4 -Cys, jossa Zn 2+ on koordinoituna. Sytidiinin deaminointi johtaa sen muuttumiseen uridiiniksi. Tämän prosessin aikana sytidiinin C 4 -ryhmän ammoniumryhmään kohdistuu nukleofiilinen hyökkäys aktivoidun vesimolekyylin ja APOBEC3-glutamaattijäämän toimesta. Jyrsijöiden, kissojen, sikojen ja lampaiden genomissa on yksi kopio APOBEC3:aa koodaavasta geenistä, lehmien genomissa on kaksi geeniä, koirien ja hevosten genomissa kolme geeniä ja ihmisen genomissa seitsemän geeniä, jotka koodaavat A3A, A3B, A3C, A3D, A3F, A3G ja A3H 1 . APOBEC3-geenin laajenemiseen ihmisessä johtaneet mekanismit ja valintapaineet ovat epäselviä, mutta uskotaan, että kaikki geenit ovat peräisin yhden kopion APOBEC3-alkuperäisen geenin monistumisesta. Tämä monistuminen on saattanut antaa suojaa ihmisen endogeenisten retrovirusten ja retrotransposonien aiheuttamalta genomisen epävakaudelta 2 . Ihmisen APOBEC3-perheen parhaiten tutkittu proteiini on A3G. Sen toiminta antiviraalisena tekijänä löydettiin vuonna 2002 cDNA-siirtokokeissa, joiden tarkoituksena oli tunnistaa HIV-1:n liitännäisproteiinin, virion infektiivisyystekijän (Vif), solun suppressori. A3G:n ensisijainen antiretroviraalinen aktiivisuus edellyttää sen kapsidoitumista HIV-1-hiukkasiin, ja siihen liittyy käänteisesti transkriptoidun ensimmäisen viruksen DNA-juosteen sytidiinidesaminaatio, jolloin mutaatiot kiinnittyvät G:n ja A:n väliseksi muutokseksi toisen juosteen synteesin yhteydessä. Mutaatiotiheys voi ylittää 10 prosenttia kaikista G-jäännöksistä (hypermutaatio), ja se voi johtaa viruksen replikaation estymiseen. Tämän toiminnan estää Vif-proteiini, joka sitoutuu spesifisesti A3G:hen ja ubikitinoi sen, jolloin se hajoaa Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 ScIentIFIc REPORTS | (2018) 8:5960 | (2018) 8:5960 |

**Tulos**

APOBEC3-välitteinen RNA-viruksen replikaation rajoittaminen OPEN

**Esimerkki 1.5543**

Tulane-virus (TV) on viljeltävä kalikivirus, joka on eristetty rhesusapinoista. Tässä tutkimuksessa karakterisoimme TV-proteaasin substraattispesifisyyttä trans-trans käyttäen rekombinanttiproteaaseja ja TV:n polyproteiinifragmentteja, jotka sisältävät ennustetut proteolyyttiset pilkkoutumiskohdat. Halkaisutuotteita on saatu neljästä viidestä fragmentista, jotka sisältävät 573 Q-S 574 helikaasin ja 3A-kaltaisen proteiinin välillä, 712 E-A 713 3A-kaltaisen proteiinin ja Vpg:n välillä, 802 E-G 803 Vpg:n ja proteaasin välillä ja 976 E-G 977 proteaasin ja RdRp:n välillä. Lisäksi karakterisoimme TV- ja Norwalk-viruksen rekombinanttiproteaasien entsymaattisia aktiivisuuksia käyttämällä synteettisiä fluorogeenisiä peptidisubstraatteja. Entsymaattisten määritysten optimaalisissa olosuhteissa TV- ja Norwalk-viruksen proteaasien välillä havaittiin osittaista ristireaktiivisuutta vastavuoroisilla substraateilla. TV- ja Norwalk-viruksen proteaasien ilmeisesti yhteiset substraattispesifisyydet viittasivat siihen, että viljeltävää TV:tä voitaisiin käyttää mallina ihmisen noroviruksen proteaasi-inhibiittorikandidaattien in vivo -arvioinnissa.

**Tulos**

Tulane-viruksen proteaasin substraattispesifisyys

**Esimerkki 1.5544**

Ubikitiinispesifiset proteaasit (USP) edustavat suurinta deubikitinoivien entsyymien (DUB) perhettä. Nämä proteaasit pilkkovat ubikitiinin ja ubikitiinimodifioidun proteiinin lysiinijäämän välisen isopeptidisidoksen. USP18 on USP-perheen erityinen jäsen, sillä se purkaa vain ubikitiinin kaltaisen proteiinin ISG15 (interferon-stimuloitu geeni (ISG) 15) kohdeproteiineista, mutta ei ole aktiivinen ubikitiinin suhteen. Proteaasiaktiivisuudestaan riippumatta USP18 toimii tyypin I interferonivasteen merkittävänä negatiivisena säätelijänä, mikä osoittaa, että USP18 on ainakin kaksitoiminen proteiini. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisistä tiedoistamme USP18:n proteaasista riippuvaisista ja riippumattomista toiminnoista ja käsitellään sen kaksoisaktiivisuuden rakenteellista perustaa.

**Tulos**

USP18 - interferonivasteen monitoiminen komponentti

**Esimerkki 1.5545**

Taustaa: DC-SIGNR:ää (kutsutaan myös nimellä CD209L) on tutkittu laajasti sen roolista isännän geneettisessä alttiudessa virusinfektiolle. Erityisesti DC-SIGNR:n kaula-alueen VNTR (variable number tandem repeat) on erittäin polymorfinen, ja polymorfismia on tutkittu geneettisen alttiuden selvittämiseksi erilaisille tartuntataudeille, vaikka ristiriitaisia tuloksia on raportoitu. Koska infektio on merkittävä ihmisen kuoleman syy ja luonnonvalinnan mekanismi, oletimme, että DC-SIGNR:n VNTR-polymorfismilla saattaa olla vaikutusta ihmisen elinikään. Tähän tutkimukseen keräsimme 361 peri-senttikymppistä henkilöä (ikä ≥94 naisilla ja ikä ≥90 miehillä) ja 342 maantieteellisesti vastaavaa kontrollia (ikä 22-53, keskiarvo 35,0 ± 12,0) Han-kiinalaisista. Kaulan alueen VNTR-polymorfismi määritettiin PCR:llä ja genotyyppi kutsuttiin erottamalla PCR-tuotteet agaroosigeelillä. Tulokset: Väestöstämme löytyi yhteensä 11 genotyyppiä ja 5 alleelia. Genotyyppijakauma, alleelifrekvenssit ja homotsygoottien osuus eivät osoittaneet merkittävää eroa peri-senttisten ja kontrolliryhmän välillä. Koska sukupuolten välisiä eroja eliniän pituudessa on havaittu kaikkialla eläinkunnassa, ositimme näytteet sukupuolen mukaan. Naarasperi-senttarialaisryhmässä oli enemmän 6/7-genotyyppejä kuin kontrolliryhmässä, mutta merkitsevyystaso oli marginaalinen (5,56 % vs. 1,28 %, p = 0,041). Ero ei ollut merkitsevä Bonferroni-menetelmällä tehdyn korjauksen jälkeen. Se viittaa DC-SIGNR VNTR -genotyyppien mahdolliseen erilaiseen vaikutukseen sukupuolten välillä. Lisätutkimukset ovat perusteltuja alustavien havaintojemme vahvistamiseksi ja taustalla olevien toimintojen mekanismien tutkimiseksi. Tutkimuksemme osoitti, että DC-SIGNR:n kaulan alueen polymorfismin ja pitkäikäisyyden välillä ei ollut yhteyttä Han-kiinalaisessa väestössä. Mutta kysymys siitä, voisiko DC-SIGNR vaikuttaa pitkäikäisyyteen sukupuolispesifisesti, on edelleen avoin.

**Tulos**

BMC Medical Genetics DC-SIGNR:n kaula-alueen polymorfismi Han-kiinalaisesta väestöstä peräisin olevilla peri-senttisukupolvilla.

**Esimerkki 1.5546**

Verkkokalvon immuunireaktiivisuus voi olla ratkaisevan tärkeää tulehduksissa ja infektioissa, mutta tämän vasteen säätely on välttämätöntä. Verkkokalvon pigmenttiepiteelillä (RPE), joka on ainutlaatuinen verkkokalvon solu, on useita verkkokalvon terveyttä tukevia olennaisia toimintoja. Tässä katsauksessa korostamme, miten RPE-solulla on keskeinen rooli immuunipuolustuksessa. RPE-solu organisoi sekä synnynnäistä että adaptiivista immuniteettia, koska se ilmentää TLR:iä, komplementtikomponentteja, MHC-luokan I- ja II-molekyylejä ja toimii antigeenin esittelevänä soluna. Lisäksi molemmat immuunivasteet johtavat lukuisten, pääasiassa proinflammatoristen sytokiinien tuotantoon. Näiden tulehdustekijöiden torjumiseksi ja ei-toivotun immuunireaktiivisuuden vaimentamiseksi RPE-solu tuottaa myös suppressiivisia molekyylejä. Viime aikoina krooninen immuunireaktiivisuus on yhdistetty useisiin verkkokalvosairauksiin, kuten ikään liittyvään makuladegeneraatioon (AMD). Nykyiset todisteet viittaavat siihen, että verkkokalvon liiallisen tulehduksen syntyminen voi olla seurausta RPE:n immunosuppressiivisten tekijöiden häviämisestä. Tässä esitetään yhteenveto RPE-solun ja immuunivasteen moninaisista vuorovaikutussuhteista ja korostetaan, miten RPE-solu selviytyy ja osallistuu tähän dynaamiseen ympäristöön.

**Tulos**

Immuunisäätely verkkokalvolla

**Esimerkki 1.5547**

Sikainfluenssa on sikojen akuutti hengitystiesairaus, jonka aiheuttaa sikainfluenssavirus (SIV). Erittäin virulentit SIV-kannat aiheuttavat jopa 10 prosentin kuolleisuuden. On tärkeää, että sikoja on jo pitkään pidetty "sekoitusastioina", jotka tuottavat uusia influenssaviruksia, joilla on pandemiapotentiaali ja jotka ovat jatkuva uhka kansanterveydelle. Vuonna 2009 tapahtuneen ilmaantumisensa ja sitä seuranneen pandemian leviämisen jälkeen vuoden 2009 (H1N1)-pandemiaa (H1N1pdm) on havaittu sikatiloilla, mikä luo riskin uusien reassortanttien synnystä ja niiden mahdollisesta tartunnasta ihmisiin. SIV- tai H1N1pdm-tartunnan saaneiden sikojen patogeneesi on edelleen heikosti tunnettu. Proinflammatoristen ja antiviraalisten sytokiinivasteiden katsotaan korreloivan kliinisten oireiden voimakkuuden kanssa, ja sikojen makrofagien on todettu olevan välttämättömiä SIV:n tehokkaassa poistumisessa sikojen keuhkoista. Tässä tutkimuksessa raportoimme sytokiinivasteiden ainutlaatuisen mallin sian makrofageissa, jotka ovat saaneet H1N1pdm-infektion. Tutkittiin mitogeeni-aktivoitujen proteiinikinaasien (MAP) roolia isännän vasteiden säätelyssä. Havaitsimme, että proinflammatoriset sytokiinit IL-6, IL-8, IL-10 ja TNF-a indusoituivat merkittävästi ja niiden induktio oli ERK1/2-riippuvainen. IFN-b ja IFN:n indusoimat antiviraaliset Mx ja 2959-OAS indusoituivat voimakkaasti, mutta induktiot kumottiin tehokkaasti, kun ERK1/2 estettiin. CCL5:n (RANTES) induktio estettiin kokonaan ERK1/2:n ja JNK1/2:n estäjillä, jotka näyttivät myös säätelevän FasL:ää ja TNF-a:ta, jotka ovat kriittisiä sian makrofagien apoptoosin kannalta. Havaitsimme, että NFkB aktivoitui H1N1pdm-infektoituneissa soluissa, mutta aktivoituminen estettiin, kun ERK1/2:ta estettiin, mikä osoittaa, että MAP-kinaasi- ja NFkB-vasteiden välillä on ristikkäistä vuorovaikutusta sikojen makrofageissa. Tietomme viittaavat siihen, että MAP-kinaasi voi aktivoida NFkB:tä RIG-1:n induktion kautta, mikä johtaa IFN-b:n induktioon sikojen makrofageissa. Isäntävasteiden ja niiden taustalla olevien mekanismien ymmärtäminen voi auttaa löytämään keinoja SIV:n tehokkaaseen torjuntaan ja auttaa ehkäisemään tulevia influenssapandemioita.

**Tulos**

ERK- ja JNK-MAP-kinaasien erilainen isäntävasteiden säätely vuoden 2009 influenssaviruksen (H1N1) pandemian tartuttamissa sian makrofageissa.

**Esimerkki 1.5548**

Vapaiden radikaalien tutkimuksen edistyminen osoittaa, että reaktiivisilla happi- ja typpioksidilajeilla, esimerkiksi superoksidilla, typpioksidilla (NO) ja peroksinitriitillä, on tärkeä rooli erilaisten virusinfektioiden, kuten dengueviruksen, patogeneesissä. Denguekuumeen patogeneettinen mekanismi on monimutkainen, eikä sitä ymmärretä selvästi. Denguetaudin tunnusmerkit, vasta-aineista riippuvainen tehostuminen, siirtyminen T-helper-tyypin 1 (Th1) sytokiinivasteesta Th2-sytokiinivasteeseen ja verisuonten vuotoon johtava sytokiinien tsunami voidaan nyt selittää paljon paremmin NO:sta ja peroksinitriitistä saadun tiedon avulla. Tässä asiakirjassa pyritään esittämään synteesi nykyisistä mielipiteistä, joilla selitetään DHF/shokki-oireyhtymän patogeneesi NO:n ollessa keskeisellä sijalla.

**Tulos**

Typpioksidi denguessa ja denguen verenvuotokuumeessa: välttämättömyys vai haitta?

**Esimerkki 1.5549**

A Todellinen eläkkeen määrä (APA), 1732e1733 ja keinotekoisen tulon käsite, 1733e1734 vanhuuseläkkeen huoltosuhde, 1743 tiettynä vuonna, 1733 mukautuskerroin (AF), 1746e1747 ADLI. Ks. maatalouskehityksen johtama teollistuminen AEEI. Katso Autonominen energiatehokkuuden parantaminen AEZ. Ks. maatalousekologinen vyöhyke AF. Katso mukautustekijä AGE-analyysi, maailmanlaajuinen. See Global applied general equilibrium analysis Agent-based modeling, 1378 AgLU-malli, 860e861 Maatalouden kannustimet, vääristymät, 903e904 kansalliset NRA:t, 904e906 nimelliset tukitasot, 906f, 907e908, 907f RRA-laskenta, 904 RRA kartoitettu tuloihin, 905f Maatalouden hintavääristymät, 880e881 Maatalouden kehitykseen perustuva teollistuminen (Agriculture development led-industrialization, ADLI), 935e936 Maatalous kohti vuotta 2050, 960 perusviivan kestävyys Maatalouden kasvun merkitys, 977 Maatalouden hintajousto, 976t, 977 Jako-oletukset, 976, 976t ENVISAGE ja LEITAP, 971e972, 971t ENVISAGE-maan tarjontafunktio, 970 LEITAP-malli, 970 sisäkkäinen CET-funktio, 970e971 hintojen vaihtelu eri viljelykasvien välillä, 974t, 975 herkkyysanalyysi, 972e973, 973t kysyntäpuolen olettamukset, 965e967 maailmanlaajuiset vaikutukset maatalouden kasvu perusskenaariossa, 969e970 keskimääräinen maailmanlaajuinen tuottajahinta, 967e968, 967f maan tarjonnan ja hintojen kasvu, 969, 969t tuottavuuden kasvu, 968e969, 968f maailmanlaajuinen varastojen ja käytön suhde, 961e962, 962f useita rakenteellisia tekijöitä, 961, 961, 961f tarjontapuolen oletukset keskimääräinen tuottavuuden kasvu, 964t, 965 LEI-ryhmä, 963 segmentit maa, 963, 963t

**Tulos**

INDEKSI-JULKAISU 1B

**Esimerkki 1.5550**

Monet sytoplasmassa replikoituvat virukset lokeroivat genominsa replikaation ja transkription organellien kaltaisiin rakenteisiin, jotka parantavat replikaation tehokkuutta ja suojaavat isännän puolustukselta. Erityisesti viimeaikaiset tutkimukset erilaisilla positiivisjuosteisilla RNA-viruksilla ovat selvittäneet kalvoon sidottujen RNA-replikaatiokompleksien ultrastruktuuri ja sitä, miten nämä kompleksit toimivat tiiviissä yhteistyössä virionin kokoamisen ja nuppuuntumisen kanssa. Joidenkin positiivisjuosteisten RNA-virusten replikaatiokompleksien rakenteessa, toiminnassa ja kokoonpanossa on yhtäläisyyksiä ja mahdollisia evolutiivisia yhteyksiä kaksisäikeisten RNA-virusten ja retrovirusvirusten virionien replikaatioytimiin ja yleisemmin samankaltaisuuksia sytoplasmavirus-DNA:n replikaatiotehtaiden kanssa. . Nodaviruksen RNA-replikaasiproteiini a:n in vivo -itseinteraktio paljastuu fluoresenssiresonanssienergian siirrolla. J. Virol. 79, 8909-8919. Egger, D. ja Bienz, K. (2002) . Polioviruksen RNA:n rekombinaatio etenee sekoitetuissa replikaatiokomplekseissa, jotka ovat peräisin eri replikaation aloituskohdista. J. Virol. 76, 10960-10971. Egger, D., Teterina, N., Ehrenfeld, E. ja Bienz, K. (2000). Polioviruksen replikaatiokompleksin muodostuminen edellyttää kytkettyä viruksen translaatiota, vesikkelituotantoa ja viruksen RNA-synteesiä. J. Virol. 74, 6570-6580. Froshauer, S., Kartenbeck, J. ja Helenius, A. (1988). Alfaviruksen RNA-replikaasi sijaitsee endosomien ja lysosomien sytoplasmapinnalla.

**Tulos**

Cell Host & Microbe Review Sytoplasminen virusten replikaatiokompleksit

**Esimerkki 1.5551**

Kiina. Tässä tutkimuksessa selvitimme RVA:iden geneettistä monimuotoisuutta 87:n oljenvärisen hedelmälepakon ulostenäytteissä, jotka elivät läheisessä kontaktissa ihmisten kanssa Kamerunissa, käyttämällä virusmetagenomiikkaa. Saimme viisi (lähes) täydellistä RVA-genomia. Yksi RVA-kanta osoitti osittaista sukulaisuutta kenialaisen lepakon RVA-kannan kanssa, kun taas muut kannat olivat täysin uusia. Ainoastaan VP7- ja VP4-geeneissä havaittiin merkittävää vaihtelua, mikä viittaa usein tapahtuvaan uudelleenjärjestelyyn. Näiden lepakoiden RVA-kantojen vertailu nykyisin käytössä oleviin ihmisen RVA-seulonta-alukkeisiin osoitti, että suurinta osaa uusista VP7- ja VP4-segmenteistä ei havaittaisi rutiininomaisissa epidemiologisissa seulontatutkimuksissa. Sen vuoksi kehitettiin uudet konsensusseulonta-alukkeet, joita käytettiin seulottaessa näytteitä, jotka saatiin tutkittavan lepakkopopulaation läheisyydessä asuvilta gastroenteriittiä sairastavilta pikkulapsilta. Vaikka RVA-infektioita todettiin 36 prosentilla imeväisistä, zoonoosista ei ollut näyttöä. Tässä tutkimuksessa tunnistettiin useita uusia lepakoiden RVA-kantoja, mutta ihmisillä tehtävissä epidemiologisissa jatkotutkimuksissa on arvioitava, voivatko nämä virukset aiheuttaa gastroenteriittiä ihmisille. Rotavirukset (RV) ovat merkittäviä suolistopatogeeneja, jotka aiheuttavat vakavaa kuivumista aiheuttavaa ripulia pääasiassa nuorilla ihmisillä ja eläimillä maailmanlaajuisesti 1 . RV-virukset kuuluvat Reoviridae-heimoon, ja Rotavirus-sukuun kuuluu kahdeksan lajia (A-H) 2 . Hiljattain on tunnistettu erillinen koirien RV-lajin laji, joka on alustavasti nimetty Rotavirus I:ksi (RVI), vaikka kansainvälinen virustaksonomiakomitea (ICTV) ei ole vielä vahvistanut sitä 3 . Ryhmän A rotavirukset (RVA) ovat kaikista rotaviruslajeista yleisimpiä, ja ne infektoivat monenlaisia eläimiä, myös ihmisiä 4 . Rotaviruksen genomi koostuu 11 kaksijuosteisesta RNA-segmentistä, jotka koodaavat kuutta rakenteellista virusproteiinia (VP1-VP4, VP6 ja VP7) ja kuutta ei-rakenteellista proteiinia (NSP1-NSP6). Vuonna 2008 ehdotettiin yhtenäistä luokitusjärjestelmää kullekin 11 geenisegmentille, jonka tuloksena saatiin G-, P-, I-, R-, C-, M-, A-, N-, T-,

**Tulos**

Kamerunissa esiintyvät uudet, toisistaan suuresti poikkeavat lepakoiden rotavirukset, joilla ei ole todisteita zoonoosista.

**Esimerkki 1.5552**

Vastasyntyneiden vasikoiden ternimaidon saanti ja varhainen siirtyminen vasikoiden alkukasvatukseen ovat kaksi tärkeää tekijää onnistuneissa vasikkaohjelmissa. Kolmenkymmenenyhden holsteinin vasikan avulla määritettiin niiden vasikoiden terveys ja suorituskyky, jotka 1) saivat olla emojensa luona kolme päivää ja imettää (imettävät vasikat) tai jotka irrotettiin emoistaan ja joille annettiin ternimaitoa vain pullosta (pullovasikat) ja joille 2) annettiin jauhettua, pelletoitua tai koostumukseltaan koostumukseltaan koostumukseltaan isonitrogeenipitoista ternimaitoa. Pullovasikat irrotettiin emoistaan syntymän yhteydessä, niille annettiin 2,84 l ternimaitoa, ne sijoitettiin yksilöllisiin karsinoihin ja niille annettiin 1,89 l ternimaitoa 12 tunnin kuluttua ensimmäisestä ruokinnasta. Imettävät vasikat irrotettiin emoistaan 3 vuorokauden kuluttua ja sijoitettiin yksilöllisiin karsinoihin. Kun vasikat oli sijoitettu karsinoihin, niille annettiin 2 litraa täysmaitoa kahdesti päivässä, ja niille tarjottiin alkupaloja ja vettä päivästä 3 alkaen. Vasikat punnittiin syntymän yhteydessä ja viikoittain 6 viikon ajan. Verinäytteet otettiin syntymän yhteydessä, 24 tunnin kuluttua ja viikoittain seerumin proteiinimääritystä varten. Alkuruokinnan saanti, ulostepisteet ja elektrolyyttikäsittelyt kirjattiin päivittäin. Vieroitus aloitettiin, kun vasikat olivat syöneet 0,68 kg alkutehoa 2 d peräkkäin. Imetettyjen ja pullovasikoiden välillä ei ollut eroja kokonaiskasvuissa, viljan kulutuksessa, päivissä, jolloin ulostepisteet olivat >2, tai elektrolyyttikäsittelyissä vasikkaa kohti. Keskimääräiset vieroituspäivät olivat pullovasikoilla pidemmät kuin imetyillä vasikoilla. Keskimääräinen seerumin valkuaispitoisuus 24 tunnin kohdalla oli suurempi pullovasikoilla (6,0 g/dl) kuin imetyillä vasikoilla (5,8 g/dl), ja vain 2:lla 15:stä pullovasikasta seerumin valkuaispitoisuus oli < 5,0 g/dl verrattuna 6:een 16:sta imetyistä vasikasta. Alkuruokintakäsittelyjen osalta teksturoitua alkuruokaa saaneet vasikat kuluttivat enemmän kokonaisviljaa, vieroitettiin aikaisemmin ja painoivat enemmän 6 viikon iässä kuin pelletoitua alkuruokaa saaneet vasikat. Perustuen 24 tunnin seerumin

**Tulos**

Ternimaitoa imevien tai käsin ruokittujen ja yhtä kolmesta fyysisestä starttivalmisteesta saaneiden holsteinvasikoiden terveys ja suorituskyky 1

**Esimerkki 1.5553**

Sian tarttuvalla gastroenteriittiviruksella (TGEV) immunisoitujen kanojen munankeltuaisesta valmistetun immunoglobuliinin oraalisen annon on aiemmissa tutkimuksissamme osoitettu vähentävän merkittävästi porsaiden kuolleisuutta. Tässä tutkimuksessa selvitimme TGEV:lle spesifisen kanan keltuaisen immunoglobuliinin (IgY) stabiilisuutta mittaamalla jäljellä olevaa aktiivisuutta ELISA:lla. Tulokset osoittivat, että IgY oli stabiili pH 4:n ja pH 11:n välillä. Inkuboitaessa pepsiinin kanssa pH 4:ssä ja pH 6:ssa IgY:n aktiivisuudesta säilyi noin 90 % ja 100 %. IgY-aktiivisuus saattoi säilyä noin 80 % 60 °C:ssa 30 minuutin ajan, mikä viittaa siihen, että pastörointia voidaan soveltaa tuotteen sterilointiin. IgY:n stabiilisuus 25 °C:ssa ja jäädytys-sulatuskäsittelyssä osoitti, että IgY oli helppo säilyttää. Nämä tulokset korostavat IgY:n houkuttelevaa käyttömahdollisuutta suun kautta annettavina vasta-aineina TGEV-infektioiden hoidossa.

**Tulos**

Kanan keltuaisen immunoglobuliinin (IgY) valmistaminen ja fysikaalis-kemialliset ominaisuudet sikojen tarttuvaa gastroenteriittivirusta (TGEV) vastaan.

**Esimerkki 1.5554**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV), joka aiheuttaa merkittäviä tappioita sikataloudessa, on yksi tärkeimmistä maailmanlaajuisesti merkittävistä eläinpatogeeneistä. Viruksen löydyttyä sen epidemiologian ja leviämisen ymmärtämisessä on edistytty merkittävästi, mutta vielä ei ole käytettävissä asianmukaisia torjuntatoimenpiteitä tämän taudinaiheuttajan aiheuttamien tartuntojen poistamiseksi. PRRSV:n genomin monistuminen on välttämätöntä, jotta muutaman tunnin kuluessa tartunnasta voidaan tuottaa miljoonia jälkeläisvirioneja, jotka vakiinnuttavat, levittävät ja ylläpitävät tartuntaa. Viruksen RNA-genomin replikaatio on monivaiheinen prosessi, johon liittyy replikaatiokompleksi, joka muodostuu virus- ja soluperäisten komponenttien lisäksi myös viruksen genomisen RNA-mallin pohjalta; tämä replikaatiokompleksi on upotettu tiettyihin viruksen aiheuttamiin kalvovesikkeleihin. PRRSV:n RNA-replikaatiota ohjaa ainakin 14 replikaasiproteiinia, joilla on sekä yhteisiä entsymaattisia toimintoja, kuten viruksen RNA-polymeraasi, että myös epätavallisia ja huonosti tunnettuja RNA-prosessointitoimintoja. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto PRRSV:n replikaatiota koskevasta nykyisestä ymmärryksestämme, joka on tärkeää, jotta voidaan kehittää onnistunut strategia tämän taudinaiheuttajan ehkäisemiseksi ja torjumiseksi. : porcine reproductive and respiratory syndrome virus, RNA replication, viral gene expression, arterivirus Pensaert, M.B. 1999. Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen kulkeutuminen sian alveolimakrofageihin reseptorivälitteisen endosytoosin kautta. . 2010. Arterivirus Nsp1 moduloi miinusjuosteisten templaattien kertymistä kontrolloidakseen viruksen mRNA:iden suhteellista runsautta. PLoS Pathog. 6, e1000772. Nedialkova, D.D., Ulferts, R., van den Born, E., Lauber, C., Gorbalenya, A.E., Ziebuhr, J. ja Snijder, E.J. 2009. Arteriviruksen ei-rakenteellisen proteiinin 11 biokemiallinen karakterisointi paljastaa replikatiivisen endoribonukleaasin säilyttämisen nidovirusten laajuisesti. J. Virol. 83, 5671-5682. Nelsen, C.J., Murtaugh, M.P. ja Faaberg, K.S. 1999. Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirusten vertailu: erilainen evoluutio kahdella mantereella. . 1993. Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen yhdysvaltalaisten ja eurooppalaisten isolaattien erottaminen monoklonaalisilla vasta-aineilla.

**Tulos**

Yleiskatsaus: Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen replikaatio.

**Esimerkki 1.5555**

Asykloviirin asykliseen sokerirunkoon ja fleksiimereissä esiintyvään joustava-alustaosaan perustuen suunniteltiin sarja kahdesti joustavia nukleosidianalogeja. Kohdeyhdisteiden antiviraalista potentiaalia arvioitiin, ja niiden todettiin estävän useita koronaviruksia. Merkittävää oli, että yhdiste 2 osoitti selektiivistä antiviraalista aktiivisuutta (CC 50 >3Â EC 50 ) ihmisen koronavirusta (HCoV)-NL63 ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusta, mutta ei vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusta kohtaan. HCoV-NL63:n osalta aktiivisuus oli erittäin lupaava, kun EC 50 <10 lM ja CC 50 >100 lM. Näin ollen näitä kahdesti joustavia nukleosidianalogeja pidetään uutena uutena lääkeainekandidaattiluokkana, jolla on potentiaalia tehokasta koronavirusten estoa varten. Ó 2015 Elsevier Ltd. Kaikki oikeudet pidätetään. Tällä hetkellä ei ole hyväksyttyjä hoitoja tai rokotteita ihmisen koronaviruksia (HCoV) tai mahdollisesti tappavia zoonoottisia CoV:itä, kuten vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) tai Lähi-idän hengitystieoireyhtymää (MERS) vastaan. Nykyinen MERS-taudinpurkaus on jatkunut lähes kolme vuotta, ja sen yhteydessä on todettu reilusti yli tuhat vahvistettua tapausta, joiden kuolleisuus on noin 40 prosenttia. 1 SARS-epidemian puhkeamisen jälkeen vuosina 2002-2003 on pyritty laajasti torjumaan koronavirusperhettä, mukaan lukien jo hyväksyttyjen viruslääkkeiden, kuten asikloviirin (ACV), gansikloviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin, kirjastojen seulonta. Valitettavasti mikään näistä tunnetuista viruslääkkeistä ei vaikuttanut in vitro SARS-CoV:hen tai MERS-CoV:hen. 2 SARS-CoV:n seulontapyrkimykset tuottivat kuitenkin muutamia johtolankoja, kuten nukleosidianalogi ribaviriini, joka on guanosiinin kaltainen analogi ja jolla on ollut laajakirjoista antiviraalista aktiivisuutta. 2-7 Ribaviriinin havaittiin estävän koronaviruksen replikaatiota in vitro, mutta inhiboivalla pitoisuudella, joka on paljon suurempi (500-5000 lg/ml) kuin muiden virusten estämiseen tarvittava pitoisuus (50-100 lg/ml). Näin ollen se ei näytä olevan käyttökelpoinen hoitovaihtoehto. Lisäksi eräässä äskettäisessä tutkimuksessa on esitetty, että koronavirusten tapauksessa ribaviriinin antiviraalinen aktiivisuus ei johdu ensisijaisesti tappavasta mutageenisyydestä vaan pikemminkin sen vaikutuksesta solun GTP-biosynteesiin. 8 Näiden tutkimusten lisäksi on hyvin vähän raportteja (uusista) nukleosidien estäjistä, joita tutkitaan tai kehitetään koronavirusinfektion torjumiseksi. HCoV:t tunnistettiin ensimmäisen kerran 1960-luvulla, ja tuolloin tunnettiin vain kaksi lajia, HCoV-229E ja HCoV-OC43. Näiden virusten tiedetään aiheuttavan suuren määrän tavallisia flunssatauteja, joiden oireet ovat tyypillisesti lieviä, lukuun ottamatta muita sairauksia sairastavia, erityisesti immuunipuutteisia henkilöitä. 9 Vuonna 2002 Guangzhoussa ilmaantui uusi vakavaan keuhkosairauteen liittyvä koronavirusaiheuttaja, joka levisi myöhemmin Etelä-Kiinaan ja Hongkongiin. Uusi virus nimettiin SARS-CoV:ksi10 , ja ennen taudinpurkauksen päättymistä useissa maissa vahvistettiin yli 8 000 tapausta, joissa kuoli noin 812 ihmistä. Sittemmin ihmisistä on löydetty kaksi muuta koronavirusta, HCoV-NL63 ja HCoV-HKU1, ja viimeisimpänä, vuonna 2012, MERS-CoV tunnistettiin toiseksi zoonoottiseksi koronavirukseksi, joka voi aiheuttaa tappavia hengitystieinfektioita ihmisissä. Laboratoriomme on käyttänyt useita vuosia erilaisten joustavien tai "jaettujen" puriiniemäsanalogien kehittämiseen. Näitä ainutlaatuisia nukleosidianalogeja on kutsuttu "fleximereiksi", ja ne on suunniteltu tutkimaan, miten nukleoaasin joustavuus vaikuttaa nukleosidi(tidi)analogien tunnistamiseen, sitoutumiseen ja aktiivisuuteen. 11-16 http://dx.

**Tulos**

Syklisten flektiomeren nukleosidianalogien sarjan suunnittelu, synteesi ja arviointi, joilla on koronaviruksen vastainen aktiivisuus

**Esimerkki 1.5556**

Taustaa: Hengitystieinfektioiden leviäminen on suuri kansanterveydellinen haaste Hajjin ja Umrahin aikana Saudi-Arabian kuningaskunnassa. Streptococcus pneumoniae -bakteerin tarttumista Hajjin aikana on tutkittu aiemmin, ja suurille riskiryhmille on annettu suosituksia rokottamisesta S. pneumoniae -bakteeria vastaan. Menetelmät: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida ranskalaisten Hajj-pyhiinvaeltajien tietoja ja asenteita pneumokokkirokotusta kohtaan. Ranskan Marseillesta Mekkaan vuoden 2014 Hajj-kaudelle lähteville aikuisille pyhiinvaeltajille tehtiin henkilökohtainen kyselylomake, jolla selvitettiin heidän tietämystään ja asenteitaan pneumokokkirokotuksesta ennen Hajjiin lähtöä. Tulokset: Kyselyyn osallistui yhteensä 300 henkilöä. Heidän yleistietämyksensä keuhkokuumeen vakavuudesta ja rokotteen olemassaolosta oli hyvin vähäistä. Niistä 101 osallistujasta, joilla oli indikaatio pneumokokkirokotuksen ottamiseen, vain 7 prosenttia oli saanut yleislääkäriltä suosituksen rokotteen ottamisesta. Päätelmät: Nämä tulokset vahvistavat tarvetta parantaa tiedon levittämistä joko ennen matkaa tai sitä edeltävän neuvonnan aikana. Käynti matkaklinikalla rokotteen saamiseksi \* Vastaava kirjoittaja. þ33 (0) 4 91 96 35 35, þ33 (0) 4 91 96 35 36; faksi: þ33 (0) 4 91 96 89 38. Travel Medicine and Infectious Disease (2015) 13, 251e255 pakollinen meningokokkirokotus Hajjia varten on hyvä tilaisuus päivittää rutiinirokotukset, myös pneumokokkirokotus. ª

**Tulos**

Ranskalaisten pyhiinvaeltajien kokemukset pneumokokki-infektiosta ja rokotuksesta: Tietojen, asenteiden ja käytäntöjen (KAP) arviointi

**Esimerkki 1.5557**

Naudan koronavirusinfektioiden (BCV) ja naudan hengitystieinfektioiden (BRSV) taloudellisten vaikutusten arvioimiseksi tarvitaan tarkkoja arvioita niiden vaikutuksista eläinten suorituskykyyn. Tässä tutkimuksessa pyrittiin kvantifioimaan vaihtelua yksittäisen koepäivän maitotuotoksessa ja somaattisten solujen määrässä, lisääntymiskyvyttömyyden riskiä lypsylehmien ensimmäisen palveluksen jälkeen sekä vasikoiden ja hiehojen kuoleman riskiä karjan BCV- ja BRSV-statuksen mukaan. BCV- ja BRSV-infektioiden osalta määriteltiin kolme statustyyppiä, jotka perustuivat 1) BCV- ja BRSV-spesifisten vasta-ainepitoisuuksien dynamiikkaan 7 kuukauden aikana ensikotieläinten maidon yhdistetyssä maidossa, 2) oletettavasti BCV:hen ja BRSV:hen liittyvien kliinisten taudinpurkausten mahdolliseen esiintymiseen ja 3) molempien tietojen yhdistelmään. Analyyseihin otettiin mukaan yhteensä 36 184 koepäivää, 2 716 lehmää, joilla oli ensikko, sekä 4 104 vasikkaa ja hiehoa 65 ruotsalaisesta karjasta. BCV- ja BRSV-infektioihin liittyvä eläinten suorituskyky kvantifioitiin hierarkkisten yleistettyjen sekamallien ja eloonjäämismallien avulla sen jälkeen, kun oli otettu huomioon muuttujat, joiden tiedetään vaikuttavan tutkittavaan suorituskykyyn. Maitotuotos laski merkittävästi lehmillä karjoissa, joissa oli oletettavasti hiljattain saatu BRSV-tartunta, sekä karjoissa, joissa oli oletettavasti BRSV:hen liittyvä kliininen taudinpurkaus (0,57 kg/d ja 0,91 kg/d), verrattuna lehmiin karjoissa, joissa ei ollut oletettavasti tartuntaa. Myös somaattisten solujen määrä lisääntyi merkittävästi (12 000 solua/ml) lehmillä, jotka sijaitsivat karjoissa, joissa oli BRSV-epidemia. Riski epäonnistua ensimmäisen palveluksen jälkeen sekä vasikan ja hiehon kuoleman riski oli lukumääräisesti suurempi BRSV-tartunnan saaneissa karjoissa, vaikka tämä ei ollutkaan tilastollisesti merkitsevää. Sitä vastoin tässä tutkimuksessa määritellyn BCV-tartunnan saaneen karjan status ei ollut merkittävästi yhteydessä tuotantotappioihin tartunnan saaneiden karjojen eläimissä verrattuna tartunnasta vapaiden karjojen eläimiin.

**Tulos**

Naudan coronavirusinfektioiden ja naudan hengitystieoireyhtymävirusinfektioiden ja eläinten suorituskyvyn väliset yhteydet ruotsalaisessa lypsykarjassa.

**Esimerkki 1.5558**

Taustaa: Tiedot lasten keuhkokuumeen etiologiasta ovat puutteellisia erityisesti kehitysmaissa. Päätavoitteena on tehdä monikeskuksinen tapaus-verrokkitutkimus, joka koskee kehitysmaissa ja kehittyvissä maissa keuhkokuumeen vuoksi sairaalahoitoon otettuja <5-vuotiaita lapsia. Tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa keuhkokuumeen aiheuttajat ja arvioida samalla yksilöllisiä ja mikrobiologisia tekijöitä, jotka liittyvät vakavan keuhkokuumeen riskiin. Menetelmät/suunnittelu: GABRIEL-verkostoon perustuva monikeskuksinen tapaus-verrokkitutkimus on käynnissä. Kymmenen tutkimuspaikkaa sijaitsee yhdeksässä maassa kolmella mantereella: Brasilia ja Paraguay. Tutkimukseen otetaan vähintään 1 000 tapausta ja 1 000 kontrollia, jotka sovitetaan yhteen iän ja ajankohdan suhteen. Tapaukset ovat sairaalahoitoon otettuja alle 5-vuotiaita lapsia, joilla on radiologisesti vahvistettu keuhkokuume, ja kontrollit ovat lapsia, joilla ei ole keuhkokuumeeseen viittaavia piirteitä. Kaikilta ilmoittautuneilta tutkittavilta kerätään hengitystietnäytteet 19 viruksen ja 5 bakteerin tunnistamiseksi. Keuhkokuumetapausten kokoverestä tutkitaan 3 tärkeintä bakteeria. S. pneumoniae -positiiviset näytteet serotyypitetään. Vain tapausten virtsanäytteet testataan mikrobilääkkeiden aktiivisuuden toteamiseksi. Prokalsitoniinin, C-reaktiivisen proteiinin ja taudinaiheuttajien välistä yhteyttä arvioidaan. Löytöalusta mahdollistaa patogeenien tunnistamisen diagnosoimattomissa näytteissä. Keskustelu: Tämä monikeskustutkimus tuottaa kuvailevia tuloksia, joiden avulla voidaan paremmin ymmärtää kehitysmaiden lasten keuhkokuumeen aiheuttavia patogeenejä. Keuhkokuumeeseen ja sen vakavuuteen liittyviin mikro-organismeihin liittyvien tekijöiden tunnistamisen pitäisi helpottaa hoitoa ja ennaltaehkäisyä.

**Tulos**

Monikeskuksinen tapaus-verrokkitutkimusprotokolla lasten keuhkokuumeen etiologiasta: Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL-verkosto).

**Esimerkki 1.5559**

Tapaus-kuolemanriskin (CFR) - eli todennäköisyyden, jolla henkilö kuolee infektioon, jos hän on tapaus - arvioiminen on ensisijaisen tärkeää uusien tartuntatautien epidemiologisessa tutkimuksessa ja toisinaan myös tunnettujen tartuntatautien uusissa taudinpurkauksissa. Yleisen CFR:n arvioimiseksi käytettävissä olevat tiedot kerätään usein muita tarkoituksia varten (esim. seuranta) haastavissa olosuhteissa. Kuvaamme kaksi harhaa, jotka voivat vaikuttaa yleisen CFR:n arviointiin - vakavien tapausten ensisijainen toteaminen ja raportoinnin viivästymisestä johtuva harha - ja tarkastelemme ratkaisuja, joita on ehdotettu ja toteutettu aiemmissa epidemioissa. Kiinnostavaa on myös arvioida tiettyjen toimenpiteiden (esim. sairaalahoito tai sairaalahoito tietyssä sairaalassa) kausaalista vaikutusta eloonjäämiseen, joka voidaan arvioida kahden tai useamman ryhmän suhteellisena CFR:nä. Kun tähän tarkoitukseen käytetään havainnointitietoja, voi syntyä vielä kolme muuta harhaa: sekoittuminen, eloonjäämiseen liittyvä harha ja valikoituminen, joka johtuu sairaalahoitoon joutuneiden ja/tai kuolleiden ensisijaisesta sisällyttämisestä seurantatietokantoihin. Havainnollistamme näitä vääristymiä ja varoitamme tulkitsemasta kausaalisesti erilaisia CFR-arvoja eri interventioita saaneiden välillä havainnointitietoaineistoissa. Keskustelemme myös keinoista vähentää näitä vääristymiä, erityisesti arvioimalla tuloksia pienemmissä mutta järjestelmällisemmin määritellyissä kohorteissa, jotka on todettu ennen oireiden alkamista, kuten esimerkiksi kontaktien jäljittämisen avulla tunnistetuissa kohorteissa. Lopuksi keskustelemme olosuhteista, joissa nämä vääristymät voivat vaikuttaa tapausten kuoleman riskitekijöiden muuhun kuin syy-yhteyteen perustuvaan tulkintaan. PLOS Neglected Tropical Diseases |

**Tulos**

Mahdolliset harhat absoluuttisten ja suhteellisten kuolemantapausten riskien arvioinnissa tautipesäkkeiden aikana.

**Esimerkki 1.5560**

Nanomateriaali voi ainutlaatuisten fysikaalisten, kemiallisten ja biologisten ominaisuuksiensa ansiosta tarjota tuotteen, joka on parempi kuin irtotavarana oleva edeltäjänsä. Tässä tutkimuksessa arvioitiin uudenlaisen alumiinioksidinanokuitusuodattimen MS2-aerosolin poisto- ja pidätyskykyä. Sen fysikaalinen poistotehokkuus 10-400 nm:n alueella oli 94,35 %, kun taas sen elinkelpoinen poistotehokkuus oli 98,87 %, mikä oli hieman alhaisempi kuin kolmella testatulla perinteisellä HEPA-suodattimella. Sen painehäviö oli kuitenkin paljon pienempi kuin HEPA-suodattimilla, joten suodattimen laatu oli parempi kuin HEPA-suodattimilla. Nanokuitusuodattimesta uutettu keskimääräinen fraktio oli 8,64 × 10 -2 ± 7,00 × 10 -2 , mikä on kolme kertaluokkaa pienempi kuin muilla HEPA-suodattimilla, mikä osoittaa, että virukset pidättäytyivät tehokkaasti nanokuitusuodattimeen. Nanokuitusuodattimen suorituskyky ei myöskään ollut riippuvainen suhteellisesta kosteudesta. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tämä uusi alumiinioksidinanokuitusuodatin tarjoaa edulliset mahdollisuudet virusperäisten aerosoliaineiden poistamiseen ja pidättämiseen.

**Tulos**

Virusperäisten aerosolien poistaminen ja pidättäminen uudenlaisella alumiinioksidin nanokuitusuodattimella.

**Esimerkki 1.5561**

Akuuttien kuumeisten sairauksien tehostettu valvonta Kiinassa vuodesta 2004 lähtien johti siihen, että tunnistettiin vaikea kuume, johon liittyy trombosytopeniaoireyhtymä (SFTS), jonka etiologiaa ei tunneta. Vuosina 2009 ja 2010 SFTS:n vuoksi sairaalahoitoon joutuneet sporadiset potilaat tunnistettiin ja heiltä kerättiin seeruminäytteet. SFTS-potilaan seerumista tunnistettiin sekvenssistä riippumattomalla yksittäisen alukkeen monistuksella (SISPA) uuden fleboviruslajin sekvenssi. Virus eristettiin Vero-soluviljelmässä, ja sen täydellinen genomisekvenssi määritettiin, ja se on vain etäisesti sukua muille tunnetuille fleboviruksille. Elektronimikroskooppinen analyysi paljasti fleboviruksille morfologisesti tyypillisen virionin. Virus nimettiin SFTS-virukseksi. Viruksen RNA ja/tai spesifiset vasta-aineet havaittiin SFTS-potilaiden verestä. Serologiset määritykset osoittivat virusspesifisen immuunivasteen akuutin ja toipilasvaiheen potilailta kerätyissä seerumipareissa. Ihmisen SFTS-taudin trombosytopenian patogeeniset mekanismit muistuttivat hiirimallissa. Tulokset oli kerätty osoittamaan, että SFTS-virus oli etiologisesti yhteydessä akuuttiin ja uuteen tartuntatautiin, SFTS:ään ihmisillä.

**Tulos**

SFTS:n löytöprosessi Kiinassa

**Esimerkki 1.5562**

Taustaa: Laktoferriini (Lf) on transferriiniperheeseen kuuluva 80 kDa:n rautaa sitova glykoproteiini. Sitä esiintyy runsaasti maidossa ja useimmissa biologisissa nesteissä, ja se on solujen erittämä molekyyli, joka yhdistää nisäkkäiden synnynnäisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän toimintaa. Sen suojavaikutukset vaihtelevat syöpää ehkäisevistä, tulehdusta ehkäisevistä ja immuunijärjestelmää muokkaavista vaikutuksista mikrobilääkkeisiin, jotka vaikuttavat useisiin mikro-organismeihin. Tämä laaja toimintojen kirjo on mahdollista sellaisten vaikutusmekanismien ansiosta, joihin liittyy paitsi Lf:n kyky sitoa rautaa myös Lf:n vuorovaikutukset sekä isännän että patogeenien molekyyli- ja solukomponenttien kanssa. Katsauksen laajuus: Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto Lf:n toiminnasta, sen säätelystä ja mahdollisista sovelluksista. Tärkeimmät päätelmät: Lf:n laajamittainen käyttö erilaisten eläimillä ja ihmisillä esiintyvien tartuntatautien hoidossa on ollut Lf:n tutkimuksen liikkeellepaneva voima, mutta sen toiminnan parempi ymmärtäminen vaatii vielä paljon työtä. Yleinen merkitys: Lf:n laajat käyttömahdollisuudet ovat saaneet tutkijat kehittämään tätä ravitsemuksellista proteiinia käytettäväksi rehuissa, elintarvikkeissa ja lääkkeissä. Tämä artikkeli on osa erikoisnumeroa Molecular Mechanisms of Iron Transport and Disorders. j o u r n a l h o m e p a g e : w w w. e l s ev i e r. c o m / l o c a t e / b b a g e n kädellisiä, 7 parinvarvasta sorkkaeläintä, 1 sika, 1 kissa ja 1 hiiri. Pareittaiset sekvenssi-identiteetit vaihtelivat vähintään ~78 prosentista lähes 100 prosenttiin. Tärkeimmät poikkeamat tässä ryhmässä olivat kädellisten Lfs:t, joissa ihminen ja simpanssi ovat melko samanlaisia (95-98 %) verrattuna orankiin (79 %). Toisaalta hevosen ja kamelin, sian, lehmän, jakin, vesipuhvelin, sonnin ja vuohen Lf:n sekvenssi-identiteetti on 81 % ja 78 %, kun sitä verrataan ihmisen Lf:hen. Edellä esitetyt sekvenssisuhteet osoittavat, että Lfs:t muodostavat erittäin konservoituneen sekvenssiperheen, ja myös Lfs:ien ja muiden Tfs:ien välinen sekvenssi-identiteetti on suhteellisen korkea, 60-65 % [19]. Lfs:ille on ominaista, että ne ovat erittäin emäksisiä, ja niiden pI-arvo on tyypillisesti yli 9. Tämä ominaisuus on tyypillisesti ennustettavissa niiden sekvenssin perusteella. Rakenteellisesti ominaisuus, joka erottaa Lfs:t helpoimmin Tfs:istä, on kahden lohkon välinen peptidilinkkeri, jonka uskotaan kehittyneen muinaisen duplikaatiotapahtuman tuloksena [20] ja joka sisältää myös useita proliinijäämiä. Lf on 80 kDa:n glykosyloitunut proteiini, jossa on ~700 aminohappoa ja jolla on suuri homologia eri lajien välillä. Se koostuu yksinkertaisesta polypeptidiketjusta, joka on taittunut kahteen symmetriseen lohkoon (N-lohko ja C-lohko), jotka ovat hyvin homologisia keskenään (33-41 % homologia). Nämä kaksi lohkoa ovat yhteydessä toisiinsa nivelalueen kautta, joka sisältää osia α-kierteestä ihmisen Lf:n (hLf) aminohappojen 333 ja 343 välillä [7] , mikä antaa molekyylille joustavuutta [6, 7, 21] . Polypeptidiketju sisältää aminohapot 1-332, jotka muodostavat N-lohkon, ja 344-703, jotka muodostavat C-lohkon, ja se koostuu α-helix- ja β-pleated sheet -rakenteista, jotka luovat kummankin lohkon sisälle kaksi domeenia (domainit I ja II) [22] . Kumpikin lohko voi sitoa metalliatomin synergiassa karbonaatti-ionin kanssa (CO 3 -2 ...).

**Tulos**

Laktoferriini on moninkertainen bioaktiivinen proteiini: ☆

**Esimerkki 1.5563**

Tässä asiakirjassa pyritään ymmärtämään optimaalisia ilmanvaihtomääriä kansallisella tasolla 26 Euroopan maassa ja vertailemaan ilmanvaihdon optimoinnin etuja ulkoilman epäpuhtauksien suodattamiseen ja sisäilman epäpuhtauslähteiden valvontaan. Tämä on tärkeä aihe, kun otetaan huomioon asuntosektorin keskeinen rooli sekä ilmansaasteiden että ilmastonmuutoksen torjunnassa. Vaikka käytetyt menetelmät ovat suhteellisen yksinkertaisia, ne soveltuvat tässä asiakirjassa esitetyssä mittakaavassa tehtäviin analyyseihin. Tulokset tukevat hyvin havaintoja ja johtopäätöksiä. Kannatan sen vuoksi julkaisemista. Mielestäni käsikirjoituksesta olisi kuitenkin hyötyä, jos työn tavoitteet esitettäisiin selvemmin ja menetelmiä selvennettäisiin (ks. jäljempänä). Suurin huolenaiheeni liittyy kirjoittajien olettamukseen, jonka mukaan sisätiloissa syntyvä PM2,5 on yhtä haitallinen terveydelle kuin ulkona syntyvä PM2,5. Tämän tueksi on vain vähän näyttöä (vaikka se on varsin yleisesti esitetty oletus). Haluaisin nähdä jonkinlaisen herkkyysanalyysin tästä oletuksesta, koska se saattaa vaikuttaa lopullisiin tuloksiin (vaikkakaan ei todennäköisesti lopullisiin päätelmiin). Yksityiskohtaisemmat kommentit ovat jäljempänä. Pidän ehdotettuja tarkistuksia suhteellisen vähäisinä. 1. Onko esitetty kysymys alkuperäinen, tärkeä ja hyvin määritelty? Työssä esitetty tutkimuskysymys on tärkeä, ja mielestäni käytetyt menetelmät ovat sopivia siihen vastaamiseksi. Työn tavoitteita ei kuitenkaan ole tällä hetkellä ilmaistu hyvin (sekä päätekstissä että tiivistelmässä). Pääasiallinen tavoiteilmoitus on sivun 5 lopussa, jossa todetaan: "Tämän työn tavoitteena on tehdä yhteenveto nykyisestä ymmärryksestä, joka koskee terveysriskien lähteitä sisäympäristöissä ja niiden suhdetta ilmanvaihtovaatimuksiin". Tämä ei oikein kuvaa sitä, mitä kirjoittajat ovat itse asiassa tehneet. Menetelmissä (sivun 7 yläosassa) on hieman parempi kuvaus tavoitteista, mutta tämäkään ei tunnu aivan riittävältä. 2. Ovatko tiedot luotettavia ja hyvin kontrolloituja? Kyllä, vaikka joidenkin syöttötietojen lähde voitaisiin selventää tekstissä, erityisesti taulukon 2 osalta (ks. jäljempänä) . 3. Onko tulkinta (keskustelu ja johtopäätökset) hyvin tasapainossa ja tukeutuuko se aineistoon? Kyllä. 4. Ovatko menetelmät asianmukaisia ja hyvin kuvattuja, ja onko niistä annettu riittävästi yksityiskohtia, jotta muut voivat arvioida ja/tai toistaa työn? Menetelmät on yleensä kuvattu hyvin. Minulla on kuitenkin muutama erityiskysymys (ks. jäljempänä olevat lisähuomautukset). Menetelmät perustuvat suhteellisen yksinkertaisiin välineisiin (sekä massatasapainoaltistumismalli että riski-/terveysvaikutusmalli). Mielestäni ne ovat kuitenkin sopivia asiakirjassa esitetyn tyyppiseen analyysiin. Suurin huolenaiheeni liittyy olettamukseen, jonka mukaan sekä ulko- että sisäilmassa syntyviin PM2,5 -hiukkasiin liittyy yhtä suuri terveysriski. Kirjoittajat käsittelevät tätä lyhyesti keskusteluosassa, mutta tämä oletus on erittäin epävarma, koska lähes kaikki julkaistu epidemiologia perustuu ulkona oleviin PM2,5 -hiukkasiin. Asiakirjassa olisi hyvä korostaa enemmän tulosten herkkyyttä tälle oletukselle. Ehkä analyysi (tai osa siitä) voitaisiin toistaa ilman sisätiloissa syntyvien PM2,5 -hiukkasten vaikutuksia tai pienemmällä altistumis-vastekertoimella. 6. Voidaanko kirjoitusta, organisointia, taulukoita ja kuvia parantaa? Vaikka käsikirjoitus on yleisesti ottaen hyvin kirjoitettu, siinä on toistuvia ongelmia, joista tärkeimpiä ovat puuttuvat artikkelit koko artikkelista (esim. a, the). Esimerkiksi tiivistelmässä "Based on measurements of the European Environment Agency (EEA),..." ja "A framework for developing European health-based ventilation guidelines..." olisivat suositeltavia. Ymmärrän, että englanti ei ole kirjoittajien äidinkieli (ja korostan jälleen kerran, että suurin osa käytetystä kielestä on erittäin hyvää). Mielestäni asiakirja hyötyisi kuitenkin englantia äidinkielenään puhuvan henkilön tekemästä perusteellisesta muokkauksesta. Lisäksi luvut näyttävät olevan melko pikselimäisiä, eivätkä ne ehkä ole julkaisuun sopivassa muodossa. 7. Kun tarkistuksia pyydetään. Ei etusija. 8. Onko eettisiä tai kilpailevia etunäkökohtia, jotka haluaisit ottaa esille? Ei mitään. - Uskon, että tiivistelmä hyötyisi pienestä muokkauksesta. Tällä hetkellä Tausta-osio tuntuu tarpeettoman pitkältä, eikä Menetelmät- tai Tulokset-osio ole riittävän yksityiskohtainen. Terveysvaikutusten laskennassa käytettyjä menetelmiä ei mainita lainkaan, vaikka ne ovatkin keskeisiä asiakirjan kannalta. Tällä hetkellä minusta tuntuu, että tiivistelmässä ei esitetä selkeästi tärkeimpiä tuloksia. - Asiakirjassa viitataan koko ajan "optimointiin". Luulen, että matemaatikko voisi vastustaa termin käyttöä, koska menetelmässä ei itse asiassa käytetä virallista optimointiprosessia. En usko, että tämä on liian suuri ongelma, mutta mielestäni olisi hyödyllistä esittää selkeästi, mitä kirjoittajat tarkoittavat optimoinnilla (esim. menetelmissä). Ymmärtääkseni "optimaalinen" ilmanvaihtonopeus on vain se, jonka osalta terveysrasitus on pienin.

**Tulos**

Asuinrakennusten sisäilmaan kohdistuvien altistusten aiheuttaman tautitaakan vähentäminen Euroopassa (HEALTHVENT-hanke) Asuinrakennusten sisäilmaan kohdistuvien altistusten aiheuttaman tautitaakan vähentäminen Euroopassa (HEALTHVENT-hanke)

**Esimerkki 1.5564**

Tässä artikkelissa käytetään monimuuttujaisia GARCH-tekniikoita tutkiakseen volatiliteetin leviämistä Kiinan ei-toimitettavien termiinimarkkinoiden ja seitsemän Aasian ja Tyynenmeren alueen vastaavan markkinan välillä tammikuun 1998 ja maaliskuun 2005 välisenä aikana. Ehdollisen korrelaation ajallisen muuttuvuuden huomioon ottamiseksi volatiliteettimallin spesifikaatioon on sisällytetty dynaaminen korrelaatiorakenne. Empiiriset tulokset osoittavat, että renminbin ei-toimitettavat termiinit (NDF) ovat vaikuttaneet Aasian valuuttamarkkinoihin, mutta että tällaiset yhteisliikkeet ovat huomattavan heterogeenisiä. Näiden yhteismuutosten suuruuteen vaikuttavien tekijöiden osalta testataan mahdollisten tekijöiden merkitystä ja havaitaan, että volatiliteetin välittymiseen vaikuttaa eniten erityisesti reaalisen ja rahoituksellisen yhdentymisen aste.

**Tulos**

Renminbin ja Aasian ja Tyynenmeren rannikolla ja rannikolla sijaitsevien Yhdysvaltain dollarin futuurien välinen volatiliteettisiirto

**Esimerkki 1.5565**

Saccharopolyspora rectivirgula -bakteerin hengittäminen aiheuttaa "maanviljelijän keuhkot" -taudin, joka on klassinen esimerkki yliherkkyyspneumoniitista (HP). Monosyyttien kemoattraktiivinen proteiini-1 (MCP-1) lisääntyy S rectivirgulan kanssa altistuneiden hiirten bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä, ja S rectivirgula indusoi MCP-1:n eritystä alveolimakrofageista. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan MCP-1 ja sen reseptori CC-kemokiinireseptori-2 (CCR2) ovat olennaisia kokeellisen HP:n kehittymiselle käsittelemällä hiiriä MCP-1-vasta-aineella ja käyttämällä CCR2-؊/؊-hiiriä. Anti-MCP-1:n antaminen ei muuttanut vastetta intratrakeaalisesti annetulle S rectivirgulalle. CCR2 ؊/؊-eläimet reagoivat samalla tavalla kuin villityyppiset eläimet intratrakeaalisesti annettuun S rectivirgulaan. Määrittääksemme MCP-1-CCR2-vuorovaikutuksen vaikutuksen in vitro, siirsimme S rectivirgula -viljelmällä viljeltyjä pernasoluja S rectivirgulalle herkistyneistä hiiristä naiiveihin vastaanottajiin. Myöhemmin vastaanottajat haastettiin intratrakeaalisella S rectivirgula-annoksella ja tutkittiin sekä keuhkojen histologiaa että bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen ominaisuuksia sen määrittämiseksi, oliko adoptiosiirto tapahtunut. Havaitsimme, että CCR2 ؊/؊-eläinten viljellyt solut olivat täysin kykeneviä adoptiiviseen siirtoon. Päätelmämme on, että MCP-1:n vuorovaikutus CCR2:n kanssa ei ole välttämätöntä keuhkotulehduksen kehittymiselle vasteena intratrakeaalisesti annetulle S rectivirgulalle tai soluille, jotka kykenevät adoptiosiirtoon kokeellisessa HP:ssa. (J Lab Clin Med 2003;142:187-95) Lyhenteet: ANOVA ϭ varianssianalyysi; BALF ϭ bronkoalveolaarinen huuhteluneste; CCR2 ϭ CC-kemokiinireseptori-2; EHP ϭ kokeellinen yliherkkyyskeuhkotulehdus; FLD ϭ "maanviljelijän keuhkot"; HEPA ϭ suuritehoinen hiukkasilma; HP ϭ yliherkkyyskeuhkotulehdus; HSD ϭ rehellisesti merkitsevä ero; IFN-␥ ϭ interferoni-␥; IL ϭ interleukiini; MCP ϭ monosyyttien kemoattraktanttiproteiini; MIP-1␣ ϭ makrofagien tulehdusproteiini-1␣; SEM ϭ keskiarvon keskivirhe; Th ϭ T- auttaja; TNF ϭ tuumorinekroositekijä.

**Tulos**

Kokeellinen yliherkkyyspneumoniitti: MCP-1:n rooli

**Esimerkki 1.5566**

Ihmisen pitkäikäisyys on monimutkainen fenotyyppi, johon liittyy vahva geneettinen alttius. Yhä useammat todisteet ovat paljastaneet ihmisen pitkäikäisyyden geneettiset ennakkotekijät. Tässä artikkelissa pyritään tarkastelemaan tietoja erilaisista tapaus/kontrollitutkimuksista, joissa tutkitaan geneettisten polymorfismien eroja pitkäikäisten ja nuorempien henkilöiden välillä eri ihmispopulaatioissa. Ihmisen pitkäikäisyyteen mahdollisesti vaikuttavia geeniehdokkaita on yli 100. Tässä artikkelissa keskitytään erityisesti insuliini/IGF-1-reitin geeneihin, FOXO3A:han, FOXO1A:han, lipoproteiiniaineenvaihduntaan (esim. APOE ja PON1) ja solusyklin säätelijöihin (esim. TP53 ja P21). Koska ihmisen pitkäikäisyyden vahvistettuja geneettisiä osatekijöitä on toistaiseksi vain vähän, geneettisen osuuden tarkempi arviointi on tarpeen. Paremman ymmärryksen saaminen genetiikan osuudesta ihmisen pitkäikäisyyteen voi auttaa suunnittelemaan parempia hoitomenetelmiä ikääntymiseen liittyviin sairauksiin, viivästyttämään ikääntymisprosessia ja lopulta pidentämään ihmisen elinikää.

**Tulos**

Geneettisten varianttien rooli ihmisen pitkäikäisyydessä

**Esimerkki 1.5567**

Toipuvien potilaiden immuuniseerumit ovat osoittautuneet tehokkaiksi hoidettaessa potilaita, jotka ovat saaneet vakavan akuutin hengitystieoireyhtymäviruksen (SARS-CoV), joten passiivinen immuunihoito ihmisen monoklonaalisilla vasta-aineilla on houkutteleva SARSin hoitostrategia. Aikaisemmin tuotimme Xenomousea (Amgen British Columbia Inc.) käyttäen paneelin neutraloivia ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita (HmAbs), jotka pystyivät spesifisesti sitoutumaan SARS-CoV:n piikki (S)-glykoproteiinin ektodomeeniin. Osa HmAbseista oli S1-domeenispesifisiä, osa ei. Tässä tutkimuksessa kuvaamme muita kuin S1:ään sitoutuvia neutraloivia HmAbseja, jotka voivat spesifisesti sitoutua S-proteiinin konservoituneeseen S2-domeeniin. Toisin kuin S1-spesifiset HmAb:t, S2-spesifiset HmAb:t voivat kuitenkin neutraloida pseudotyyppisiä viruksia, jotka ilmentävät erilaisia S-proteiineja, jotka sisältävät reseptoria sitovia domeenisekvenssejä eri kliinisistä isolaateista. Nämä tiedot osoittavat, että HmAbit, jotka sitoutuvat S-proteiinin konservoituneisiin alueisiin, soveltuvat paremmin antamaan suojan monenlaisia SARS-CoV-variantteja vastaan, ja niillä on merkitystä terapeuttisten vasta-aineiden tai alayksikkörokotteiden tuottamisessa muita kuorellisia viruksia vastaan. Viittaus: Elshabrawy HA, Coughlin MM, Baker SC, Prabhakar BS (2012) Ihmisen monoklonaaliset vasta-aineet SARS-CoV:n piikkiproteiinin pitkälle konservoituja HR1- ja HR2-domeeneja vastaan ovat laajemmin neutraloivia. PLoS ONE 7(11): e50366.

**Tulos**

Ihmisen monoklonaaliset vasta-aineet SARS-CoV-piikkiproteiinin pitkälle konservoituneita HR1- ja HR2-domeeneja vastaan neutraloivat laajemmin.

**Esimerkki 1.5568**

Naudan munuaisten harjasreunakalvon vesikkelin aminopeptidaasi N:ää käsiteltiin eri puhtausasteissa kahdella bifunktionaalisella ristisilloitusaineella. Havaittiin korkeamman molekyylipainon muotojen syntymistä. Käyttämällä pilkkoutuvaa ristisilloittajaa aminopeptidaasi N:n osoitettiin ristisilloittuvan sekä itseensä että hajoamistuotteisiinsa ja dipeptidyylipeptidaasi IV:ään. Tämän tekniikan avulla voitiin tunnistaa kolme hajoamistuotetta 45 kDa:n, 66 kDa:n ja 95 kDa:n peptidiksi. N-terminaalisen aminohapposekvenssianalyysin avulla määritettiin naudan munuaisten aminopeptidaasi N:n hajoamistuotteiden tarkat pilkkoutumiskohdat. Saadut lyhyet aminohapposekvenssit osoittavat vahvaa samankaltaisuutta ihmisen suoliston ja rotan munuaisten aminopeptidaasi N:n kanssa.

**Tulos**

Naudan harjan reunakalvon vesikkeleistä peräisin olevan munuaisten aminopeptidaasi N:n oligomeerinen rakenne.

**Esimerkki 1.5569**

Hengitystieinfektiovirus (RSV) on merkittävä sairastuvuuden aiheuttaja ihmisillä. Toistaiseksi ei ole olemassa tehokkaita hoitoja, ja nykyinen ennaltaehkäisevä hoito on rajoitetusti saatavilla ja vain w50-prosenttisesti tehokasta. RSV-infektioriskin vähentämiseksi oletimme, että joko viruspartikkelin tai isäntäsolun biotekniikka metoksityyppi(etyleeniglykolin) [mPEG] kovalenttisen siirron avulla estäisi infektion. Tätä tarkoitusta varten arvioitiin siirteen konsentraation, linkkerikemian ja polymeerin pituuden antiviraalisia vaikutuksia RSV-infektioon. Viruksen muuntamisessa lyhytketjuiset polymeerit (2 kDa) olivat merkittävästi tehokkaampia kuin pitkäketjuiset (20 kDa) polymeerit. Sitä vastoin isäntäsolujen muokkaaminen pienillä polymeereillä ei antanut lainkaan (w0 %) suojaa, kun taas pitkäketjuiset polymeerit estivät tehokkaasti tartunnan. Esimerkiksi 48 tuntia tartunnan jälkeen, kun tartuntakerroin oli 0,5 ja siirteen pitoisuudet 5, 7,5 ja 15 mM, 20 kDa:n mPEG vähensi tartuntaa vastaavasti 45, 83 ja 91 %. Tärkeää on, että sekä viruksen että isäntäsolun PEGylointistrategiat pystyivät tarjoamaan lähes täydellisen suojan RSV-infektiota vastaan sekä polarisoitumattomissa että polarisoituneissa soluissa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että joko RSV:n tai isäntäsolun mPEG-modifiointi on erittäin tehokas ennaltaehkäisevä strategia virusinfektion estämiseksi.

**Tulos**

Vartetun metoksityyppipoly(etyleeniglykoli)-ketjun pituuden vaikutus hengitystie-synktioviruksen (RSV) infektion ja lisääntymisen estoon.

**Esimerkki 1.5570**

Kahdeksalla erityyppisellä ubikitiiniketjulla (Ub), joita voidaan muodostaa, on tärkeä rooli erilaisissa soluprosesseissa. Ub-ketjujen valikoiva tunnistaminen Ub-sidontadomeenia (UBD) sisältävien proteiinien toimesta on keskeistä erilaisten Ub-signaalien kytkemisessä tiettyihin soluvasteisiin. Ubikitiinin kanssa vuorovaikutuksessa oleva motiivi (MIU) on pieni UBD, joka on luonnehdittu sitoutumaan monoUb:hen. Äskettäin löydetty deubikitinaasi MINDY-1/FAM63A sisältää tandem MIU-toiston (tMIU), joka on erittäin selektiivinen sitoutuessaan K48-sidoksissa olevaan polyUb:hen. Tässä tutkimuksessa havaitaan, että tätä linkitysselektiivistä sitoutumista välittää MINDY-1:n yksi MIU-motiivi (MIU2). MIU2:n kiderakenne kompleksissa K48-sidonnaisten polyubikitiiniketjujen kanssa paljastaa, että MIU2 yksinään sitoutuu kaikkiin kolmeen Ub-yksikköön avoimessa konformaatiossa, jonka vain K48-sidonnainen triUb voi ottaa vastaan. Heikko Ub-sidosaine MIU1 lisää tMIU:n kokonaisaffiniteettia polyUb-ketjuihin vaikuttamatta sen linkitysselektiivisyyteen. Analyysimme paljastavat uusia käsitteitä UBD:iden linkitysselektiivisyydestä ja polyUb:n tunnistamisesta.

**Tulos**

MINDY-1:n yksi MIU-motiivi tunnistaa K48-sidoksissa olevia polyubikitiiniketjuja.

**Esimerkki 1.5571**

Zikavirus (ZIKV) oli uudelleen leviävä arbovirus, joka liittyy aikuisten Guillain-Barré-oireyhtymään ja sikiöiden ja imeväisten synnynnäiseen Zika-oireyhtymään. Vaikka ZIKV tarttui pääasiassa hyttysenpiston välityksellä, vuoden 2015 puhkeamisen jälkeen on raportoitu monia seksuaalisen tartunnan tapauksia. ZIKV voi säilyä kiveksissä ja siemennesteessä pitkään aiheuttaen kivesten kudosvaurioita ja heikentäen siittiöiden laatua. Mitään lääkettä ei kuitenkaan ole hyväksytty ZIKV-infektion, erityisesti miehen kiveskudoksen infektion, ehkäisyyn tai hoitoon. Aiemmin raportoitu peptidi Z2 voisi inaktivoida ZIKV:n ja estää ZIKV-infektion in vitro ja in vivo. Tärkeää on, että Z2 pystyi estämään ZIKV:n vertikaalisen siirtymisen raskaana olevilla hiirillä, mikä vähensi ZIKV-infektiota sikiössä. Tässä osoitimme, että vatsan sisäisesti annettu Z2 voi levitä myös kiveksiin ja lisäkiveksiin, mikä johtaa ZIKV:n RNA-kopioiden vähenemiseen kiveskudoksessa ja kivesten ja lisäkivesten suojautumiseen ZIKV:n aiheuttamilta patologisilta vaurioilta ja siittiöiden huonolta laadulta tyypin I interferonireseptoripuutteisilla A129-hiirillä. Näin ollen Z2, ZIKV-inaktivaattori, voisi toimia viruslääkkeenä ZIKV-infektion hoidossa ja ZIKV:n aiheuttamien kiveskudosvaurioiden lieventämisessä.

**Tulos**

Viittaus: Peptidipohjainen virusinaktivaattori suojaa uroshiiriä zikaviruksen aiheuttamilta kivesten kudosvaurioilta.

**Esimerkki 1.5572**

Kiinnittyvät ja irtoavat Escherichia coli -bakteerit aiheuttavat ripulia 2-8 viikon ikäisillä vasikoilla. Näiden bakteerien virulenssitekijöihin kuuluvat: (i) proteiinien (esim. EspB) erittyminen, jotka osallistuvat mikrovillien poistamiseen, (ii) intiminin, 94 kDa:n suuruisen ulkokalvoproteiinin, tuottaminen, jota koodataan eaeA-geenillä ja joka osallistuu bakteerien tiiviiseen kiinnittymiseen epiteelisoluun, ja (iii) verotoksiinien tuottaminen: VT1 ja/tai VT2. Tutkimme näiden kantojen esiintymistä ja patotyyppiä useissa vasikkapopulaatioissa pesäkehybridisaation tai geneettisen monistamisen avulla. Pesäkehybridisaatiomenetelmää käyttäen osoitimme ensinnäkin, että vain 5 prosentilla ripuliin kuolleista vasikoista oli EaeA E. coli -kantoja ja toiseksi, että 19 prosentilla terveistä vasikoista oli oireeton kantajuus. Pesäkehybridisaation ja geneettisen monistamisen avulla tunnistimme kuitenkin EaeA-kantoja 91 prosentissa vasikoista, jotka elivät tiloilla, joilla oli toistuvia ripuliongelmia. AEEC:n esiintyminen ja ripuli korreloivat 66 prosentissa vasikoista. Patotyyppitasolla suurin osa EaeA-isolaateista oli negatiivisia VT-koettimien suhteen. VT-bakteereista suurin osa oli VT1-bakteereja. VT-positiivisten bakteerien määrä oli huomattavasti suurempi ripuliin kuolleilla vasikoilla kuin terveillä tai sairailla vasikoilla. Tämä korosti verotoksiinien pahentavaa roolia taudissa. Lisäksi vain 25 prosenttia nautojen AEEC-taudinaiheuttajista oli positiivisia EaeB-koettimella. Yllättäen EaeB-kantojen osuus oli huomattavasti suurempi terveissä vasikoissa kuin muissa populaatioissa. # 1998 Elsevier Science B.V. (Elsevier Science B.V.). Kaikki oikeudet pidätetään.

**Tulos**

Kiinnittyvien ja poistuvien Escherichia coli -bakteerien esiintyvyys ja molekyylityypitys vasikkapopulaatioissa Belgiassa.

**Esimerkki 1.5573**

Ehdotamme, että hyvin erilaiseen HIV-1:een kohdistuva lyhytaikainen häiritsevä RNA (siRNA) suunnitellaan rationaalisesti. Tässä tutkimuksessa HIV-1:n genomissa olevat konservoituneet alueet tunnistettiin kattavan laskennallisen analyysin avulla, ja mahdollisimman pitkälle konservoituneille alueille kohdistuvien siRNA:iden toimivuus validoitiin. Esittelemme useita lupaavia viruslääkkeitä sisältäviä siRNA-kandidaatteja, jotka estivät tehokkaasti useita HIV-1:n alatyyppejä kohdistamalla ne pandemian HIV-1:n M-ryhmän kantojen parhaille konservoiduille alueille.

**Tulos**

HIV-1:n torjuntaan käytettävien viruslääkkeiden optimaalinen suunnittelu ja validointi (siRNA)

**Esimerkki 1.5574**

Matemaattisista malleista on tullut epidemiologeille korvaamattomia hallintatyökaluja, jotka sekä valaisevat havaitun dynamiikan taustalla olevia mekanismeja että tekevät kvantitatiivisia ennusteita erilaisten torjuntatoimenpiteiden tehokkuudesta. Tässä selvitämme, miten kaksi tärkeää, mutta suurelta osin huomiotta jätettyä olettamusta, jotka ovat useimpien tällaisten mallien ytimessä, aiheuttavat huomattavia vääristymiä. Ensinnäkin osoitamme analyyttisten menetelmien avulla, että i) latentin jakson huomiotta jättäminen tai ii) yleinen oletus eksponentiaalisesti jakautuneista latenttiasta ja infektiivisestä jaksosta (kun latentti jakso otetaan huomioon) johtaa aina siihen, että infektion peruslisääntymissuhde aliarvioidaan taudinpurkaustietojen perusteella. Seuraavaksi havainnollistamme näitä seikkoja sovittamalla epidemiamalleja influenssaepidemian puhkeamista koskeviin tietoihin. Lopuksi dokumentoimme, miten tällaiset epärealistiset mallin rakennetta koskevat ennakko-oletukset johtavat systemaattisesti ylioptimistisiin ennusteisiin mahdollisten hallintavaihtoehtojen tuloksista. Tämän työn tarkoituksena on korostaa, että kehitettäessä malleja kansanterveydelliseen käyttöön on kiinnitettävä tarkoin huomiota klassisiin malleihin sisältyviin oletuksiin. PLoS Medicine | www.plosmedicine.org July 2005 | Volume 2 | Issue 7 | e174 0621 Avoin pääsy, vapaasti saatavilla verkossa PL o S MEDICINE.

**Tulos**

Asianmukaiset mallit tartuntatautien hallintaa varten

**Esimerkki 1.5575**

Analysoidaksemme patogeenisiä lajeja Kiinan kaakkoisrannikkoalueiden lepakoissa, suoritimme metagenomisen sekvensointitekniikan korkean läpimenon sekvensointia varten kuudesta Kiinan kaakkoisrannikkoalueelta peräisin olevasta vartijaeläimestä. Saimme 5 990 261 korkealaatuista lukua 235 lepakon suolisto- ja keuhkokudoksesta, mukaan lukien 2 975 371 koottua sekvenssiä. Avoimen lukukehyksen (ORF) päällekkäisiä sekvenssejä ennustettiin 631 490 lukemalla, mikä on 2,37 prosenttia kaikista sekvensseistä (15 012/631 490). Lisäksi hankitut virussekvenssit luokiteltiin 25 virussukuun, mukaan lukien 16 selkärankaisten virusta, neljä kasvivirusta ja viisi hyönteisvirusta. Kaikki lepakkonäytteet tutkittiin spesifisellä PCR:llä ja fylogeneettisellä analyysillä. Näiden tekniikoiden avulla löysimme monia uusia lepakkoviruksia ja joitakin lepakoviruksia, jotka liittyvät läheisesti tunnettuihin ihmis- ja eläinpatogeeneihin, kuten koronavirus, norovirus, adenovirus, bocavirus, astrovirus ja sirkovirus. Yhteenvetona voidaan todeta, että tämä tutkimus laajensi käsitystämme lepakoista virusreservaareina. Lisäksi se tarjoaa perustan virusten siirtymisen tutkimiselle lepakoista ihmisiin. Lepakot kuuluvat Chiroptera-luokkaan, ja ne ovat nisäkkäiden toiseksi suurin luokka jyrsijöiden jälkeen. Tähän järjestöön kuuluu 19 sukua ja 962 lajia, jotka ovat levittäytyneet eri puolille maapalloa 1 . Lepakoista on löydetty yli 130 erilaista virusta, mukaan lukien yli 60 lajia zoonoottisia viruksia, jotka ovat ihmiselle erittäin patogeenisiä 2 , kuten SARS:n kaltainen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronavirus (SL-CoV), Ebola-virus, Nipah-virus ja Hendra-virus 3-6 . Vuonna 2002 Kiinassa puhjennut SARS-epidemia tartutti maailmanlaajuisesti yli 8 000 ihmistä ja tappoi ainakin 800 ihmistä. Kiinalaiset hevosenkengänlepakot osoittautuivat SARS-CoV:n luonnollisiksi reservaareiksi, ja SL-CoV:tä isännöivän lepakon suora tartunta ihmiseen ei välttämättä edellytä väli-isäntiä 7 . Vastaavasti Lähi-idän hengitystieoireyhtymään (MERS) liittyvä koronavirus havaittiin lepakoissa, ja se tarvitsi dipeptidyylipeptidaasi 4 -solureseptoreita solureseptoreihin tunkeutuakseen isäntäsoluihin 8 . Näyttää todennäköiseltä, että lepakot saattavat toimia luonnollisina isäntinä, joilla on kriittinen rooli viruksen siirtymisessä isännän sisällä. Viimeisten viiden vuoden aikana toisen sukupolven sekvenssitekniikan avulla on voitu selvittää lukuisia viruksia, kuten SARS-CoV, hepatiitti B -virus, rotavirus ja muita tärkeitä viruksia 9-11 . Vuonna 2010 tehtiin ensimmäistä kertaa meta-genomianalyysi, kun kolmen yleisen pohjoisamerikkalaisen lepakkolajin 41 lepakon suupyyhkäisy- ja ulostenäytteistä oli sekvensoitu toisen sukupolven sekvenssejä. Tulokset osoittivat, että näytealtaat sisälsivät vahvoja vastaavuuksia ainakin kolmen uuden CoV-ryhmän kanssa, ja lisäksi tunnistettiin suuri määrä hyönteis- ja kasvivirussekvenssejä 12 . Ge et al. tekivät yhden lepakoiden viromianalyysin kuudesta paikasta Kiinasta 13 peräisin olevien lepakoiden ulostenäytteistä, ja 97 kontigin todettiin liittyvän eukaryoottisiin viruksiin, mukaan lukien koronavirus. Lisäksi He et al. tekivät Myanmarissa lepakkoviromianalyysin, jossa tunnistettiin monia uusia nisäkäsviruksia Myanmarin lepakoista 14 ja osoitettiin, että

**Tulos**

Viromianalyysi uusien nisäkäsvirusten tunnistamiseksi Kaakkois-Kiinan lepakoissa OPEN

**Esimerkki 1.5576**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan sekä numeerisesti että kokeellisesti julkisen liikenteen linja-autojen mikroympäristöolosuhteita. Tutkimuksessa kehitettiin CFD-malli (Computational Fluid Dynamics), joka validoitiin kokeellisesti. Kehitettyä CFD-mallia käytettiin laskettaessa ilman keskimääräisen iän ja keskimääräisen jäännöseliniän alueellisia jakaumia linja-auton ympäristössä ja arvioitaessa linja-auton ilmanvaihtojärjestelmän tehokkuutta. Lisäksi matkustajien altistumista erilaisille ympäristöolosuhteille seurattiin kokeellisesti "todellisissa" kenttäkampanjoissa Harvardin yliopiston bussikuljetusjärjestelmässä. Bussien sisäympäristön laadun arvioimiseksi käytettiin reaaliaikaisia jatkuvan seurannan järjestelmiä. Havaittiin, että hiilidioksidipitoisuudet olivat hyvin alhaisia, kun taas hiukkaspitoisuudet vaihtelivat ja niihin vaikutti ovien ja ilmanvaihtojärjestelmän kautta bussiin kulkeutuva ulkoilma. CO 2 -tason todettiin olevan korkea, ja siihen vaikuttivat suuresti käyttöolosuhteet. Kohonnut hiilidioksidipitoisuus osoittaa, että linja-auton nykyinen ilmanvaihto ei riitä laimentamaan ilman epäpuhtauksia linja-autossa etenkään vilkkaissa käyttöolosuhteissa. Riittävän ilmanvaihdon puute osoittaa, että ilmateitse tarttuvien tautien riski on suurentunut näin suositussa julkisessa liikennejärjestelmässä.

**Tulos**

Kokeellinen ja numeerinen tutkimus julkisen liikenteen linja-autojen mikroympäristöolosuhteista.

**Esimerkki 1.5577**

Dengue aiheuttaa huomattavasti enemmän ihmisten sairastumista kuin mikään muu arbovirus. Se aiheuttaa sairauden kirjoa, joka vaihtelee lievästä itsestään rajoittuvasta kuumeesta vakavaan ja kuolemaan johtavaan denguekuumeeseen, joka ilmenee verisuonten vuotamisena ja monitekijäisinä hemostaattisina poikkeavuuksina. Erityistä hoitoa ei ole toistaiseksi saatavilla. On näyttöä siitä, että kemokiinit CXCL10 ja CXCL11 sekä niiden reseptori CXCR3 vaikuttavat denguekohtauksen vakavuuteen, mutta niiden geneettistä yhteyttä verisuonten vuotoherkkyyteen denguekohtauksen aikana ei ole raportoitu. Genotyypitimme näiden kandidaattigeenien 14 yhteistä varianttia 176:lla denguekuumeen saaneella potilaalla. rs4859584 ja rs8878 (CXCL10) liittyivät merkittävästi denguekuume-infektion verisuonten läpäisevyyteen (P < 0,05); kun taas CXCL11:n variantit osoittivat kohtalaisen merkitsevää yhteyttä (P = 0,0527). CXCL10- ja CXCL11-geeneille muodostettiin kaplotyyppilohkot (5 ja 7 yhteistä varianttia). Haaplotyyppien assosiaatiotestit osoittivat, että geenin CXCL10 ''CCCCA'' ja geenin CXCL11 ''AGTTTAC'' todettiin olevan merkittävästi yhteydessä verisuonten vuotoon (P = 0,0154 ja 0,0366). Yhteenvetona voidaan todeta, että assosiaatiotutkimuksemme vahvistaa entisestään näyttöä CXCL10:n ja CXCL11:n osallisuudesta dengue-infektion patogeneesiin. Ó

**Tulos**

Kemokiinireseptorigeeni CXCR3:n ja sen ligandien CXCL10 ja CXCL11 yhteiset variantit, jotka liittyvät dengue-infektion verisuonten läpäisevyyteen Malesian niemimaalla.

**Esimerkki 1.5578**

Taustaa: Hiiren B78-solut ja kiinalaisen hamsterin munasarjasolut (CHO-solut) ovat tärkeitä HSV-1:n pääsyn tutkimisen kannalta, koska molemmat ovat vastustuskykyisiä infektiolle viruksen pääsyn tasolla. Kun näille soluille annetaan gD-reseptori, kuten nectin-1, ne tukevat HSV-1:n sisäänpääsyä endosytoosireitin kautta. Joidenkin soluihin sitoutuneiden virusten käsittely fusogeenillä polyetyleeniglykoli (PEG) välittää viruksen fuusioitumisen solun pinnan kanssa, mutta se ei riitä pelastamaan viruksen pääsyä. On epäselvää, johtaako PEG-välitteinen HSV:n fuusio B78- tai CHO-solujen plasmakalvon kanssa onnistuneeseen solun sisäänpääsyyn ja infektioon. Tulokset: B78- tai CHO-soluihin sitoutuneen HSV-1:n käsitteleminen PEG:llä mahdollisti viruksen pääsyn soluihin viruksen indusoiman beetagalaktosidaasiaktiivisuuden perusteella mitattuna. PEG:n vaikutusmekanismin perusteella ehdotamme, että viruksen pääsy tapahtuu todennäköisesti HSV:n partikkelien suoralla fuusioitumisella plasmakalvoon. Testatuissa olosuhteissa CHO-solujen PEG-välitteinen infektio eteni HSV:n myöhäisen geeniekspression tasolle, kun taas B78-solut tukivat HSV:n DNA:n replikaatiota. Testasimme, voisiko soluun sitoutuneiden virionien proteolyysi tai happamoituminen käynnistää HSV:n fuusion plasmakalvon kanssa. Testatuissa olosuhteissa lievästi hapan pH 5-6 tai proteaasi trypsiini eivät kyenneet käynnistämään HSV-1-fuusiota verrattuna PEG-käsiteltyihin soluun sitoutuneisiin virioneihin. Päätelmät: B78-solut ja CHO-solut, jotka tyypillisesti endosytoivat HSV:n ennen viruksen tunkeutumista, pystyvät tukemaan HSV-1:n tunkeutumista suoran tunkeutumisen kautta. HSV-kapsidit, jotka toimitetaan suoraan sytosoliin näiden solujen periferiassa, viimeistelevät tunkeutumisprosessin. B78- ja CHO-soluja voidaan käyttää sellaisten tekijöiden seulontaan, jotka laukaisevat tunkeutumisen seurauksena virionien fuusioitumisesta solun pinnan kanssa, ja PEG-käsittely voi tarjota tarvittavan kontrollin.

**Tulos**

Polyetyleeniglykoli-välitteinen herpes simplex tyyppi 1 -virionien fuusio endosyyttistä sisäänpääsyä tukevien solujen plasmakalvon kanssa.

**Esimerkki 1.5579**

Taustaa: Lisäksi tiedetään vain vähän siitä, missä määrin ilman mikrobikontaminaation määrä vaihtelee sairaaloiden tiloissa vuorokauden aikana. Tavoitteet: Arvioida ilman kautta leviävän kontaminaation tasoja tehohoitoyksikön eristyshuoneissa 10e24 tunnin jaksoissa, jotta voitaisiin paremmin ymmärtää ympäristön ilmaperäisen biokuorman vaihtelua ja sitä, missä määrin osastotoiminta voi vaikuttaa siihen. Menetelmät: Ympäristöilman seurantaa suoritettiin käytössä olevissa ja vapaina olevissa vuodeosastojen eristyshuoneissa. Seulaimpaktorinäytteenottimella kerättiin 500 litran ilmanäytteitä 15 minuutin välein 10 tunnin (08:00-18:00) ja 24 tunnin (08:00-08:00) jaksoissa. Näytteet kerättiin, huoneen aktiivisuus kirjattiin ylös ja bakteerikontaminaatiotasot kirjattiin pesäkkeitä muodostavina yksikköinä (cfu)/m 3 ilmaa. Tulokset: Ilman kontaminaatiotasoissa havaittiin suurta vaihtelua kaikissa skenaarioissa tutkituissa eristyshuoneissa. Ilman biopitoisuus kasvoi huoneen käyttöasteen kasvaessa, ja ilman saastumistasot olivat korkeimmat huoneissa, jotka olivat käytössä pisimpään tutkimuksen aikana (10 päivää) (keskiarvo 104,4 cfu/m 3 , vaihteluväli 12e510 cfu/m 3 ). Lukemat olivat alhaisimmat tyhjissä huoneissa (keskimäärin 20 cfu/m 3 ) ja yöllä. Päätelmät: Ilman epäpuhtauksien huippuarvot liittyivät suoraan aktiivisuuden lisääntymiseen. Tässä tutkimuksessa on saatu ensimmäistä kertaa selkeää näyttöä siitä, miten paljon mikrobien pitoisuudet vaihtelevat 24 tunnin aikana teho-osaston eristyshuoneissa, ja havaittiin suora yhteys mikrobikuormituksen ja osastojen aktiivisuuden välillä.

**Tulos**

Tehohoidon eristyshuoneiden ilmaperäisen biologisen kuormituksen jatkuva seuranta ja riskialttiiden toimintojen yksilöinti.

**Esimerkki 1.5580**

Kykymme paljastaa monimutkainen verkkorakenne ja -dynamiikka tiedoista on olennaisen tärkeää monimutkaisten järjestelmien kollektiivisen dynamiikan ymmärtämiseksi ja hallitsemiseksi. Huolimatta viimeaikaisesta edistyksestä tällä alalla stokastisia dynaamisia prosesseja sisältävien verkostojen rekonstruoiminen rajoitetuista aikasarjoista on edelleen ratkaisematon ongelma. Tässä kehitämme pakattuun havaitsemiseen perustuvan kehyksen sellaisten monimutkaisten verkkojen rekonstruoimiseksi, joissa esiintyy stokastista leviävää dynamiikkaa. Sovellamme menetelmää suureen määrään malli- ja todellisia verkkoja ja havaitsemme, että inhomogeenisten vuorovaikutusten täydellinen rekonstruointi voidaan saavuttaa pienistä määristä polarisoitua (binääristä) dataa, mikä on kompressoidun aistimisen etu. Lisäksi osoitamme, että piilotettu lähde, joka käynnistää leviämisprosessin mutta on ulkoisesti saavuttamattomissa, voidaan todeta ja paikantaa suurella varmuudella, vaikka siitä ei ole suoria leviämisreittejä. Lähestymistapamme luo siten paradigman epidemioiden leviämisen ja tiedon leviämisen jäljittämistä ja hallintaa varten monimutkaisissa verkottuneissa järjestelmissä. ½S i ðt 2 Þ þ S i ðt 6 Þ=2 ja hS i ðt 2 þ 1Þi ¼ ½S i ðt 12 Þ þ S i ðt 14 Þ=2 jäljelle jäävien, eri väreillä merkittyjen merkkijonojen perusteella (ks. tarkemmin menetelmät). CST:n avulla voidaan rekonstruoida solmun 2 naapurivektori X solmusta Y ja U solmusta Y ¼ U . X.

**Tulos**

ARTICLE Luonnollista monimuotoisuutta sisältävien leviämisverkkojen rekonstruointi ja piilolähteiden tunnistaminen

**Esimerkki 1.5581**

Kanin laktaasi-floritsiinihydrolaasin (LPH) karboksiterminaalin hännän solunsisäistä sijoittumista osoitetaan käyttämällä proteiinikinaasi A:n (PKA) suorittamaa Ser 1916:n spesifistä fosborylaatiota. Tämän fosforylaation osoitetaan tapahtuvan paitsi in vitro (puhtaalla LPH:lla ja puhtaalla PKA:n katalyyttisellä alayksiköllä) myös ohutsuolen elinkulttuurissa. Koleratoksiinin, jonka tiedetään vaikuttavan in vivo ohutsuolen kalvoihin vakavin kliinisin seurauksin ja nostavan enterosyyttien solunsisäistä syklistä AMP:tä, osoitetaan lisäävän merkittävästi LPH:n fosforylaatiota elinkulttuurina kasvatetuissa ehjissä soluissa. Nämä havainnot osoittavat LPH:n karboksiterminaalin hännän sytosolisen suuntautumisen in situ ja herättävät mahdollisuuden, että itse hännällä ja sen PKA:n suorittamalla fosforylaatiolla voi olla fysiologinen tai fysiopatologinen merkitys.

**Tulos**

Kanin laktaasi-floritsiinin hydrolaasilla selvitetyn karboksiterminaalin hännän hävittäminen fosforyloimalla proteiinikinaasi A:lla in vitro ja kudosviljelmissä

**Esimerkki 1.5582**

verenvuotokuume ihmisillä. Ihmisten CCHF-tapausten maantieteellinen levinneisyysalue heijastaa suurelta osin punkkien esiintymistä. Maantieteellisesti kaukaisilla alueilla esiintyy kuitenkin hyvin samankaltaisia CCHFV-linjoja. Punkkien saastuttamien muuttolintujen on oletettu, mutta sitä ei ole vahvistettu, osallistuvan leviämiseen. Lepakoiden on äskettäin osoitettu kantavan CCHFV:stä erillisiä nairoviruksia. Arvioidaksemme CCHFV:n esiintymistä useissa eri lepakkolajeissa laajalla maantieteellisellä alueella analysoimme 1135 seerumia 16 eri lepakkolajista, jotka oli kerätty Kongossa, Gabonissa, Ghanassa, Saksassa ja Panamassa. Käyttämällä CCHFV-glykoproteiiniin perustuvaa epäsuoraa immunofluoresenssitestiä (IIFT) tunnistimme reaktiivisia vasta-aineita 10,0 prosentissa (114/1 135) testatuista lepakoista, jotka kuuluivat 12/16 testattuun lajiin. Lajista riippuen 3,6-42,9 % luolassa elävistä lepakoista ja 0,6-7,1 % lehdoissa elävistä lepakoista oli seropositiivisia (kahden hännän t-testi, p = 0,0447 luola vs. lehdot). 11/30 IIFT-reaktiivista seerumia 10:stä eri afrikkalaisesta lepakkolajista neutralisoi viruksen kaltaisia hiukkasia. Täydellisen CCHFV:n neutralointi vahvistettiin viidessä seerumissa seitsemästä. Luolassa asuvien lepakoiden laajalle levinnyt infektio voi viitata lepakoiden rooliin CCHFV:n elinkaaressa ja maantieteellisessä leviämisessä.

**Tulos**

Todisteet afrikkalaisten lepakoiden laajamittaisesta tartunnasta Krimin-Kongon verenvuotokuumeen kaltaisiin viruksiin.

**Esimerkki 1.5583**

Tausta ja tavoitteet: Akuutti hengitystieinfektio on hyvin yleinen sairaus väestössä. Suurin osa näistä infektioista johtuu viruksista. Tässä tutkimuksessa pyrittiin määrittämään niiden aikuispotilaiden kliiniset ja epidemiologiset ominaisuudet, joilla oli koronavirusten OC43, NL63 ja 229E aiheuttama hengitystieinfektio. Potilaat ja menetelmät: Tammikuun 2013 ja helmikuun 2014 välisenä aikana tutkimme prospektiivisesti kaikkia potilaita, joilla epäiltiin kliinistä hengitystieinfektiota, ottamalla nielunäytteet ja suorittamalla käänteisen transkriptiopolymeraasiketjureaktion koronaviruksen etsimiseksi. Tulokset: 48 tapauksessa (7,0 % 686 rekisteröidystä potilaasta; 12,6 % niistä 381 potilaasta, joilla virus havaittiin) osoitettiin koronaviruksen esiintyminen. Virus oli 24 tapauksessa OC43 (50 %), 14 tapauksessa NL63 (29 %) ja 10 tapauksessa 229E (21 %). Keski-ikä oli 54,5 vuotta, ja miehet olivat hieman enemmistönä. Yleisimmät kliiniset oireet olivat epäspesifiset influenssaoireet (43,7 %), keuhkokuume (29,2 %) ja kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden pahenemisvaihe (8,3 %). Potilaista 52 prosenttia tarvitsi sairaalahoitoa, ja kaksi potilasta tarvitsi tehohoitoa. Kuolemantapauksia ei ollut. Päätelmät: Koronaviruksen aiheuttamat akuutit hengitystieinfektiot koskevat pääasiassa keski-ikäisiä tupakoivia miehiä, joilla on usein aiempia sairauksia. Yleisin kliininen kuva on ollut epäspesifiset influenssaoireet.

**Tulos**

Revista Clínica Española OC43-, NL63- ja 229E-koronaviruksen aiheuttamien akuuttien hengitystieinfektioiden kliinis-epidemiologiset ominaisuudet ଝ PALABRAS CLAVE

**Esimerkki 1.5584**

Taustaa: Virusperäiset infektiot ovat yleisin syy keskushermostoinfektioihin (CNS). Noin puolet keskushermostoinfektioista on alkuperältään määrittelemättömiä. Suuren läpimenon sekvensointi (HTS) toi uusia näkökulmia keskushermostoinfektioiden tutkimiseen, mikä mahdollistaa virusten etiologian tutkimisen puolueettomalla lähestymistavalla. HTS:n käyttö rajoittuu edelleen tiettyihin kliinisiin tilanteisiin. Tavoitteet: Tämän katsauksen tavoitteena oli arvioida HTS:n merkitystä ja sudenkuoppia viruksen aiheuttaman enkefaliitin, meningoenkefaliitin ja aivokalvontulehduksen etiologisessa tunnistamisessa keskushermoston potilasnäytteistä. Lähteet: PubMedistä haettiin 1. tammikuuta 2008 ja 2. elokuuta 2018 välisenä aikana saatavilla olevia tutkimuksia aiheesta. Lisäjulkaisuja otettiin mukaan kokotekstilähteiden tarkastelusta. Sisältö: Haetuista 366 tutkimuksesta 29:ssä käytettiin HTS:ää diagnostisena tekniikkana. HTS suoritettiin 307 potilaan aivo-selkäydinneste- ja aivobiopsianäytteistä, mukaan lukien immuunipuutteiset, immuunipuutteiset pediatriset ja aikuiset tapaukset. HTS tehtiin retrospektiivisesti 18 tutkimuksessa ja prospektiivisesti 11 tutkimuksessa. HTS johti mahdollisen aiheuttajaviruksen tunnistamiseen 41 potilaalla, ja 11 viruksen tiedettiin ja kymmenen viruksen ei odotettu aiheuttavan CNS-infektioita. Tutkimuksissa käytettiin erilaisia HTS-protokollia. Vaikutukset: HTS:n lisäarvoa on vaikea kvantifioida erilaisten vääristymien vuoksi. HTS kuitenkin johti viruksen aiheuttaman viruksen tunnistamiseen 13 prosentissa enkefaliitti-, meningoenkefaliitti- ja aivokalvontulehdustapauksista, joissa eri määrityksillä ei pystytty tunnistamaan aiheuttajaa. HTS:ää olisi harkittava varhaisessa vaiheessa kliinisessä hoidossa täydentämään rutiinimäärityksiä. Tarvitaan standardoituja strategioita ja järjestelmällisiä tutkimuksia HTS:n integroimiseksi kliiniseen hoitoon. M.-C. Zanella, Clin Microbiol Infect 2019;25:422.

**Tulos**

Suuren läpimenon sekvensointi virusenkefaliitin, meningoenkefaliitin ja aivokalvontulehduksen etiologista tunnistamista varten. Kerronnallinen katsaus ja kliininen arviointi

**Esimerkki 1.5585**

Brefeldiini A:lla (BFA), 13-jäsenisen laktonirenkaan ainutlaatuisella sienimetaboliitilla, on erilaisia biologisia vaikutuksia, kuten kasvain-, sieni- ja viruslääkkeitä. Tässä tutkimuksessa hiiren LB-soluja käsiteltiin eri pitoisuuksilla interferonia (IFN) ja/tai BFA:ta yön yli ja infektoitiin enkefalomyokardiittiviruksella (EMCV) IFN:n ja BFA:n poistamisen jälkeen. BFA-annokset, jotka eivät estä solun aineenvaihduntaa eivätkä EMCV:n infektiivisyyttä, vähensivät IFN:n aiheuttamaa antiviraalista aktiivisuutta EMCV:tä vastaan, mikä osoitettiin supernatanttien virustitterillä. Koska 2-5A-syntetaasin ja kaksisäikeisestä RNA:sta (dsRNA) riippuvaisen proteiinikinaasin (PKR) on ehdotettu osallistuvan IFN:n antiviraaliseen vaikutukseen EMCV:tä vastaan, niiden aktiivisuutta tutkittiin LB-soluissa BFA-hoidon jälkeen. Northern blot -analyysi ja in situ -hybridisaatio osoittivat 2'-5' oligoadenylaatti (2-5A)-syntetaasin mRNA:n vähenevän (2-3-kertaiseksi) BFA-hoidon jälkeen. BFA esti myös 2-5A-syntetaasin aktiivisuutta, 2-5A:sta riippuvaista RNaasi i:tä ja PKR:n fosforylaatiota soluuutteissa, mikä osoittaa, että BFA:lla voi olla estävä vaikutus sekä transkriptio- että posttranskriptiotasolla. Tässä tutkimuksessa raportoidaan BFA:n uudesta biologisesta vaikutuksesta ja osoitetaan, että BFA vastustaa IFN:n antiviraalista vaikutusta estämällä IFN:n indusoimia entsymaattisia reittejä. Nämä tutkimukset viittaavat myös siihen, että sekä 2-5A että PKR ovat tärkeitä IFN:n antiviraalisessa vaikutuksessa EMCV:tä vastaan.

**Tulos**

Brefeldiini A estää interferonin antiviraalisen vaikutuksen enkefalomyokardiittivirusta vastaan.

**Esimerkki 1.5586**

Mad1-Mad2-heterodimeeri on katalyyttinen solmukohta spindle assembly checkpointissa (SAC), joka kontrolloi mitoosia kokoamalla moniyksikköisen anafaasin estäjän, mitotic checkpoint complexin (MCC) [1, 2] . Mad1-Mad2 katalysoi ensin MCC:n kokoonpanoa interfaasin ydinhuokosissa [3] , siirtyy sitten kinetokoreihin ydinkuoren hajotessa (NEBD) ja jatkaa MCC:n kokoonpanoa, kunnes kaksinapaisen karan kiinnittyminen on valmis [1, 2] . Mad1-Mad2:n kohdistumiseen kinetokoreihin korkeammissa eukaryooteissa osallistuvista tekijöistä käydään merkittävää keskustelua [4] [5] [6] [7] [8] [9] . Geeninmuokkauksen ja elävien solujen kuvantamisen avulla havaitsimme, että ihmisen Rod-Zw10-Zwilch (RZZ) -kompleksi on välttämätön solujen elinkelpoisuuden ja Mad1-Mad2:n alkuperäisen rekrytoinnin kannalta kinetokoreihin NEBD:ssä, mutta tulee sitten tarpeelliseksi Mad1-Mad2:n sitomiseksi kinetokoreihin ja SAC-pysähdyksen ylläpitämiseksi soluihin, joita on haastettu karamyrkyillä. Osoitamme myös, että RZZ muodostaa verkkomaisen kuitukoronan, joka on ulomman kinetokorin rakenteellinen laajennus, joka on tärkeä kromosomien oikea-aikaisen kongression kannalta [10-13] sen jälkeen, kun Mps1 fosforyloi Rodin N-terminaalin. Mad1-Mad2:n keinotekoinen sitominen kinetokoreihin mahdollisti pitkäaikaisen mitoosipysäytyksen ilman RZZ:tä. Sitä vastoin Mad1-Mad2:n varhaisen, RZZ:stä riippumattoman rekrytoinnin estäminen poisti ohimenevän SAC-vasteen RZZ-null-soluissa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että RZZ saa aikaan rakenteellisia muutoksia ulommassa kinetokorissa, jotka helpottavat kromosomien biorientoitumista ja kroonista SAC-transduktiota, joka on keskeinen tekijä sytotoksisuuden kannalta antimitoottisen lääkehoidon aikana [14-16]. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. Tulokset Viimeaikaisissa tutkimuksissa on päädytty erilaisiin johtopäätöksiin Bub1:n ja RZZ-kompleksin erityisistä rooleista ja suhteellisesta merkityksestä Mad1-Mad2:n kohdentamisessa kinetokoreihin ja SAC-pysäytyksen siirtämisessä [4] [5] [6] [7] [8] . RZZ:n toiminnan tutkimiseksi maksimaalisella penetraatiolla käytimme AAV (adeno-assosioitunut virus) - ja CRISPR-välitteistä geenieditointia kohdistaaksemme KNTC1 (Rod) -lokuksen HCT116-soluissa, diploidisessa kolorektaalisessa solulinjassa ( Kuva S1A-C) . Tuloksena syntyneet KNTC1 HF/-(hypomorph-flox) -solut ekspressoivat Rodia ~20 %:lla villityypin tasosta ( Kuva 1A -B ja S1D) ja poistuivat mitoosista ennenaikaisesti, kun mikrotubulusten polymerisaatio (nokodatsoli, 99 ± 6 min s.e.m.) tai Eg5-riippuvainen karan kaksinapaisuus (S-trityyli-L-kysteiini (STLC), 193 ± 9 min s.e.m.) estettiin, kun taas villityypin solut eivät koskaan poistuneet mitoosista 16 tunnin timelapsen aikana (Kuva 1A-B) . Sen määrittämiseksi, onko RZZ-kompleksin täydellinen menetys yhteensopiva klonogeenisen selviytymisen kanssa, KNTC1 HF/solut transdusoitiin Cre-rekombinaasia (AdCre) ilmentävällä adenoviruksella ja niille tehtiin rajoittava laimennus.

**Tulos**

RZZ-kompleksi yhdistää karan tarkistuspisteen ylläpidon ja kiinnittymättömien kinetokorien dynaamisen laajentumisen.

**Esimerkki 1.5587**

Taustaa: Tuhkarokko on edelleen yksi tärkeimmistä, ehkäistävissä olevista lasten kuolinsyistä maailmanlaajuisesti. Kysymys siitä, pitäisikö rokotuskampanjoita suunnata valtiotasoa alemmille alueille ja miten se pitäisi tehdä, on edelleen ajankohtainen. Analysoimme kolmea mittaria kohdealueiden priorisoimiseksi: rokotuskattavuus, altis syntymäkohortti ja tehokas lisääntymissuhde (R E ) Malawin vuoden 2010 tuhkarokkoepidemian yhteydessä. Menetelmät: Käytimme Malawissa vuonna 2010 puhjenneen tuhkarokkoepidemian tapauskohtaisia seurantatietoja ja arvioimme rokotuskattavuuden niiden tapausten osuuden perusteella, jotka ilmoittivat aiemmasta rokotuksesta piirikunnan ja terveydenhuoltolaitoksen valuma-alueella. Terveydenhuoltolaitosten valuma-alueet määriteltiin niiden paikkojen joukoksi, jotka ovat lähempänä tiettyä terveydenhuoltolaitosta kuin mitään muuta. Yhdistimme nämä arviot alueellisiin syntyvyyslukuihin arvioidaksemme vuotuisen alttiiden syntymäkohortin koon. Arvioimme myös tehokkaan lisääntymissuhteen, R E , terveydenhuoltolaitoksen monikulmioasteikolla epidemian havaitun eksponentiaalisen kasvunopeuden perusteella. Yhdistimme nämä arviot yksilöidäksemme alueelliset alueet, jotka olisivat ensisijaisia lisärokotustoimia varten. Tulokset: Arvioitu rokotuskattavuus oli 84 prosenttia kaikissa piireissä, mutta vaihteli 61 prosentista 99 prosenttiin. Kahdeksassa piirikunnassa ja 354:ssä terveydenhuoltoyksikössä rokotuskattavuuden arvioitu taso oli alle 80 prosenttia. Alueet, joilla syntymäkohortin koko oli suurin, olivat usein suuria kaupunkikeskuksia, joissa rokotuskattavuus oli korkea. Arvioitu R E vaihteli välillä 1-2,56. Piirikuntien ja terveydenhuoltoyksiköiden piirien sijoittuminen ensisijaisiksi alueiksi vaihteli käytetyn mittarin mukaan. Päätelmät: Kukin priorisointimittari voi johtaa siihen, että rokotuskampanjoiden kohdealueet ovat erillisiä, joten yhden mittarin valitseminen toisen sijasta aiheuttaa kompromisseja. Joissakin tapauksissa tietyt alueet voidaan kuitenkin asettaa etusijalle kaikilla kolmella mittarilla. Näihin alueisiin olisi suhtauduttava erityisen huolellisesti. Lisäksi alueellinen mittakaava, jossa kukin mittari lasketaan, vaikuttaa tuloksena olevaan priorisointiin, ja se olisi myös otettava huomioon, kun alueita priorisoidaan rokotuskampanjoihin. Näitä menetelmiä voidaan käyttää ennaltaehkäisevien rokotuskampanjoiden ponnistelujen kohdentamiseen tai rokotusten priorisointiin taudinpurkauksiin reagoitaessa.

**Tulos**

Tuhkarokkorokotusten kattavuuden ja taudinpurkausriskin vaihtelu eri maiden välillä: tapaustutkimus vuoden 2010 taudinpurkauksesta Malawissa.

**Esimerkki 1.5588**

Tavoitteet: Tavoitteena on raportoida ihmisen rinovirusinfektioiden (HRV) epidemiologiset piirteet, kliiniset ominaisuudet ja lopputulokset verrattuna muihin yhteisössä hankittuihin hengitystievirusinfektioihin (CRV) potilailla, jotka ovat olleet sairaalahoidossa kahtena peräkkäisenä vuotena. Menetelmät: Tämä oli poikkileikkaustutkimus. Kliiniset, epidemiologiset ja laboratoriotiedot akuutin hengitystieoireyhtymän vuoksi sairaalahoitoon joutuneista potilaista tertiäärisairaalassa vuosina 2012-2013 käytiin läpi. Tulokset: HRV oli yleisin havaittu CRV (36 %, 162/444), ja se esiintyi suurimmassa osassa virusten rinnakkaislöydöksistä (69 %, 88/128), pääasiassa yhdessä ihmisen enteroviruksen kanssa (45 %). Suurin osa HRV-infektoituneista potilaista oli alle 2-vuotiaita (57 %). Kaiken kaikkiaan HRV-infektion saaneilla potilailla oli harvemmin vakava akuutti hengitystieinfektio kuin muiden CRV:iden saaneilla potilailla (60 %:lla ja 84 %:lla, p = 0,006), mutta heillä oli enemmän liitännäissairauksia (40 %:lla ja 27 %:lla, p = 0,043). Mukautetussa analyysissä tämä yhteys ei kuitenkaan ollut merkittävä. Kuolleisuus HRV-ryhmässä oli 3 %. HRV:n havaitseminen oli yleisempää syksyllä ja talvella, ja virusinfektioiden esiintymistiheyden ja lämpötilan välillä oli kohtalaisen negatiivinen korrelaatio (r = -0,636, p < 0,001), mutta ei korrelaatiota sateen kanssa (r = -0,036, p = 0,866). ଝ Please cite this article as: Leotte J, Trombetta H, Faggion HZ, Almeida BM, Nogueira MB, Vidal LR, et al. Impact and seasonality of human rhinovirus infection in hospitalized patients for two consecutive years. J Pediatr (Rio J). 2017;93:294---300. 295 Johtopäätökset: HRV havaitaan yleensä sairaalahoidossa olevilla lapsilla, joilla on hengitystieinfektioita, ja sitä esiintyy usein virusten yhteislöydöksissä. Liitännäissairaudet liittyvät läheisesti HRV-infektioihin. Näissä infektioissa on kausivaihtelua, ja ne ovat vallitsevia kylmempinä vuodenaikoina. Rinovírus humano; Infectcções respiratórias agudas; Vírus respiratório Objetivos: Relatar as características epidemiológicas, as características clínicas e os results das infectcções por rinovírus humano (RVH) em comparação a outras infectcções por vírus respiratórios adquiridos na comunidade (VRCs) em pacientes internados por dois anos consecutivos. Menetelmät: Este foi um estudo transversal. Tutkimuksessa tarkasteltiin vuosina 2012 ja 2013 kolmannen asteen sairaalassa vuosina 2012 ja 2013 sisätautien saaneiden potilaiden kliinisiä, epidemiologisia ja laboratoriotietoja. Tulokset: RVH oli yleisin havaittu VRC (36 %, 162/444), ja se esiintyi suurimmassa osassa viraalisia tauteja (69 %, 88/128), pääasiassa ihmisen enteroviruksen yhteydessä (45 %). Suurin osa RVH-infektoituneista potilaista oli alle 2-vuotiaita (57 %). Yleisesti ottaen RVH-tartunnan saaneilla potilailla oli vähemmän vakavia hengitystieinfektioita kuin muiden VRC:iden tartunnan saaneilla potilailla (60 % ja 84 %, p = 0,006), ja heillä oli enemmän liitännäissairauksia (40 % ja 27 %, p = 0,043). Sovitetun analyysin mukaan tämä yhteys ei kuitenkaan ollut merkittävä. Kuolleisuusaste RVH-ryhmässä oli 3 %. RVH:n toteaminen oli yleisempää ulkona ja ulkona, ja virustartuntojen esiintymistiheyden ja lämpötilan välillä oli kohtalainen negatiivinen korrelaatio (r = -0,636, p < 0,001), mutta ei korrelaatiota sateisuuden kanssa (r = -0,036, p = 0,866). Päätelmät: O RVH havaitaan normaalisti lapsilla, jotka saavat hengitystieinfektioita, ja se esiintyy normaalisti viraalisten infektioiden yhteydessä. Liitännäissairaudet ovat estreitamente assosioituneet RVH:n aiheuttamiin infektioihin. Nämä infektiot vaihtelevat eniten ajoittain, ja ne ovat yleisempiä kylminä päivinä.

**Tulos**

Ihmisen rinovirusinfektion vaikutus ja kausiluonteisuus sairaalahoitopotilailla kahtena peräkkäisenä vuotena ଝ Ihmisen rinovirusinfektio sairaalahoitopotilailla PALAVRAS-CHAVE

**Esimerkki 1.5589**

Viimeisimmän Länsi-Afrikassa puhjenneen Ebola-virustautiepidemian aikana potilaiden hoitoon käytettiin monoklonaalista vasta-ainehoitoa (esim. ZMapp). Viiden ebolaviruksen lajin antigeenierojen vuoksi nykyiset terapeuttiset monoklonaaliset vasta-aineet tehoavat kuitenkin vain Zaire-ebolaviruksen viruksiin. Vaikka tämä laji on todellakin aiheuttanut suurimman osan ihmisiin kohdistuvista tartunnoista Keski-Afrikassa ja viime aikoina myös Länsi-Afrikassa, myös muut ebolaviruslajit (esim. Sudanin ebolavirus ja Bundibugyon ebolavirus) ovat toistuvasti aiheuttaneet taudinpurkauksia Keski-Afrikassa, eikä niitä näin ollen saisi laiminlyödä kehitettäessä vastatoimenpiteitä ebolaviruksia vastaan. Tässä raportoidaan ebolaviruksen glykoproteiinille spesifisen monoklonaalisen vasta-aineen tuottamisesta, joka estää tehokkaasti kaikkien tunnettujen ebolaviruslajien edustavien isolaattien soluihin pääsyn in vitro, ja osoitetaan sen suojaava teho hiirimallissa ebolavirusinfektioita vastaan. Tämä uusi neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine kohdistuu glykoproteiinimolekyylin hyvin konservoituneeseen sisäiseen fuusiosilmukkaan ja estää viruksen kuoren ja solukalvojen kalvofuusion. Tämän erittäin hyvin ristiinneutraloivan vasta-aineen löytyminen tarjoaa lupaavan vaihtoehdon laajavaikutteiselle ebolaviruksen vasta-ainehoidolle ja nopeuttaa sellaisten parannettujen rokotteiden suunnittelua, jotka voivat selektiivisesti saada aikaan ristiinneutraloivia vasta-aineita useita ebolaviruslajeja vastaan. Ebolavirukset, jotka kuuluvat Filoviridae-heimoon, aiheuttavat vakavaa verenvuotokuumetta ihmisillä ja kädellisillä, ja niiden aiheuttama kuolemantapausten määrä ihmisillä on jopa 90 prosenttia 1,2 . Ebolavirukset ovat merkittävä kansanterveydellinen huolenaihe, kuten viimeisin Länsi-Afrikassa puhjennut ebolavirusepidemia (EVD) osoittaa. EVD:hen ei kuitenkaan ole vielä kaupallisesti saatavilla tehokasta ennaltaehkäisyä tai hoitoa. Ebolavirusten suvussa tunnetaan viisi erillistä lajia: Zairen ebolavirus, Sudanin ebolavirus, Taï forestin ebolavirus, Bundibugyon ebolavirus ja Restonin ebolavirus, joita edustavat Ebola-virus (EBOV), Sudanin virus (SUDV), Taï forestin virus (TAFV), Bundibugyon virus (BDBV) ja Restonin virus (RESTV) 3 . Näistä EBOV-, SUDV- ja BDBV-virukset ovat aiheuttaneet viime vuosikymmenen aikana yhä useammin EVD-epidemioita Keski- ja Länsi-Afrikassa 1,2,4 . Ebolavirukset ilmentävät yhtä ainoaa transmembraanista glykoproteiinia (GP), joka vastaa sekä reseptorien sitoutumisesta että kalvofuusiosta ja on siten ainoa tunnettu neutraloivien vasta-aineiden kohde. GP:tä pilkkovat proteolyyttisesti isännän proteaasit, kuten furiini, jolloin syntyy kaksi alayksikköä, GP1 ja GP2, jotka ovat yhteydessä disulfidisidoksella 5,6 . GP1-alayksikkö (aminohapot 33-501) sisältää glykoproteiinin ytimen, reseptoria sitovan domeenin (RBD), glykaanikannen ja suuren musiinin kaltaisen domeenin, joka ulottuu RBD:n ympärille 7 . GP2-alayksikkö (aminohapot 502-676) sisältää sisäisen fuusiosilmukan (Internal Fusion Loop, IFL), heptadi-toistot 1 ja 2 (HR1 ja HR2), transmembraanialueen (Transmembrane Region, TM) ja sytoplasmisen hännän (Cytoplasmic Tail, CT) 8 . Ebolaviruspartikkelien kulkeutuessa myöhäisiin endosomeihin alhainen pH johtaa GP:n proteolyyttiseen prosessointiin isännän kysteiiniproteaasien, kuten kateksiinien, toimesta 9 , ja proteolyyttisesti pilkotun GP:n paljastuneen reseptorin sitoutumiskohdan uskotaan olevan vuorovaikutuksessa isännän reseptorin, Niemann Pick C1:n, kanssa, minkä jälkeen tapahtuu kalvofuusio 8, 10, 11 . Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että EBOV:n GP-spesifisten vasta-aineiden antaminen suojaa kädellisiä kuolemaan johtavalta EBOV-infektiolta, ja se voi olla johtava hoitovaihtoehto EVD:n hoitoon ihmisillä [12] [13] [14] [15] [16] . Länsi-Afrikan EVD-taudinpurkauksen aikana EBOV:n GP-spesifisiä monoklonaalisia vasta-ainecocktaileja (esim. ZMapp) 12 käytettiin useiden potilaiden hoitoon 17-20 . Suurin osa tähän mennessä tunnetuista terapeuttisista MAb-kokotteista on kuitenkin EBOV GP-spesifisiä, ja niillä on ristiinneutralisoiva aktiivisuus muita ebolaviruslajeja vastaan (esim. SUDV ja

**Tulos**

Vasta-aineen löytäminen pan- ebolavirushoitoa varten OPEN

**Esimerkki 1.5590**

Tuotettiin ja karakterisoitiin monoklonaalisia vasta-aineita naudan koronaviruksen Quebecin isolaattia vastaan. Sekä E2- että E3-glykoproteiinien monoklonaalisten vasta-aineiden havaittiin neutraloivan viruksen tehokkaasti in vitro. Mikään El-glykoproteiinia vastaan suunnatuista monoklonaalisista vasta-aineista ei neutraloinut viruksen infektiivisyyttä. Kaikkien E2-glykoproteiiniin kohdistuvien neutraloivien monoklonaalisten vasta-aineiden havaittiin immunoprecipitoituvan gpl 90:stä, gpl 00:sta ja niiden solunsisäisestä esiasteproteiinista gp170:stä. Neutraloivat monoklonaaliset vasta-aineet E3-glykoproteiinia vastaan immunoprecipitoivat gp124:n ja osoittivat erilaista reaktiivisuutta sen esiasteisiin gp59 ja gpl 18 . Nämä monoklonaaliset vasta-aineet osoittivat myös erilaista reaktiivisuutta E3:n ilmeiselle hajoamistuotteelle. Neutraloivat monoklonaaliset vasta-aineet E2:lle sitoutuivat kahteen erilliseen, ei-ylilappavaan antigeeniseen domeeniin, jotka määriteltiin kilpailevilla sitoutumismäärityksillä . Neutraloivat monoklonaaliset vasta-aineet E3-glykoproteiinia vastaan sitoutuivat myös kahteen erilliseen antigeeniseen alueeseen, jotka oli määritelty kilpailevilla sitoutumismäärityksillä, sekä kolmanteen alueeseen, joka oli päällekkäinen näiden alueiden kanssa . Muut tulokset osoittivat, että yksi E3-glykoproteiinin alue voitiin jakaa edelleen kahteen epitooppiin . Näin ollen E3-spesifisillä monoklonaalisilla vasta-aineilla voitiin määritellä neljä epitooppia . C 1987 Academic Press, Inc .

**Tulos**

Monoklonaaliset vasta-aineet naudan koronavirusta vastaan: E2- ja E3-glykoproteiinien neutraloivien epitooppien ominaisuudet ja topografinen kartoitus".

**Esimerkki 1.5591**

Taustaa: Ihmisten ja eläinten seerumissa kiertävien mikroRNA:iden (miRNA:iden) pitoisuuksissa on havaittu muutoksia erilaisten virusten aiheuttamien infektioiden seurauksena. Tällaista miRNA-profilointitutkimusta ei kuitenkaan ole toistaiseksi tehty suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) infektiosta. Proof-of-concept -tutkimuksessa mitattiin 169 miRNA:n suhteellinen runsaus naudan seerumista, joka oli kerätty FMDV-infektion kolmessa eri vaiheessa, käyttämällä miRNA PCR array -levyjä. Tulokset: Seerumissa havaittiin muutoksia tietyissä miRNA-tasoissa FMDV-infektion akuutin, pysyvän ja toipumisvaiheen aikana. Subkliininen FMDV:n pysyvyys tuotti kiertävän miRNA-profiilin, joka erosi infektiosta selvinneistä naudoista. bta-miR-17-5p:n ilmentymä oli korkein akuutin infektion aikana, kun taas bta-miR-31:n ilmentymä oli korkein FMDV:n pysyvyyden aikana. Mielenkiintoista on, että miR-1281:n säätely väheni merkittävästi sekä akuutin että pysyvän infektion aikana. Infektiosta selvinneet naudat muistuttivat perusprofiilia, mikä tukee seerumin miRNA-profiloinnin soveltamista subkliinisesti infektoituneiden suu- ja sorkkatautiviruksen kantajien tunnistamiseen. Akuutin tai pysyvän infektion aikana merkittävästi säädellyt miRNA:t liittyivät solujen proliferaatioon, apoptoosiin, immuunivasteen modulointiin ja rasva-aineenvaihduntaan. Päätelmät: Nämä havainnot viittaavat siihen, että ei-koodaavilla säätely-RNA:illa on merkitystä naudan FMDV-infektiossa. Tulevissa tutkimuksissa määritetään raportoitujen miRNA:iden yksittäiset osuudet FMDV:n replikaatiossa, määritetään, voidaanko tätä miRNA-signatuuria soveltaa kaikkiin FMDV-serotyyppeihin, ja se voi helpottaa uusien diagnostisten sovellusten kehittämistä.

**Tulos**

Proof-of-concept -tutkimus: akuutin ja pysyvän suu- ja sorkkatautitartunnan aikana kerätystä naudan seerumista peräisin olevien mikroRNA:iden profiili.

**Esimerkki 1.5592**

Monisoluiset organismit muistuttavat biologisia yhteisöjä, jotka koostuvat erilaisista solutyypeistä, joten solujen välinen viestintä on ratkaisevan tärkeää koko elävän olennon muodostavan järjestelmän toiminnan kannalta. Solujen välisen vaihdon perinteisiin malleihin kuuluvat signaalimolekyylit ja suora kontaktivälitteinen soluviestintä. Eksosomit, pienet vesikkelit, jotka ovat peräisin plasmakalvon sisäänpäin suuntautuvasta purkautumisesta, edustavat uutta tietä solujen väliselle viestinvälitykselle. Vaihto tapahtuu pakkaamalla RNA-lajeja eksosomeihin, jotka on varustettu spesifisillä solupintaan kohdistuvilla motiiveilla. Toimitetut RNA-molekyylit ovat toiminnallisia, ja mRNA voidaan kääntää uusiksi proteiineiksi, kun taas miRNA:t kohdistuvat vastaanottajasolun isäntäsolun mRNA:han. RNA:ta, joka osallistuu tiedon tai molekyylien välittämiseen solujen välillä, kutsutaan eksosomaaliseksi RNA:ksi (esRNA). Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto eksosomien ominaisuuksista ja keskitytään erityisesti niiden rooliin solujen horisontaalisessa tiedonsiirrossa. Solu-solu-viestintä; eksosomit; esRNA; miRNA Eksosomit, jotka on alun perin löydetty retikulosyyteistä 1 , ovat multivesikulaarisia vakuoleja ja solulastin kantajia. Eksosomit ovat solunulkoisia vastineita endosomeille, jotka sijaitsevat sytoplasmassa. Endosomit löydettiin elektronimikroskooppisissa tutkimuksissa 2, ja niiden halkaisija on 30-80 nM. Ne muodostuvat plasmakalvon sisäänpäin suuntautuvasta nystyröitymisestä ja sisältävät usein vesikkeleitä luumenin sisällä. Terminologian selventämiseksi "eksosomeilla" voidaan viitata myös RNA:n hajoamiseen osallistuviin moniyksikköisiin proteiinikomplekseihin 3 , mutta tässä artikkelissa käsiteltävät eksosomikompleksit viittaavat mikrovesikkelisiin eksosomeihin 4 . Eksosomit eroavat solujen vapauttamista "mikropartikkeleista", jotka syntyvät plasmakalvon uloimpien kerrosten irtoamisesta. Mikropartikkelit ovat paljon suurempia kuin eksosomit, ja niiden halkaisija vaihtelee 100 nm:stä 1 µm:iin. Eksosomit puolestaan muodostuvat endosomeista, jotka puolestaan syntyvät plasmakalvon nystyröitymisestä sisäänpäin sytoplasmaan. Usein on olemassa kohdesolukohtaisia reseptorimolekyylejä, jotka ohjaavat eksosomit vaikutussoluunsa. Eksosomien sulautuminen vastaanottajasolun plasmakalvoon mahdollistaa sisäisten komponenttien siirtymisen kohdesoluun ja siten tiedonsiirron. Siirrettäviin molekyyleihin voi kuulua proteiineja, kuten reseptoreita tai entsyymejä, ja nukleiinihappomolekyylejä, kuten RNA:ta. Eksosomien sisältämää RNA:ta kutsutaan eksosomaaliseksi RNA:ksi (esRNA). Kyky vaikuttaa geeniekspressioon kaukana sijaitsevissa soluissa eksosomien välityksellä tarjoaa merkittävän mallin solujen väliseen signalointiin. Eksosomaalisen RNA:n horisontaalinen siirtyminen tarjoaa uuden näkökulman solujen väliseen

**Tulos**

RNA:iden horisontaalinen siirto: Exosomit solujen välisen viestinnän välittäjinä NIH Public Access NIH Public Access

**Esimerkki 1.5593**

Virusten tunnistaminen ja interferonin (IFN) induktio ovat synnynnäisen immuunijärjestelmän kriittisiä osia. Tollin kaltaiset reseptorit (TLR) ja RIG-I:n kaltaiset reseptoriperheet on luonnehdittu keskeisiksi toimijoiksi RNA-virusten tunnistamisessa. Näiden reseptorien käynnistämät signaalikaskadit ovat ratkaisevan tärkeitä IFN-signaalivälitteisen viruksenvastaisen tilan muodostumiselle infektoituneissa ja naapurisoluissa, viruksen lisääntymisen rajoittamiselle sekä adaptiivisen immuunivasteen käynnistymiselle. Tässä katsauksessa keskitytään näiden reseptorien moninaisiin ja päällekkäisiin tehtäviin, niiden fysiologiseen merkitykseen ja vastaaviin viruksen indusoimiin. Korostamme TRL3:n, TLR7/8:n, retinohappoindusoituvan geeni I:n, melanooman erilaistumiseen liittyvän geeni 5:n ja näiden virusanturien aktivoinnista vastaavien RNA-molekyylien roolia.

**Tulos**

RNA-virusten indusoima tyypin I interferoni: solureseptorit ja niiden substraatit.

**Esimerkki 1.5594**

COVID-19-pandemian vaikutukset maailman terveyteen ja talouteen ovat olleet syvällisiä ja ennennäkemättömiä sitten vuosien 1918-19 espanjantaudin. Tähän mennessä monet maat ovat kärsineet vakavasti, mikä johtuu osittain hitaasta reagoinnista kriisiin, terveydenhuoltojärjestelmän huonosta valmistautumisesta, hauraasta terveydenhuollon infrastruktuurista ja suojavarusteiden puutteesta. Tässä muistiossa arvioidaan erilaisia skenaarioita, jotka perustuvat arvioihin tunnistettujen ja tunnistamattomien tartuntatapausten määrästä, ja tarkastellaan erilaisten poliittisten toimien tehokkuutta tämän pandemian hillitsemiseksi. Irania koskevan mallin arviointiin perustuvat tuloksemme osoittavat, että monissa tapauksissa tunnistamattomien tapausten määrä, oireettomat henkilöt mukaan luettuina, voi olla paljon suurempi kuin ilmoitetut luvut. Tulokset vahvistavat, että tällaisissa olosuhteissa pelkkä sosiaalinen etäisyys ei voi olla tehokas toimintatapa, ellei suuri osa väestöstä sulkeudu pitkäksi aikaa, mikä on paitsi vaikeaa toteuttaa, myös erittäin kallista ja vahingollista taloudelle. Vaihtoehtoisena toimintatapana tässä muistiossa esitetään, että tehokas sosiaalinen etääntyminen yhdistetään laajoihin testeihin, jotka kohdistuvat myös oireettomiin henkilöihin, ja että tunnistetut tapaukset eristetään aktiivisesti. Muussa tapauksessa menetetään monia ihmishenkiä, ja terveydenhuoltojärjestelmä romahtaa, mikä lisää monien maiden nykyisiä talousongelmia. JEL-luokitus: I10, I18, I19.

**Tulos**

COVID-19-pandemian mallintaminen ja hillitsemisskenaariot \*

**Esimerkki 1.5595**

Tarttuva keuhkoputkentulehdus (IB) on yksi siipikarjan tärkeimmistä virustaudeista. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusisolaatin IRFIBV32 (serotyyppi 793/B) leviämistä kokeellisesti tartunnan saaneessa kanassa. Yhdeksänkymmenen yhden päivän ikäiset kaupalliset broilerit jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään (seitsemänkymmentä koeryhmään ja kaksikymmentä kontrolliryhmään). Kokeellisen ryhmän kanat inokuloitiin intranasaalisesti 10 5 ELD50/0,1 ml:lla virusta kolmen viikon iässä. Näytteet eri kudoksista kerättiin 1, 2, 3, 5, 7, 11, 13, 15 ja 20 päivää inokulaation jälkeen. Kanoilla oli lieviä hengitystieoireita ja masennusta. Viruksen RNA:ta havaittiin munuaisissa, keuhkoissa ja henkitorvissa päivinä 1-13 PI, munanjohtimessa päivien 3-13 välillä, kiveksissä päivien 1-11 PI välillä ja umpisuolen nielurisoissa jatkuvasti päivään 20 PI asti. Merkittävimmät kliiniset oireet ja viruksen havaitseminen ilmenivät päivänä 1 PI. Tiedot osoittivat, että tartunnan saaneiden kanojen määrä ja viruksen RNA:n havaitseminen kudoksista väheni vasta-ainetitterin kasvaessa päivänä 20 PI. Tulokset osoittivat, että IRFIBV32-viruksella on laaja kudosjakauma hengityselimissä, urogenitaalijärjestelmässä ja ruoansulatuskanavassa.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen IRFIBV32-isolaatin (793/B-serotyyppi) patogeneesi ja kudosjakauma kokeellisesti tartunnan saaneissa broilereissa.

**Esimerkki 1.5596**

Taustaa: Coronavirus 2019 on pandemia, ja se on aiheuttanut sairauksia monille ihmisille maailmanlaajuisesti. Tämän katsauksen tarkoituksena oli tiivistää ja analysoida ohjeiden antamat kasviperäiset kaavat niiden kuviointitunnisteiden (PI) ja yrttien koostumusten osalta COVID-19-potilaiden hoitamiseksi. Menetelmät: Haimme 7 tietolähdettä tukikelpoisista perinteisen lääketieteen ohjeista 6. maaliskuuta 2020 asti ja löysimme yhteensä 28 perinteisen lääketieteen ohjetta, jotka tarjoavat hoitotoimenpiteitä COVID-19: lle. : Näistä 28:sta ohjeesta 26 oli hallituksen antamia kiinalaisia ohjeita ja 2 korealaisia ohjeita. Kun kiinalaisissa ohjeissa oli standardoitu PI-valmisteiden ja kasviperäisten kaavojen terminologia, lievää vaihetta varten oli 8 PI-valmistetta ja 23 kasviperäistä kaavaa, keskivaikeaa vaihetta varten 11 PI-valmistetta ja 31 kasviperäistä kaavaa, vakavaa vaihetta varten 8 PI-valmistetta ja 21 kasviperäistä kaavaa ja toipumisvaihetta varten 6 PI-valmistetta ja 23 kasviperäistä kaavaa. Korealaisissa ohjeissa lievää vaihetta varten oli 4 PI-valmistetta ja 15 kasviperäistä kaavaa, vaikeaa vaihetta varten 3 PI-valmistetta ja 3 kasviperäistä kaavaa ja toipumisvaihetta varten 2 PI-valmistetta ja 2 kasviperäistä kaavaa. Yrttien käyttötiheysanalyysissä Glycyrrhizae Radix et Rhizoma todettiin kiinalaisissa ohjeissa käytetyimmäksi yrtiksi. Päätelmät: Tätä katsausta voidaan käyttää ohjeena COVID-19:n perinteisessä lääkehoidossa. Tulevaisuudessa tarvitaan kliinistä näyttöä perinteisen lääketieteen tehokkuuden arvioimiseksi. Sivu 3 / 24 J o u r n a l P r e -p r o o f Ephedrae Herba 5-10g, Armeniacae Semen Amarum 5-10g, Gypsum Fibrosum 30-50g, Forsythiae Fructus 10-20g, Scutellariae Radix 5-10g, Bupleuri Radix 10-15g, Coicis Semen 10-15g, Magnoliae Officinalis Cortex 5-10g, Poria Sclerotium 10-15g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 5-10g Ephedrae Herba 6g, Armeniacae Semen Amarum 15g, Amomi Tsao-ko Fructus 6g, Arecae Semen 10g, Cicadae Periostracum 10g, Forsythiae Fructus 20g, Atractylodis Rhizoma 10g, Platycodonis Radix 10g, Scutellariae Radix 15g, Coicis Semen 20g, Arctii Semen 15g, Moslae Herba 12g Huo Po Xia Ling Tang\* + Yin Qiao San Agastachis Herba 15g, Perillae Folium 15g, Sojae Semen Preparatum 15g, Atractylodis Rhizoma 15g, Magnoliae Officinalis Cortex 10g, Angelicae Decursivae Radix 15g, Bupleuri Radix 15g, Scutellariae Radix 10g, Artemisiae Annuae Herba 20g, Armeniacae Semen Amarum 10g, Osterici seu Notopterygii Radix et Rhizoma 10g, Lonicerae Flos 15g, Forsythiae Fructus 15g Ulko- ja sisäilman kosteus Ephedrae Herba 6g, Armeniacae Semen Amarum 9g, Coicis Semen 18g, Amomi Fructus Rotundus 9g, Agastachis Herba 9g, Magnoliae Officinalis Cortex 12g, Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum alumine 9g, Poria Sclerotium 12g, Polyporus 9g, Scutellariae Radix 9g, Forsythiae Fructus 12g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g Vatsaan ja suolistoon tunkeutuva taudinaiheuttaja Ei erityistä PI Qingfei Paidu Tang Ephedrae Herba 9g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g, Armeniacae Semen Amarum 9g, Gypsum Fibrosum 15~30g, Cinnamomi Ramulus 9g, Alismatis Rhizoma 9g, Polyporus 9g, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma 9g, Poria Sclerotium 15g, Poria Sclerotium 15g, Bupleuri Radix16g, Scutellariae Radix 6g, Pinelliae Rhizoma 9g, Zingiberis Rhizoma Recens 9g, Asteris Radix 9g, Farfare Flos 9g, Belamcandae Rhizoma 9g, Asari Herba 6g, Dioscoreae Rhizoma 12g, Aurantii Fructus 6g, Citri Unshius Pericarpium 6g, Agastachis Herba 9g.

**Tulos**

Journal Pre-proof Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines (Kasviperäiset lääkkeet ja kuvioiden tunnistaminen COVID-19 hoidossa: nopea katsaus ohjeisiin)

**Esimerkki 1.5597**

Luokittelematon naudan suolistoperäinen calicivirus (BEC) on uusi naudan suolistoperäinen calicivirus, joka eroaa naudan noroviruksesta ja aiheuttaa ripulia ja patologisia oireita vasikoiden ohutsuolessa. Tähän virukseen kuuluu Nebraska- (NB) ja Newbury Agent 1 (NA1) -viruksen kaltaisia kantoja. Tämän BEC-viruksen esiintyvyydestä ja sen geneettisestä luonnehdinnasta on raportoitu vain Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Yhdysvalloissa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin näiden BEC-virusten esiintyvyyttä ja geneettistä monimuotoisuutta Etelä-Koreassa ripuloivilla vasikoilla. Kaikkiaan 629 nautakarjasta saaduista 645 ripuliperäisestä ulostenäytteestä nämä luokittelemattomat BEC:t havaittiin 59:ssä (9,1 %) ripuliperäisessä ulostenäytteessä 57 karjasta (9,3 %) joko RT-PCR:llä tai pesäkkeellisellä PCR:llä. Osittaisen RdRp-geenin sekvenssi- ja fylogeneettiset analyysit osoittivat, että kaikki korealaiset BEC-virukset klusteroituivat yhteen ja olivat läheistä sukua NB:n kaltaisille viruksille (80,9-88,1 % nukleotideista ja 84,5-98,4 % aminohapoista) mutta eivät NA1:n kaltaisille viruksille (75,8-78,4 % nukleotideista ja 79,7-82,8 % aminohapoista). Vaikka näitä viruksia ei voitu luokitella NA1- ja NB-tyyppisiin viruksiin koko kapsidigeenin sekvenssi- ja fylogeneettisten tietojen perusteella, kaikki korealaiset BEC-virukset ryhmittyivät yhteen muista tunnetuista BEC-viruksista erilliseen haaraan. Nämä tulokset osoittavat, että nämä BEC-infektiot ovat endeemisiä Etelä-Korean ripulivasikoilla. Tartunnan saaneet kannat ovat geneettisesti lähempänä NB:n kaltaisia viruksia, mutta niillä on erilainen evoluutiopolku. #

**Tulos**

Luokittelemattomien naudan suolistoperäisten calicivirusten molekyylitason havaitseminen ja karakterisointi Etelä-Koreassa.

**Esimerkki 1.5598**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ultra-matalan annoksen tietokonetomografian (ULDCT) kuvanlaatua ja sen diagnostista suorituskykyä keuhkokuumeen diagnosoinnissa kuumeisilla neutropeenisilla potilailla, joilla on hematologinen pahanlaatuinen sairaus. ULDCT tehtiin prospektiivisesti 207 kuumeiselle neutropeeniselle potilaalle, joilla oli hematologinen pahanlaatuinen sairaus. Kolme tarkkailijaa kirjasi itsenäisesti keuhkoparenkyymipoikkeavuuden ja ilmoitti myös keuhkoparenkyymipoikkeavuuden syyn infektiivisten ja ei-infektiivisten syiden välillä. Jos keuhkoparenkyymin poikkeavuuden syyksi katsottiin infektiopneumonia, he merkitsivät kaksi sopivinta diagnoosia neljästä infektiopneumoniasta, mukaan lukien sieni-, bakteeri-, virus- ja Pneumocystis-keuhkokuume. Laskettiin oikeiden diagnoosien herkkyys ja ROC-analyysi (receiver operating characteristic) diagnostisen tarkkuuden arvioimiseksi. Tarkkailijoiden väliset sopimukset määritettiin käyttämällä luokan sisäistä korrelaatiokerrointa. 207 potilaasta 139:llä (67 %) oli keuhkokuume, 12:lla ei-infektiivinen keuhkosairaus ja 56:lla ei ollut merkittävää rintakehän tietokonetomografiaa (TT) (20:llä oli rintakehän ulkopuolinen kuumeenpesäke ja 36:lla ei ollut erityistä sairautta). ULDCT:n keskimääräinen säteilyaltistusannos oli 0,60 ± 0,15 mSv. Kukin tarkkailija piti matala-annoksisia tietokonetomografiatutkimuksia sietämättömänä vain neljässä (1,9 %), yhdessä (0,5 %) ja kolmessa (1,5 %) ULDCT-tapauksessa. Herkkyys ja ROC-käyrän alapuolinen pinta-ala spesifisen keuhkokuumediagnoosin tekemisessä olivat 63,0 % ja 0,65 lukijalla 1, 63,0 % ja 0,61 lukijalla 2 ja 65,0 % ja 0,62 lukijalla 3. Johtopäätös ULDCT tarjoaa alle mSv:n säteilyannoksella ja hyväksyttävällä kuvanlaadulla valmista ja kohtuullisen hyväksyttävää diagnostista tietoa keuhkoinfektiosta kuumeisilla neutropeenisilla potilailla, joilla on hematologinen pahanlaatuinen sairaus.

**Tulos**

Erittäin pieniannoksinen rintakehän tietokonetomografia potilailla, joilla on neutropeeninen kuume ja hematologinen maligniteetti: Kuvanlaatu ja sen diagnostinen suorituskyky

**Esimerkki 1.5599**

Peptidiepitooppien ja suurten histokompatibiliteettikompleksin proteiinien (MHC) välinen sitoutuminen on tärkeä tapahtuma soluvälitteisessä immuunivasteessa. Lyhyiden peptidien ja MHC-molekyylien välisen sitoutumisen tarkka ennustaminen on jo pitkään ollut immunoinformatiikan tärkein haaste. Viime aikoina MHC-peptidien sitoutumisen mallintamisessa on alettu korostaa kvantitatiivisia ennusteita: sen sijaan, että peptidit luokiteltaisiin "sitoviksi" tai "ei-sitoviksi" tai "vahvoiksi" ja "heikoiksi" sitojiksi, viimeaikaisilla menetelmillä pyritään tekemään ennusteita tarkoista sitoutumisaffiniteeteista. Kehitimme kvantitatiivisen tukivektorikone-regressiomenetelmän (SVR), nimeltään SVRMHC, peptidi-MHC-sitoutumisaffiniteettien mallintamiseksi. Koska SVRMHC on epälineaarinen menetelmä, se pystyi tuottamaan malleja, jotka ylittivät nykyiset lineaariset mallit, kuten "additiivisen menetelmän". Ottamalla käyttöön uuden "11-tekijäisen koodausjärjestelmän" SVRMHC ottaa huomioon syötteenä olevien peptidien muodostavien aminohappojen fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien samankaltaisuudet. Kun SVRMHC-malleja sovellettiin kolmen hiiren luokan I MHC-alleelin MHC-peptidien sitoutumistietoihin, ne tuottivat tarkempia ennusteita kuin aiemmin tuotetut mallit. Lisäksi ROC-analyysiin (Receiver Operating Characteristic) perustuvat vertailut osoittivat, että SVRMHC pystyi päihittämään useita tunnettuja menetelmiä vahvasti sitoutuvien peptidien tunnistamisessa. Menetelmä, jolla on osoitettu suorituskyky MHC-peptidien sitoutumisen kvantitatiivisessa mallintamisessa ja vahvasti sitoutuvien pideidien tunnistamisessa, SVRMHC on lupaava immunoinformatiikan työkalu, jolla on huomattavia mahdollisuuksia tulevaisuudessa.

**Tulos**

Hiiren luokan I MHC-peptidien sitoutumisaffiniteetin kvantitatiivinen ennustaminen tukivektorikoneiden regressiomallien (SVR) avulla.

**Esimerkki 1.5600**

Aikuisten T-soluleukemia/ -lymfooma on erillinen kliininen kokonaisuus, jolle on ominaista pahanlaatuisten T-lymfosyyttien klonaalinen lisääntyminen. Taudin aiheuttaja on ihmisen T-solulymfotrooppinen virus tyyppi I. Sitä esiintyy lähes yksinomaan alueilla, joilla virus on endeeminen; tauti kehittyy kuitenkin vain vähemmistölle potilaista, jotka ovat viruksen kantajia. Karyotyyppilöydökset ja niiden korrelaatio kliinisten piirteiden kanssa ovat edelleen rajallisia T-solujen pahanlaatuisissa kasvaimissa, joita vaikeuttavat kliininen heterogeenisuus ja lukuisat sekundaariset poikkeavuudet. Tässä tutkimuksessa kuvataan yksityiskohtaiset kromosomi- ja fluoresenssi-in-situ-hybridisaatiotulokset, jotka havaittiin aikuisen T-soluleukemiaa/ -lymfoomaa sairastavalla potilaalla, ja korreloidaan niitä kliinisten ominaisuuksien kanssa.

**Tulos**

Genominen epävakaus ja nopea kliininen kulku aikuisen T-solulymfooma/leukemiapotilaan kohdalla

**Esimerkki 1.5601**

Tausta ja tavoitteet: Melutasot ja huoneakustiset parametrit korealaisessa tertiäärisairaalassa, Soulin kansallisessa yliopistollisessa sairaalassa (Seoul National University Hospital, SNUH), on tutkittu. Materiaalit ja menetelmät: Kyselylomakkeen avulla tunnistetaan akustisesti ongelmalliset huoneet. Melutasot päivystyshuoneissa ja teho-osastoilla mitataan noin kolmen päivän ajan. Akustisesti kriittiset ja ongelmalliset tilat otolaryngologian osastolla mitataan, mukaan lukien tutkimushuoneet, leikkaussalit, hoitajien työpisteet, vastaanotot ja potilashuoneet. Tulokset: A-painotettu ekvivalenttimelutaso, LAeq, vaihtelee 54-56 dBA:n välillä, mikä on vähintään 10 dB alhaisempi kuin amerikkalaisissa päivystyspoliklinikoissa mitatut 65-73 dBA:n melutasot. Teho-osastolla melutaso oli ensimmäisenä yönä 66 dBA, joka laski seuraavana päivänä 56 dBA:iin. Kolmen eri korvakirurgisen toimenpiteen aikana melutasot vaihtelivat 57-62 dBA:n välillä kirurgisten porien ja imujen käytöstä riippuen. Potilashuoneen melutason todettiin olevan 47 dBA, kun taas hoitajien työpisteissä ja vastaanotoissa melutasot olivat korkeat, jopa 64 dBA. Jälkikaiunta-aika leikkaussalissa, tutkimushuoneessa ja yhden potilaan huoneessa on alle 0,6 s. Johtopäätökset: SNUH:ssa hoitajapaikkojen ja vastaanottojen todettiin olevan melko meluisia. Päivystysosastot olivat hiljaisempia kuin aiemmissa tutkimuksissa. Mitatut jälkikaiunta-ajat vaikuttivat riittävän alhaisilta, mutta jotkin muut hoitajapaikat ja tutkimushuoneet eivät kyselylomakkeen mukaan olleet tyydyttäviä. J Audiol Otol 2019;23(2):76-82 AVAINSANAT:0 Sairaalamelu - Päivystysalueen melu - Teho-osaston melu - Korvakirurgian melu - Jälkikaiunta-aika. Tämä on Open Access -artikkeli, joka on jaettu Creative Commons Attribution Non-Commercial License -lisenssin (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) ehdoilla, joka sallii rajoittamattoman ei-kaupallisen käytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä edellyttäen, että alkuperäisteos mainitaan asianmukaisesti. www.ejao.org 77 Cho WH, et al.

**Tulos**

Melu ja huoneakustiset olosuhteet kirjeenvaihtoa varten tarkoitetussa osoitteessa.

**Esimerkki 1.5602**

Yksittäisten hiukkasten kryoelektronimikroskopia (cryoEM) on yleistymässä välineeksi biomolekyylien rakenteelliseen karakterisointiin lähes atomisella resoluutiolla. Näytteen lasittaminen, jotta saadaan aikaan tiheä hiukkasjakauma yhden näkökentän sisällä, on edelleen merkittävä pullonkaula tällaisten kokeiden onnistumiselle. Tässä kuvaamme yksinkertaisen ja kustannustehokkaan menetelmän, jolla voidaan lisätä jäädytettyjen, hydratoitujen hiukkasten tiheyttä reikäisillä hiilitukikalvoilla varustetuilla ritilöillä. Menetelmä perustuu useisiin näytteen levityskierroksiin ja blotting-käsittelyyn ennen pakastamista nestemäisessä etaanissa. Osoitamme, että tämä lähestymistapa on yleisesti sovellettavissa ja että se lisää merkittävästi hiukkasten tiheyttä useille näytteille, kuten pienille proteiinikomplekseille, viruksille ja filamenttikokoonpanoille. Menetelmä on monipuolinen, helppo toteuttaa, minimoi näytevaatimukset ja voi mahdollistaa sellaisten näytteiden karakterisoinnin, jotka muutoin vastustaisivat rakennetutkimuksia yhden hiukkasen kryoEM:llä. Ó 2017 Elsevier Inc. Kaikki oikeudet pidätetään. Yhden hiukkasen kryoelektronimikroskopiasta (cryoEM) on tulossa yhä tärkeämpi työkalu rakennebiologiassa (Nogales ja Scheres, 2015; Cheng et al., 2015) . Detektorin tehokkuudessa, mikroskoopin vakaudessa ja kuvankäsittelyssä viime aikoina tapahtuneiden edistysaskeleiden ansiosta biomolekyylikompleksien 3D-rakenne voidaan rekonstruoida (lähes) atomaalisella resoluutiolla laajalla kokoluokalla hemoglobiinista mikrotubuluksiin ja ehjiin viruksiin (Bai ym., 2013; Brilot ym., 2013; Brilot ym., 2013),

**Tulos**

Vitrifikaatio useiden näytteiden levityksen ja blottingin jälkeen parantaa hiukkastiheyttä kryoelektronimikroskopiaruuduilla.

**Esimerkki 1.5603**

Äskettäin ilmaantunut SARS-CoV-2 -niminen koronavirus (tunnetaan myös nimellä 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) tai Wuhanin koronavirus) on vuoden 2019 koronavirustautien aiheuttaja, joka leviää nyt nopeasti kaikkialla maailmassa. Tämän artikkelin kirjoittamiseen mennessä on raportoitu maailmanlaajuisesti yli 9 00 000 SARS-CoV-2-infektiotapausta ja yli 47 000 COVID-19:ään liittyvää kuolemantapausta, ja nämä luvut kasvavat joka tunti. Maailman terveysjärjestö (WHO) on julistanut SARS-CoV-2:n leviämisen maailmanlaajuiseksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi ja myöntänyt, että COVID-19 on nyt pandemia. Monisekvenssikohdistustiedot korreloivat jo julkaistujen SARS-CoV-2:n evoluutiota koskevien raporttien kanssa ja osoittivat, että tämä virus on läheistä sukua lepakoiden vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän kaltaiselle koronavirukselle (lepakoiden SARS-oireyhtymän kaltaiselle CoV:lle) ja hyvin tutkittuun ihmisen SARS-koronavirukseen (SARS CoV). Virusproteiinien epäjärjestyksessä olevat alueet liittyvät viruksen infektiivisyyteen ja patogeenisyyteen. Siksi tässä tutkimuksessa olemme hyödyntäneet useita toisiaan täydentäviä laskennallisia lähestymistapoja tutkiaksemme SARS-CoV-2:n, lepakon SARS-tyyppisen ja ihmisen SARS CoV:n pimeää proteomia analysoimalla niiden proteiinien sisäisen epäjärjestyksen esiintyvyyttä. Havaintojemme mukaan SARS-CoV-2:n proteomissa on erittäin merkittävä määrä rakenteellista järjestystä. Itse asiassa nukleokapsidia, Nsp8:aa ja ORF6:aa lukuun ottamatta valtaosa SARS-CoV-2:n proteiineista on enimmäkseen järjestäytyneitä proteiineja, jotka sisältävät tekijän/underin. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. : bioRxiv preprint 2 vähemmän sisäisesti epäjärjestyksessä olevia proteiinialueita (IDPR). SARS-CoV-2-proteiineissa esiintyvät IDPR:t ovat kuitenkin toiminnallisesti tärkeitä. Esimerkiksi sen replikaasi 1ab -polyproteiinin pilkkoutumiskohtien havaittiin olevan erittäin epäjärjestyksessä, ja lähes kaikkien SARS-CoV-2-proteiinien osoitettiin sisältävän molekyylitunnistusominaisuuksia (MoRF), jotka ovat sisäiseen epäjärjestykseen perustuvia proteiini-proteiini-vuorovaikutuskohtia, joita proteiinit käyttävät yleisesti vuorovaikutuksessa tiettyjen kumppaneiden kanssa. SARS-CoV-2-proteomin pimeän puolen laajan tutkimuksemme tuloksilla on merkittäviä vaikutuksia SARS:n tai SARS:n kaltaisten koronavirusten rakenteelliseen ja ei-rakenteelliseen biologiaan. Merkitys: Uuden koronaviruksen (SARS-CoV-2) aiheuttama infektio, joka aiheuttaa ihmisille vakavan hengitystiesairauden, jolla on keuhkokuumeen kaltaisia oireita, on vastuussa nykyisestä COVID-19-pandemiasta. SARS-CoV-2:n proteiinien rakenteista ja toiminnoista ei ole tällä hetkellä saatavilla julkista tietoa, eikä tämän infektion hoitoon ole suunniteltu tehokkaita viruslääkkeitä ja/tai rokotteita. Tutkimuksemme tarjoaa ensimmäisen vertailevan analyysin SARS-CoV-2-proteomin järjestykseen ja epäjärjestykseen perustuvista piirteistä suhteessa ihmisen SARSiin ja lepakko-CoV:hen, mikä voi olla hyödyllistä rakenteeseen perustuvassa lääkkeiden löytämisessä.

**Tulos**

Kun pimeydestä tulee valonsäde pimeinä aikoina: COVID-19:n ymmärtäminen SARS-CoV-2:n, ihmisen SARS:n ja lepakoiden SARS:n kaltaisten koronavirusten pimeiden proteomien vertailevan analyysin avulla.

**Esimerkki 1.5604**

Mikrobiperäiset infektiot ovat jo pitkään olleet laboratoriojyrsijöitä käyttävien tutkijoiden huolenaiheena, koska ne voivat sekoittaa ja mitätöidä tutkimuksia. Geenitekniikalla muunnettujen hiirten (GEM) räjähdysmäisen yleistymisen myötä on ilmennyt uusia huolenaiheita mikrobiperäisten tekijöiden vaikutuksesta, koska nämä jyrsijät ovat monissa tapauksissa alttiimpia taudeille kuin sisäsiitos- tai ulkosyntyiset lajitoverinsa. Lisäksi mikrobin ja isännän välinen vuorovaikutus ja siitä johtuva taudin ilmeneminen eroavat mahdollisesti GEM-hiirten ja niiden sisä- ja ulkokasvatettujen vastineiden välillä. Tämän seurauksena infektiot voivat muuttaa GEM-geenien fenotyyppiä ja sekoittaa tulosten tulkintaa ja päätelmiä mutaatiogeenin toiminnasta. Koska GEM:ien tuottaminen ja ylläpito on kallista, taudinaiheuttajien tai opportunistien aiheuttamalla kontaminaatiolla on lisäksi vakavia taloudellisia seurauksia. Tässä katsauksessa käsitellään sitä, miten mikrobien aiheuttamat infektiot voivat vaikuttaa fenotyyppiin, miten indusoitujen mutaatioiden aiheuttama isännän immunomodulaatio voi muuttaa isännän alttiutta mikrobien aiheuttamille infektioille, miten uudenlaiset isännän ja mikrobien väliset vuorovaikutussuhteet ovat johtaneet uusien eläinmallien kehittämiseen, miten fenotyyppimuutokset ovat johtaneet uusien patogeenien löytämiseen ja miten mikrobien aiheuttamien infektioiden ehkäisyyn ja torjuntaan GEM:ssä liittyvät uudet haasteet. Vaikka pääpaino on luonnossa esiintyvissä infektioissa, on olemassa myös laaja kirjallisuus GEM:n käytöstä mikrobien patogeneesitutkimuksissa, ja lukijaa pyydetään tutustumaan tähän kirjallisuuteen, jos mikrobien aiheuttamaa infektiota epäillään syylliseksi fenotyypin muutokseen.

**Tulos**

Mikrobiologiset näkökohdat geeniteknisesti muunnettujen hiirten tutkimuksessa

**Esimerkki 1.5605**

Eläinlajilla määritetty inhalaatiovaaran altistumisen, annoksen ja vasteen välinen karakterisointi on muunnettava vastaavaksi karakterisoinniksi ihmisillä suhteessa vertailukelpoisiin annoksiin tai altistumisskenaarioihin. Tässä kehitetään ensimmäinen geometrinen hengitysteiden geometriamalli rhesusapinoille 6 kuukauden ikäisen urospuolisen rhesusapinan hengitysteiden CT-kuvien perusteella. Alveolaarisen alueen hengitysteiden lisäämiseksi kehitettiin algoritmi, jossa käytettiin julkaistuja morfometrisiä tietoja rhesuslajeista. Tuloksena saatua keuhkogeometriamallia voidaan käyttää mekanistisissa hiukkas- tai kaasumaisissa annosmittausmalleissa. Tällaiset dosimetriamallit edellyttävät arvioita eläimen ylähengitysteiden tilavuudesta ja toiminnallisesta jäännöskapasiteetista sekä eläimen hengitystilavuudesta ja hengitystaajuudesta. Näiden muuttujien suhde eri ruumiinpainoisilla rhesusapinoilla määritettiin syntetisoimalla ja mallintamalla julkaistuja tietoja sekä mallintamalla keuhkojen toimintamittauksia 121:llä rhesus-kontrollieläimellä. Enintään 10 μm:n kokoisten hiukkasten laskeutumismalleja tutkittiin endotrakeaalisessa ja enintään 5 μm:n kokoisten hiukkasten laskeutumismalleja spontaanissa hengityksessä imeväisillä ja nuorilla aikuisilla apinoilla, ja niitä verrattiin ihmisten vastaaviin malleihin. Hengitettävissä olevien hiukkasten laskeutumisfraktion todettiin olevan suurempi imeväisten ja nuorten aikuisten rhesusapinoiden hengitysteissä kuin ihmisten. Johtavien hengitysteiden suodattavan vaikutuksen vuoksi keuhkoihin laskeutuminen oli alhaisempi rhesusapinoilla kuin ihmisillä. Tulevaisuuden tutkimusalueet on yksilöity, joiden avulla voitaisiin joko korvata oletukset tai parantaa äskettäin kehitettyä keuhkomallia.

**Tulos**

Rhesusapinan keuhkogeometriamallin kehittäminen ja soveltaminen hiukkasten laskeutumiseen verrattuna ihmisiin HHS Public Access HHS Public Access

**Esimerkki 1.5606**

Ihmisten ja karjan zoonoosien puhkeaminen ei ole harvinaista, ja nopea ja luotettava diagnostiikka on tärkeä osa tällaisten uusien virustautien hillitsemistä. Tällaiset menetelmät ovat usein PCR-pohjaisia, ja siksi ne edellyttävät patogeenin sekvenssitietojen saatavuutta. Rattus norvegicus (R. norvegicus) on tunnetusti tärkeiden zoonoosipatogeenien reservuaari. Tartunta voi tapahtua suoraan kosketuksen kautta eläimeen, esimerkiksi altistumalla sen ulosteille, tai epäsuorasti niveljalkaisten vektorien välityksellä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin kahdesta maanosasta kerättyjen rottien ulosteiden (n = 29) virussisältöä analysoimalla 2,2 miljardia seuraavan sukupolven sekvensointilukua, jotka on saatu sekä DNA:sta että RNA:sta. Muiden virussukujen joukossa havaitsimme Picornaviridae-heimon jäsenten sekvenssejä olevan runsaasti kaikkien näytteiden mikrobiomissa. Tässä kuvaamme picornaviruksen kaltaisten kontigien monimuotoisuutta, mukaan lukien lähes täyspitkät genomit, jotka ovat läheisessä sukulaisuussuhteessa Boone-kardiovirukseen ja Theilerin enkefalomyeliittivirukseen. Tämän tutkimuksen perusteella voimme päätellä, että R. norvegicus -lajin picornavirukset ovat monimuotoisempia kuin aiemmin on havaittu. R. norvegicuksen viromia olisi tutkittava edelleen, jotta voidaan arvioida koko potentiaali zoonoottisen viruksen siirtymiselle.

**Tulos**

Eri maanosista peräisin olevien rottien pikornavirusten suuri monimuotoisuus paljastui syväsekvensoinnilla.

**Esimerkki 1.5607**

Transmissioelektronimikroskopia (TEM) on ollut ratkaisevan tärkeää virusinfektioiden tutkimisessa. Valo- ja elektronimikroskopian viimeaikaisten edistysaskeleiden ansiosta alamme olla tietoisia siitä, miten erilaisia rakenteita virukset muodostavat solujen sisällä. Virukset muokkaavat usein solun lokeroita rakentaakseen replikaatiotehtaitaan. Huomionarvoista on, että virukset pystyvät myös luomaan uusia kalvoja ja uusia organelleja. Tässä artikkelissa tarkastellaan uudelleen tärkeimpiä kuvantamistekniikoita virusten replikaatio-organellien biogeneesin tutkimiseksi. Eläväsolumikroskopia, korrelatiivinen valo- ja elektronimikroskopia, kryo-TEM ja kolmiulotteiset kuvantamismenetelmät paljastavat, miten virukset manipuloivat solujen organisaatiota. Erityisesti kaksi- ja kolmiulotteisen in situ -molekyylikartoituksen menetelmät paljastavat, miten makromolekyylikompleksit rakentavat toimivia replikaatiokomplekseja tartunnan saaneiden solujen sisällä. Kaikkien näiden kuvantamismenetelmien yhdistelmä paljastaa viruksen elinkaaren tapahtumat ennennäkemättömän yksityiskohtaisesti.

**Tulos**

Viruksen replikaatio-organellit soluissa elektronimikroskopian avulla tutkittuna.

**Esimerkki 1.5608**

kahden ensimmäisen kirjoittajan osuus on yhtä suuri. Zikavirus voi siirtyä raskaana olevasta naisesta sikiöön, mikä voi johtaa synnynnäisiin epämuodostumiin, joihin kuuluu enemmän kuin mikrokefalia. Hiljattain on arvioitu, että kolmannes maailman väestöstä saa Zika-tartunnan, mutta valitettavasti rokotetta tai lääkettä ei ole toistaiseksi saatavilla. Zika NS2B-NS3pro on välttämätön sen replikaatiolle, joten se on houkutteleva kohde lääkkeiden löytämiselle ja suunnittelulle. Tässä luonnehdimme Zika NS2B-NS3pro-kompleksien konformaatiota sekä kokeiden että MD-simulaatioiden avulla. Tulokset paljastavat Zika NS2B-NS3pro:n ainutlaatuiset ominaisuudet, jotka eroavat suuresti Dengue-oireyhtymästä. Erityisesti CD- ja NMR-tutkimukset osoittavat, että toisin kuin Dengue-taudin tapauksessa, Zika NS2B:n C-terminaalinen alue, jossa on huomattavia sekvenssivaihteluita, on erittäin epäjärjestyksessä avoimessa konformaatiossa. MD-simuloinnit paljastavat, että jopa 100 ns:n ajan Dengue NS2B:n C-terminaalilla on jatkuvasti läheisiä kontakteja NS3pro-domeenin kanssa. Jyrkässä ristiriidassa Zikan NS2B:n C-terminaali menettää kontaktit NS3pro-domeeniinsa 10 ns:n jälkeen ja muodostaa 30 ns:n kohdalla suljetulle konformaatiolle ominaisen lyhyen β-arkin. Lisäksi havaitsimme, että pieni molekyyli, joka on aiemmin tunnistettu muiden flavivirusten NS2B-NS3pro:n aktiivisen alueen estäjäksi, esti Zikan NS2B-NS3pro:ta voimakkaasti allosterisesti. Tutkimuksemme tarjoaa ensimmäisen näkemyksen Zika NS2B-NS3pro:n dynamiikasta ja selittää edelleen, että se on altis allosteriselle inhibitiolle, millä on siten kriittisiä vaikutuksia terapeuttisten allosteristen inhibiittoreiden tulevaan kehittämiseen. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa.

**Tulos**

Zika NS2B-NS3pro:n katalyysi, inhibitio ja dynamiikka Zika NS2B-NS3pro-kompleksien ainutlaatuiset ominaisuudet kokeiden ja MD-simulaatioiden avulla Catalysis, inhibition and dynamics of Zika NS2B-NS3pro

**Esimerkki 1.5609**

ORF8a-proteiini on 39 jäännöstä pitkä ja sisältää yhden transmembraanidomeenin. Proteiini syntetisoidaan käyttäen kiinteän faasin peptidisynteesiä ja rekonstruoidaan keinotekoisiin lipidikaksoiskerroksiin, jotka muodostavat kationiselektiivisiä ionikanavia, joiden pääjohtavuus on 8,9 ± 0,8 pS kohotetussa lämpötilassa (38,5 °C). Laskennalliset mallinnustutkimukset, mukaan lukien monen nanosekunnin molekyylidynamiikkasimulaatiot hydratoidussa POPC-lipidikaksoiskerroksessa, tehdään 22 aminohapon transmembraanikierteellä, jotta voidaan ennustaa oletettu homooligomeerinen kierteinen kimppumalli. Ehdotetaan pentameerisen nipun rakennemallia, jossa kysteiinit, seriinit ja treoniinit ovat huokosta kohti.

**Tulos**

SARS-CoV:n ORF8a muodostaa ionikanavan: Kokeet ja molekyylidynamiikkasimulaatiot

**Esimerkki 1.5610**

Cryptosporidium parvum -bakteerin patogeenisuuden arvioimiseksi standardoidun menetelmän kehittämiseksi CPB-0-isolaattia tutkittiin lisäämällä sitä yhden päivän ikäisissä vasikoissa ja inokuloimalla sitä sitten spesifisistä patogeeneistä vapaisiin (SPF) porsaisiin. Koe toistettiin. Kaikissa CPB-0-isolaatilla tartunnan saaneissa eläimissä todettiin ripulia ja ookystien irtoamista. Kliinisiin oireisiin kuuluivat masentuneisuus, haluttomuus, oksentelu (yksinomaan porsailla) ja kuolema. Histologisessa tutkimuksessa 17 ja 19 päivää tartunnan jälkeen havaittiin loisvaiheita ja mikroskooppisia muutoksia, jotka rajoittuivat pääasiassa paksu- ja peräsuoleen. Rotaviruksen tahaton esiintyminen joissakin koe-eläimissä paljasti rotaviruksen ja C. parvum -bakteerin additiivisen tai synergistisen vaikutuksen, mikä ilmeni pitkittyneenä ripulina, lisääntyneenä ookystien irtoamisena, vähentyneenä painonnousuna ja kohonneina seerumin haptoglobiinipitoisuuksina ja seerumin amyloidi A:n pitoisuuksina (SAA) porsailla, jotka olivat saaneet tartunnan samanaikaisesti molemmilla patogeeneillä. Ero päivittäisessä painonnousussa tartunnan saaneiden eläinten ja kontrollieläinten välillä oli merkittävä ainoastaan rotaviruksen kanssa samanaikaisesti tartunnan saaneiden porsaiden osalta. Haptoglobiinin ja SAA:n akuutin vaiheen vasteelle oli ominaista suuri yksilöllinen vaihtelu. Rotaviruksen kanssa samanaikaisesti tartunnan saaneiden porsaiden seerumin haptoglobiinipitoisuudet olivat 3,5 ja 4,6 kertaa korkeammat tartunnan saaneilla porsailla kuin kontrolleilla 6 ja 9 dpi:n jälkeen (keskiarvot: 2411 g/ml ± S.D. 2023 ja 1840 g/ml ± S.D. 1697). Rotaviruksella tartunnan saaneissa kontrolleissa haptoglobiinipitoisuuden huippuarvo havaittiin 3 dpi (keskiarvo: 1022 g/ml ± S.D. 425). Kohonneita SAA-pitoisuuksia todettiin yhdellä porsaalla kuudesta C. parvum -tartunnan saaneesta porsaasta ja viidellä porsaalla kuudesta rotaviruksen kanssa samanaikaisesti tartunnan saaneesta porsaasta. Kasvainnaekroositekijä alfaa (TNF␣) ei voitu osoittaa kaikissa porsaiden seeruminäytteissä. SPF-sikamallin ilmeisiä etuja ovat luonnollisesti hankittu suoliston mikrofloora, ihmisten ja vasikoiden kryptosporidioosia muistuttavien kliinisten oireiden kehittyminen, eläinten koko ja lyhyellä aikavälillä syntyneiden yksilöiden saatavuus. Tämän vuoksi malli on ihanteellinen annos-vastesuhdetutkimuksiin, terapeuttisten aineiden arviointiin sekä erilaisten geneettisen taustan omaavien isolaattien kliinisen vasteen erojen arviointiin. Yhteenvetona voidaan todeta, että CPB-0-isolaatti oli patogeeninen vasikoille ja porsaille 2,5 × 10 5 ookystan annoksella ja että kliiniset oireet voitiin toistaa erillisissä kokeissa. Lisäksi ripuli, ookystien irtoaminen, ruumiinpainon muutokset, histologiset muutokset sekä haptoglobiinin ja SAA:n akuutin faasin vaste tunnistettiin hyödyllisiksi parametreiksi eristettäessä isolaattikohtaisia patogeenisuuseroja.

**Tulos**

Cryptosporidium parvumin patogeenisuus - eläininfektiomallin arviointi

**Esimerkki 1.5611**

Esittelimme lateraalivirtausimmunomäärityksen (LFA) virusten havaitsemiseksi käyttäen fluoresenssilla merkittyjä M13-bakteriofageja raportoijina ja yksittäisten raportoijien laskentaa lukemana. AviTagbiotinyloitu M13-faagi funktionalisoitiin vasta-aineilla käyttäen avidin-biotiinikonjugaatiota ja leimattiin fluoresoivasti AlexaFluor 555:llä. Yksittäiset faagit, jotka olivat sitoutuneet kohdeviruksiin (tässä MS2 mallina), jotka oli vangittu LFA-kalvonauhalle, kuvattiin epi-fluoresenssimikroskopialla. Automaattisen kuvankäsittelyn avulla laskimme mikrokuvista sidottujen faagien lukumäärän kohdepitoisuuden funktiona. Tuloksena saatu määritys oli herkempi kuin entsyymiin sidotut immunosorbenttimääritykset ja perinteiset kolloidisen kullan nanopartikkelin LFA-menetelmät virusten suorassa havaitsemisessa. . Täydentävät tiedot: ....................: Tukimenetelmät, mukaan lukien HABA-määrityksen kuvaus, biotinylaatioasteen mittaus ja automaattinen hiukkasten laskentaohjelma magneettihelmille; tukevat tulokset, mukaan lukien magneettihelmimääritys, vasta-aineen kiinnittymisen arviointi Fusion 5 -kalvoille, t-testin vertailu faagimääritystä varten ja faagimäärityksen toistaminen. Nämä tiedot ovat saatavilla maksutta Internetissä osoitteessa

**Tulos**

Virusten havaitseminen laskemalla yksittäisiä fluoresoivia, geneettisesti biotinyloidut reportteriimmunofagit lateraalivirtausmäärityksen avulla.

**Esimerkki 1.5612**

【Abstract】 Keuhkosyöpä on yksi yleisimmistä kasvaimista, josta puuttuu tehokas kliininen hoito, joka johtaisi toivottavaan ennusteeseen. Syövän kantasoluhypoteesin mukaan keuhkosyövän kantasolujen katsotaan olevan vastuussa karsinogeneesistä, kehityksestä, etäpesäkkeistä, uusiutumisesta, invaasiosta, kemoterapian ja sädehoidon vastustuskyvystä keuhkosyövässä. Viime vuosina yhä useammat laitokset ovat käyttäneet glykosyloituja CD133-epitooppeja keuhkosyövän kantasolujen määrittelyyn, eristämiseen ja puhdistamiseen. Syvällisen tutkimuksen ohella CD133-epitooppien soveltaminen keuhkosyövän kantasolututkimuksessa on kuitenkin kyseenalaistettu. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto CD133-epitooppien käytöstä ja rajoituksista keuhkosyövän kantasolututkimuksessa viime vuosina. 死率呈明显增高的趋势。虽然近年来在肺癌的诊断和治疗 上有了很大的进展， 但是肺癌患者的5年生存率仍未超过 16% [1] 。肿瘤干细胞学说认为，肺癌组织中一类数量较少 但具有较强的致瘤性、 自我更新、无限增殖以及分化潜能. 的细胞是肺癌发生、发展、转移、复发、耐受放化疗以及 肺癌细胞具有侵袭性的主要原因，因其具有干细胞样特 性被称为肺癌干细胞。在肺癌组织中靶定并清除这类肿 瘤干细胞或许会给肺癌的治疗带来更为有效的方案 [2] 。近 年研究发现在人类多种实体肿瘤中存在CD133 + 肿瘤干细 胞，如肺癌、室管膜瘤、前列腺癌、结肠癌、肝癌、喉癌、 黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌 [3] 、 骨肉瘤 [4] 及胆囊癌 [5] 等。随 着在脑肿瘤干细胞中AC133/AC141阳性细胞群的发现， 以 AC133和AC141表位作为标记已经广泛应用于其他实质性 肿瘤干细胞的纯化。有些机构联合应用AC133和AC141表 位作为肿瘤干细胞的标记物。但已有研究 [6] 检测到AC133 与AC141表位表达的不一致；并且即使能够检测到CD133 蛋白的存在其表位也可能缺失 [3] 。此外，有研究 [7, 8] 显示 CD133的表达受氧浓度水平调节。此外还未确定的CD133 的生物学功能、是否存在CD133阴性的肺癌干细胞以及目 前流式细胞术进行细胞分析时存在的潜在技术缺陷，提 示若在实验中用CD133作为肺癌干细胞的标记物需要进 行严密的评估以及慎重的考虑，并且要重视其它一些直接，并且要重视其它一些直接. 参与保持肺癌干细胞特性的肿瘤干细胞表面标记物。 1 干细胞与肿瘤干细胞 干细胞是一类具有自我更新、无限增殖和多向分化 潜能的细胞。1959年Mak ino等 [9] 首次提出肿瘤干细胞假 说，并指出肿瘤可能由肿瘤干细胞产生。直到2001年肿瘤 干细胞这一概念才被正式提出。肿瘤干细胞学说认为肿 www.lungca.org

**Tulos**

0 1 1 年 1 0 月 第 1 4 卷 第 1 0 期 Chin J Lung Cancer (Keuhkosyöpä)

**Esimerkki 1.5613**

À1-ribosomaalinen frameshifting edellyttää in cis RNA:n liukusekvenssin olemassaoloa, ja sitä edistää alavirtaan stimuloiva RNA. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS CoV) genomissa on karakterisoitu epätyypillinen RNA-pseudoknootti, jossa on ylimääräinen varsi, joka muodostuu H-tyypin pseudoknootin silmukan 2 sisällä olevista komplementaarisista sekvensseistä. Tämä pseudoknot voi toimia tehokkaana stimulaattorina À1-kehysten siirtymiselle in vitro. Ylimääräisen varren mutaatioanalyysi viittaa siihen, että frameshiftin tehokkuutta voidaan muokata manipuloimalla tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen tyyppisen pseudoknotin silmukan 2 sekundäärirakennetta. Vielä tärkeämpää on, että myös linkkerin 5 0 erottama ylävirran RNA-sekvenssi liukukohdasta on tunnistettu kykeneväksi moduloimaan À1-kehyksensiirtotehokkuutta. Tätä vaimennuselementtiä sisältävä RNA-sekvenssi voi alentaa SARS CoV:n epätyypillisen pseudoknotin ja kahden muun pseudoknot-stimulaattorin edistämää À1-kehyksensiirtoa. Lisäksi frameshiftin tehokkuus voidaan vähentää puoleen vaimentamissignaalin läsnä ollessa in vivo. Näin ollen tämä in cis RNA-vaimennin on uusi negatiivinen determinantti, jolla on yleistä merkitystä À1-frameshift-tehokkuuden säätelyssä, ja se on siten potentiaalinen viruksen vastainen kohde.

**Tulos**

Epätyypillinen RNA:n pseudoknot-stimulaattori ja SARS-koronaviruksen À1-ribosomaalisen frameshiftingin ylävirran vaimennussignaali.

**Esimerkki 1.5614**

A B S T R A C T Nykyinen tietämyksemme idiopaattisesta keuhkokuumeoireyhtymästä (IPS) on peräisin ennen kuin IPS:n diagnoosin spesifisyys on parantunut ja hematopoieettisten solujen siirto (HCT) ja tehohoitokäytännöt ovat kehittyneet. Tässä tutkimuksessa kuvaamme ja päivitämme IPS:n esiintyvyyttä, riskitekijöitä ja tuloksia. Teimme retrospektiivisen kohorttitutkimuksen kaikista aikuisista, joille tehtiin allogeeninen HCT Fred Hutchinson Cancer Research Centerissä vuosina 2006-2013 (n = 1829). IPS määriteltiin käyttäen National Heart, Lung, and Blood Institute -konsensusmääritelmää: rintakehän kuvantamistutkimuksissa esiintyvät monilohkoiset ilmatilan opasiteetit, alempien hengitysteiden infektioiden puuttuminen ja hypoksemia. Kuvasimme IPS:n esiintyvyyden ja kuolleisuuden 120 ja 365 päivän kuluessa HCT:n jälkeen. Tutkimme hoidon intensiteettiä (ei-myeloablaatiohoito vs. myeloablaatiohoito, johon liittyy suuriannoksinen kokovartalosäteilytys [TBI] vs. myeloablaatiohoito, johon liittyy pieniannoksinen TBI) IPS-riskitekijänä Cox-mallia käyttävässä ajasta tapahtumaan -analyysissä, jossa kontrolloidaan elinsiirtoikää, HLA-yhteensopivuutta, kantasolujen lähdettä ja elinsiirtoa edeltävää keuhkojen toiminta-arviota (yhdistetty mittari, joka mittaa heikentymistä pakotetussa uloshengitysvolyymeissä ensimmäisellä sekunnilla (Forced Expiratory Volume in the first second, FEV 1 ) ja diffuusiokapasiteetissa hiilimonoksidia varten (Diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO). HCT:n saaneista 1829:stä 67 täytti IPS-kriteerit 120 päivän kuluessa (3,7 %). IPS:n kehittäneillä henkilöillä oli muita roturyhmiä suurempi todennäköisyys olla mustaihoisia/ei-hispanialaisia ja heillä oli vakava keuhkojen vajaatoiminta, mutta muuten he olivat samanlaisia kuin osallistujat, joilla ei ollut IPS:ää. Mukautetuissa malleissa myeloablaatiokäsittely, johon liittyi suuriannoksinen TBI, oli yhteydessä suurentuneeseen IPS:n riskiin (riskisuhde 2,5; 95 prosentin luottamusväli 1,2-5,2). Kolmekymmentäyksi potilasta (46,3 %), joilla oli IPS, kuoli 120 ensimmäisen päivän kuluessa HCT:stä, ja 47 potilasta (70,1 %) kuoli 365 päivän kuluessa HCT:stä. Sen sijaan niistä 1762 potilaasta, jotka eivät saaneet IPS:ää ensimmäisten 120 päivän aikana, 204 (11,6 %) kuoli 120 päivän kuluessa HCT:stä ja 510 (29,9 %) 365 päivän kuluessa HCT:stä. Tuloksemme viittaavat siihen, että vaikka IPS:n esiintyvyys saattaa olla vähenemässä, se liittyy edelleen elinsiirron jälkeiseen kuolleisuuteen. Tulevissa tutkimuksissa olisi keskityttävä IPS:n varhaiseen havaitsemiseen ja patologisten välittäjien tunnistamiseen, jotta voidaan helpottaa oikea-aikaista ja kohdennettua hoitoa niille, jotka ovat alttiimpia keuhkovaurioille HCT:n jälkeen.

**Tulos**

Infektiosairauksien esiintyvyys, riskitekijät ja idiopaattisen keuhkokuumeen oireyhtymän tulokset allogeenisen hematopoieettisen solusiirron jälkeen.

**Esimerkki 1.5615**

Taustaa: Ne liittyvät useisiin rappeutumissairauksiin. Todennäköisyys, että amyloidoosia todella syntyy fysiologisissa olosuhteissa, riippuu kuitenkin suuresti proteiinin aminohappokoostumuksesta. Tutkimme, miten immunoglobuliinisekvenssien amyloidogeenisuutta voidaan ennustaa käyttämällä naiivia Bayes-luokittimia ja painotettua päätöspuuta. Bayesin luokittimen keskimääräinen tarkkuus, joka perustuu 143 amyloidogeenisestä sekvenssistä tuotetun Bayesin luokittimen ristiinvalidointiin, on 60,84 %. Tämä vastaa keskimääräistä tarkkuutta, joka on 61,15 %, 103 AM- ja 28 ei-amyloidogeenisestä sekvenssistä koostuvassa testijoukossa. LOO-ristiinvalidoinnin tarkkuus kasvaa 81,08 prosenttiin, kun koulutusjoukkoa täydennetään odottavalla testijoukolla. Vertailun vuoksi voidaan todeta, että keskimääräinen luokittelutarkkuus, joka saadaan päätöspuun avulla, on 78,64 %. Ei-amyloidogeeniset sekvenssit ennustetaan Bayes-luokittimella keskimääräisellä LOO-ristiinvalidointitarkkuudella, joka on 74,05-77,24 %, riippuen koulutusjoukon koosta. Pidättäytyvän testijoukon tarkkuus oli 89 %. Päätöksentekopuulla ei-amyloidogeenisen ennusteen tarkkuus on 75,00 %. Päätelmät: Tämä eksploratiivinen tutkimus osoittaa, että molemmat luokittelumenetelmät voivat olla lupaavia suoraviivaisia ennusteita sekvenssin amyloidogeenisuudesta. Saatavilla olevien, tämän tutkimuksen edellytykset täyttävien sekvenssien määrä on kuitenkin rajallinen, ja näin ollen ne ovat pienempiä kuin ihanteellinen harjoitusjoukko. Harjoittelujoukon koon kasvattaminen lisää selvästi tarkkuutta, ja harjoittelujoukon laajentaminen siten, että se sisältää useampien johdannaisten lisäksi myös enemmän kohdistuksia, tekisi menetelmästä vankemman. Luokittelijoiden tarkkuus voi myös parantua, kun otetaan huomioon lisätekijöitä, kuten rakenteelliset ja fysikaalis-kemialliset tiedot. Tämäntyyppisen luokittimen kehittämisellä on merkittäviä sovelluksia kehitettyjen vasta-aineiden arvioinnissa, ja sitä voidaan mukauttaa kehitettyjen proteiinien arviointiin yleensä.

**Tulos**

Yksinkertaisten tekoälymenetelmien käyttö vasta-aineiden amyloidogeneesin ennustamisessa

**Esimerkki 1.5616**

Korea on ottanut Epidemic Intelligence Service (EIS) -virkamiehiä kenttäepidemiologian koulutusohjelmaan (FETP) vuodesta 1999 lähtien uusien ja uudelleen ilmenevien tartuntatautien järjestelmällistä valvontaa varten. Koreassa lääketieteellisistä kouluista valmistuneet valitaan kansanterveyslääkäreiksi (PHD) pakollisen asepalveluksen ajaksi. Palveluksen kesto on kolme vuotta, ja PHD:t koostuvat yleislääkäreistä ja erikoislääkäreistä. Osa PHD:stä valitaan EIS-virkailijoiksi, jotka saavat kolmen viikon FETP-peruskoulutuksen ja työskentelevät keskus- ja maakuntien kansanterveysviranomaisille suorittaakseen epidemiologisia tutkimuksia. EIS-virkamiehiä oli vuonna 2012 yhteensä 31. Korean tautien valvonta- ja ehkäisykeskuksissa (KCDC) on 12 asiantuntijaa, kun taas asiantuntijoilla ja kussakin maakunnassa on yksi tai kaksi EIS-virkamiestä, jotka hallinnoivat paikallisia epidemiologisia tutkimuksia 253 kansanterveyskeskuksessa. Korealaiset EIS-virkamiehet ovat onnistuneet reagoimaan tartuntatauteihin ja ehkäisemään niitä, mutta heillä on ainutlaatuinen rajoitus: terveystieteiden tohtoreiden määrä Koreassa on vähenemässä, ja terveystieteiden tohtoreiden ei sallita oleskella Korean ulkopuolella, mikä vaikeuttaa selviytymistä ulkomailla esiintyvistä tartuntataudeista. Lisäksi he eroavat kolmen vuoden palveluksen jälkeen, eikä heidän kokemuksensa kerry. KCDC on palkannut kokopäiväisiä EIS-virkamiehiä vuodesta 2012 lähtien tämän rajoituksen poistamiseksi.

**Tulos**

Epidemiologian tiedustelupalvelun virkamiehet ja kenttäepidemiologian koulutusohjelma Koreassa

**Esimerkki 1.5617**

Sian deltacoronavirus (PDCoV) on sian kehittyvä koronavirus, joka aiheuttaa ripulia ja suolistovaurioita imettäville porsaille. Aiemmat työt osoittivat, että PDCoV-infektio estää tyypin I interferonin (IFN) tuotantoa. PDCoV:n koodaamien IFN-antagonistien tunnistaminen ja karakterisointi laajentaa ymmärrystä sen patogeneesistä. Ei-rakenteellinen proteiini 15 (nsp15) koodaa endoribonukleaasia, joka on erittäin konservoitunut selkärankaisten nidovirusten (koronavirukset ja arterivirukset) keskuudessa ja jolla on kriittinen rooli viruksen replikaatiossa ja transkription kannalta. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että PDCoV nsp15 estää merkittävästi Sendai-viruksen (SEV) aiheuttamaa IFN-β-tuotantoa. PDCoV nsp15 häiritsee NF-κB:n p65-alayksikön fosforylaatiota ja ydintranslokaatiota, mutta ei vastusta transkriptiotekijä IRF3:n aktivoitumista. Mielenkiintoista on, että paikkaan kohdistuvalla mutageneesillä havaittiin, että PDCoV nsp15:n mutantit (H129A, H234A, K269A), joista puuttuu endoribonukleaasiaktiivisuus, tukahduttavat myös SEV:n indusoiman IFN-β-tuotannon ja NF-κB:n aktivaation, mikä viittaa siihen, että endoribonukleaasiaktiivisuutta ei tarvita sen kyvylle antagonisoida IFN-β-tuotantoa. Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittavat, että PDCoV nsp15 on IFN-antagonisti ja se estää interferoni-β-tuotantoa endoribonukleaasiaktiivisuudesta riippumattomalla mekanismilla.

**Tulos**

Sian deltacoronavirus nsp15 vastustaa interferoni-β-tuotantoa endoribonukleaasiaktiivisuudestaan riippumatta.

**Esimerkki 1.5618**

Vastasyntyneen porsaan tuottama endogeeninen interferoni (IFN) vasteena enterokoronaviruksen TGEV (tarttuva gastroenteriittivirus) aiheuttamaan infektioon tunnistettiin leukosyyttiseksi IFN:ksi (IFN-Qt). Tartunnan saaneiden porsaiden seerumissa ja virtsassa todettu viruslääkkeen antiviraalinen aktiivisuus osoitti todellakin samoja biologisia ja antigeenisiä pääominaisuuksia kuin influenssatartunnan saaneiden sikojen leukosyyttien indusoima IFN. Näin ollen päätellään, että suurin osa, ellei jopa kaikki, kiertävästä IFN-aktiivisuudesta on peräisin imusoluista. Lisäksi osoitettiin, että sian ja ihmisen IFN-ct:n välillä on suuri antigeeninen homologia: HuIFN-~:n vasta-aineet pystyivät tehokkaasti neutraloimaan PorIFN-~:n, ja niitä käytettiin sen puhdistamiseen immunoaffiniteetin avulla.

**Tulos**

Pariisi 1986 1986, 137 E, 171-180 BIOLOGISET JA ANTIGEENISET SIDOSRYHMÄT VIRUKSEN AIHEUTTAMIEN PORKINEIDEN JA IHMISEN INTERFEROONIEN VÄLILLÄ.

**Esimerkki 1.5619**

Silkkiäistoukkien baculovirus-ekspressiojärjestelmää käytetään laajalti rekombinanttiproteiinien tuottamiseen. Vieraita geenejä sisältävien rekombinantti-virusten rakentamiseksi on raportoitu useita strategioita. Tässä kehitimme uudenlaisen virheellisen pelastavan BmNPV Bacmid (reBmBac) -ekspressiojärjestelmän. Viruksen genomiin lisättiin CopyControl-replikaatioalkuperä, jotta sen geneettinen manipulointi Escherichia coli -bakteerissa olisi helpompaa ja jotta voitaisiin valmistaa suuria määriä korkealaatuista reBmBac-dna:ta sekä korkealaatuisia rekombinanttibaculoviruksia. ORF1629-, katepsiini- ja kitinaasigeenit deletoitiin osittain tai tehtiin viallisiksi rekombinanttibaculovirusten tuottamisen tehokkuuden ja vieraiden geenien ilmentymisen parantamiseksi. Järjestelmä validoitiin ilmentämällä onnistuneesti luciferaasi-reportterigeeniä ja sian interferoni γ:tä. Tätä järjestelmää voidaan käyttää rekombinanttibaculovirusten ja kohdeproteiinien erien tuottamiseen nopeasti ja tehokkaasti silkkiäistoukissa.

**Tulos**

Erittäin tehokas ja yksinkertainen rakennusstrategia rekombinanttibakulovirus Bombyx mori -nukleopolyhedroviruksen tuottamiseksi.

**Esimerkki 1.5620**

Taustaa: Maaliskuun ensimmäisellä viikolla vuoden 2019 koronavirustapausten määrä nousi yli 100 maahan, joissa oli yli 100 000 tapausta. Terveydenhuoltoviranomaiset ovat jo aloittaneet tiedotus- ja valmiustoimet rajojen ulkopuolella. Terveydenhuoltohenkilöstön heikko tietämys taudista voi johtaa hoidon viivästymiseen ja tartunnan nopeaan leviämiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää terveydenhuollon työntekijöiden tietämystä ja käsityksiä COVID-19:stä. Terveydenhuoltohenkilöstön keskuudessa toteutettiin poikkileikkaustutkimus COVID-19:stä maaliskuun 2020 ensimmäisellä viikolla. Tutkimuksessa kehitettiin 23-kohtainen kyselylomake, joka jaettiin satunnaisesti HCW:ille sosiaalisen median välityksellä; sen täyttäminen vaati 5 minuuttia. Muuttujien välisen assosiaation tason tutkimiseen käytettiin chisquare-testiä merkitsevyystasolla p<0,05. 529 osallistujasta yhteensä 453 HCW:tä täytti kyselyn (vastausprosentti: 85,6 %); 51,6 % oli miehiä, 32,1 % oli 25-34-vuotiaita, ja useimmat olivat lääkäreitä (30,2 %) ja lääketieteen opiskelijoita (29,6 %). COVID-19:n osalta suurin osa osallistujista käytti sosiaalista mediaa tiedon hankkimiseen (61 %), ja merkittävällä osalla HCW:stä oli huonot tiedot sen leviämisestä (61 %) ja oireiden alkamisesta (63,6 %), ja heillä oli myönteinen käsitys COVID-19:n ehkäisystä ja valvonnasta. Iän ja ammatin kaltaiset tekijät olivat yhteydessä riittämättömiin tietoihin ja huonoon käsitykseen COVID-19:stä. Koska COVID-19:n maailmanlaajuinen uhka on edelleen olemassa, on ratkaisevan tärkeää parantaa terveydenhuoltohenkilöstön tietoja ja käsityksiä. Koulutustoimia tarvitaan kiireellisesti, jotta voidaan tavoittaa terveydenhuollon ammattihenkilöstö rajojen ulkopuolella, ja lisätutkimukset ovat perusteltuja.

**Tulos**

Uuden koronaviruksen (COVID-19) tiedot ja käsitykset: A Survey of Healthcare Workers

**Esimerkki 1.5621**

Tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) kuuluu Coronaviridae-heimoon. TGEV-infektio on noussut merkittäväksi vakavan gastroenteriitin aiheuttajaksi, ja se johtaa monien soluprosessien muutoksiin. Samalla TGEV:n patogeeninen mekanismi on edelleen epäselvä. mikroRNA:t (miRNA:t) ovat uusi pienten ei-koodaavien RNA:iden luokka, joka osallistuu lukuisten biologisten prosessien, kuten virusinfektion ja solujen apoptoosin, säätelyyn. Kertyvät tiedot osoittavat, että miRNA:t osallistuvat koronavirusinfektioprosessiin, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) replikaatioon. MiRNA:iden ja TGEV-infektion välistä yhteyttä ei kuitenkaan tunneta. Tässä tutkimuksessa suoritimme mikroRNA-mikrosirumäärityksen ja ennustimme muuttuneiden miRNA:iden kohteet. Tulokset osoittivat, että TGEV-infektio aiheutti miRNA-profiilin muutoksen. Sitten valitsimme miR-4331:n lisäanalyysiä varten ja tunnistimme myöhemmin solunjakautumissykliin liittyvän proteiinin 7 (CDCA7) miR-4331:n kohteeksi. Lisäksi miR-4331 osoitti kykenevänsä estämään TGEV-geenin 7 (ei-rakenteinen geeni) transkriptiota suoraan CDCA7:ään kohdistamalla. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että TGEV-infektion aiheuttama eri tavoin ilmentynyt miR-4331 voi tukahduttaa TGEV-geenin 7 transkriptiota kohdentamalla solun CDCA7:ää. Keskeinen havaintomme on, että TGEV manipuloi valikoivasti joidenkin solujen miRNA:iden ilmentymistä säätelemään subgenomista transkriptiotaan.

**Tulos**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) infektio muuttaa sellaisten solujen mikroRNA-lajien ilmentymistä, jotka vaikuttavat TGEV-geenin 7 transkriptioon.

**Esimerkki 1.5622**

Tavoite: Tässä tutkimuksessa arvioitiin kuuden viikon kroonisten sairauksien itsehallintaohjelmaa (CDSMP) Hongkongissa. Menetelmät: Tutkimukseen osallistui yhteensä 148 kroonista sairautta sairastavaa henkilöä. Koehenkilöt sovitettiin yhteen sairauden keston ja sukupuolen perusteella, minkä jälkeen heidät jaettiin satunnaisesti koe- ja vertailuryhmiin. Koeryhmä osallistui CDSMP-ohjelmaan, kun taas vertailuryhmä osallistui Tai-Chi-intressitunnille massatoimintamuodossa. Koehenkilöt täyttivät arviointikyselylomakkeet ennen ohjelman aloittamista ja 1 viikko ohjelman jälkeen. Tulokset: Kovarianssianalyysi osoitti, että CDSMP:n osallistujat osoittivat merkittävästi korkeampaa itsetehokkuutta sairautensa hallinnassa, käyttivät enemmän kognitiivisia menetelmiä kivun ja oireiden hallintaan ja tunsivat itsensä energisemmiksi kuin vertailuryhmän koehenkilöt. CDSMP-osallistujat osoittivat myös muutoksia selviytymisstrategioidensa profiilissa, sillä heillä oli taipumus omaksua kognitiivisia menetelmiä, kuten huomion suuntaaminen muualle, kivun uudelleen tulkitseminen, tuntemusten huomiotta jättäminen ja myönteisten itsetulkintojen tekeminen. Päätelmät: Lyhyen aikavälin arvioinnin tulokset osoittivat, että CDSMP lisäsi ensisijaisesti osallistujien itsetehokkuutta, liikuntakäyttäytymistä ja kognitiivisten selviytymisstrategioiden soveltamista. Käytännön vaikutukset: CDSMP:n vaikutus kiinalaisessa väestössä on samanlainen kuin länsimaisissa kulttuureissa tehdyissä tutkimuksissa, ja CDSMP:tä voitaisiin soveltaa tehokkaasti kiinalaisessa väestössä. #

**Tulos**

Kroonisten sairauksien itsehoito-ohjelman arviointi kiinalaisessa väestössä

**Esimerkki 1.5623**

ADAMit (disintegriini- ja metalloproteinaasi) ovat kiehtova transmembraanisten ja erittyvien proteiinien perhe, jolla on tärkeä rooli solujen fenotyypin säätelyssä niiden vaikutusten kautta solujen adheesioon, migraatioon, proteolyysiin ja signalointiin. Vaikka kaikki ADAM:t sisältävät metalloproteinaasidomeeneja, ihmisillä vain 13 perheen 21 geenistä koodaa toimivia proteaaseja, mikä osoittaa, että ainakin kahdeksan muun jäsenen kohdalla proteiini-proteiini-interaktiot ovat kriittisiä tekijöitä niiden biologisissa toiminnoissa. Toimivat ADAM-metalloproteinaasit osallistuvat erilaisten kasvutekijöiden, sytokiinien, reseptorien ja adheesiomolekyylien "ektodomeenin irrottamiseen". Arkkityyppistä toimintaa osoittaa ADAM-17 (tuumorinekroositekijä-a-konvertaasi, TACE), joka on pro-TNF-a:n aktivointiin osallistuva pääproteaasi, mutta jonka irtoamistoiminnot kattavat laajan kirjon solupintamolekyylejä. ADAM-17:ää tarvitaan erityisesti epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) ligandien aktiivisten muotojen tuottamiseen, ja sen toiminta on välttämätöntä epiteelikudosten kehitykselle. Useilla muilla ADAMeilla on tärkeitä irtoamistoimintoja tietyissä kudosympäristöissä. Toinen tärkeä perheenjäsen, ADAM-10, on keskeinen toimija Notch- ja Eph/epriinireittien kautta tapahtuvassa signaloinnissa. Yhä useampien substraattien, joista tärkein on Notch, ADAM-sheddaasien suorittama pilkkominen on välttämätöntä niiden myöhemmälle "säännellylle intramembraaniproteolyysille" (RIP), joka tuottaa pilkottuja solunsisäisiä domeeneja, jotka siirtyvät ytimeen ja säätelevät geenien transkriptiota. Useilla ADAM:illa on rooleja spermatogeneesissä ja siittiöiden toiminnassa, mahdollisesti vaikuttamalla siittiöiden kypsymiseen ja niiden adheesioon ja migraatioon kohdussa. Muut ei-katalyyttiset ADAMit toimivat keskushermostossa vaikuttamalla ohjausmekanismeihin. ADAM-perhe on siis perustavanlaatuinen monissa kehityksen ja homeostaasin hallintaprosesseissa, ja ei ole yllättävää, että ne liittyvät myös patologisiin tiloihin, kun niiden toiminta on häiriintynyt, kuten syöpään, sydän- ja verisuonitauteihin, astmaan ja Alzheimerin tautiin. Tässä katsauksessa luodaan yleiskatsaus ihmisen ADAM:eja koskevaan nykyiseen tietämykseen ja käsitellään niiden rakennetta, toimintaa, säätelyä ja sairauksiin osallistumista.

**Tulos**

ADAM-metalloproteinaasit

**Esimerkki 1.5624**

Anturien sijoittaminen Markovin matriisi Set cover problem Sisäilman laatu Tartuntatautien leviäminen Kemiallinen ja biologinen sodankäynti a b s t r a c t Ilmanlaatu on ollut tärkeä kansanterveydellinen kysymys jo useiden vuosien ajan. Epäpuhtauksien tason ja jakaumien tunnistaminen auttaa rakennusjärjestelmien valvonnassa ja lieventää pitkän aikavälin terveysriskejä. Tartuntatautien nopea havaitseminen suurilla julkisilla alueilla, kuten lentokentillä ja rautatieasemilla, voi auttaa rajoittamaan altistumista ja vähentämään taudin leviämistä. Antureiden täydellinen kattavuus kemiallisten tai biologisten taisteluaineiden vapautumisskenaarioiden varalta voi tarjota mahdollisuuden kehittää eristämis- ja evakuointisuunnitelmia, jotka lieventävät hyökkäyksen vaikutuksia. Kaikki nämä skenaariot edellyttävät antureiden strategista sijoittamista, jotta ne voidaan havaita nopeasti ja reagoida nopeasti. Tässä asiakirjassa esitellään dynaamisiin järjestelmiin perustuva datapohjainen anturien sijoittelualgoritmi. Lähestymistavassa hyödynnetään äärellisen ulottuvuuden Perron-Frobenius (PF) -konseptia. PF-operaattoria (tai Markovin matriisia) käytetään rakentamaan havaittavuuden grammaani, joka sisältää luonnollisesti anturitarkkuuden, sijaintirajoitukset ja havaintorajoitukset. Algoritmi määrittää vasteajat, anturien peittokartat ja tarvittavien anturien määrän. Menettelyn hyödyllisyyttä havainnollistetaan neljän esimerkin avulla: kirjallisuusesimerkki lentokoneen matkustamon sisällä olevasta virtauskentästä ja kolme ilmavirtauskenttää eri geometrioissa. Rajoitusten vaikutusta vasteaikoihin eri anturien sijoitusskenaarioissa tutkitaan. Useiden antureiden vasteajan ja kattavuuden tunteminen auttaa mekaanisten järjestelmien ja vastemekanismien suunnittelussa. Menetelmä tarjoaa yksinkertaisen prosessin antureiden sijoittamiseksi rakennukseen, antureiden kattavuuskarttojen ja äärimmäisten tapahtumien aikana tarvittavien vasteaikojen analysoimiseksi sekä sisäilman laadun arvioimiseksi. Tässä asiakirjassa luotu teoria mahdollistaa myös tulevan työn aiheissa, jotka liittyvät antureiden klassisten estimointiongelmien rakentamiseen, reaaliaikaiseen epäpuhtauksien kulkeutumiseen sekä aineiden leviämisen, epäpuhtauksien eristämisen/poistamisen ja evakuointistrategioiden kehittämiseen.

**Tulos**

Menetelmä antureiden optimaalista sijoittelua varten suljetuissa ympäristöissä: dynaamisten järjestelmien lähestymistapa

**Esimerkki 1.5625**

Rubella-viruksen (RUB) replikonit ovat RUB-infektiivisen cDNA-kloonin johdannaisia, joissa on jäljellä replikaasiproteiineja koodaava ei-rakenteellinen avoin lukukehys (NS-ORF) mutta ei virionin proteiineja koodaavaa rakenteellista proteiinia koodaavaa ORF:ää (SP-ORF). RUB:n vialliset häiritsevät (DI) RNA:t sisältävät deletioita SP-ORF:n sisällä ja muistuttavat siten replikoneja. DI-RNA:t säilyttävät usein kapsidiproteiinigeenin (C) 5′-pään, jonka on osoitettu muokkaavan virusspesifistä RNA-synteesiä. Kun replikoneja, joissa oli C-geeni tai ei ollut C-geeniä, kuitenkin passagoitiin sarjassa wt-RUB:n läsnä ollessa virionin proteiinien lähteenä, havaittiin, että kumpikaan replikoni ei säilynyt ja että syntyi DI-RNA:ta. Suurin osa DI-RNA-lajeista sisälsi SP-ORF:n in-frame-deletioita, jotka johtivat C-geenin 5′-pään ja E1-glykoproteiinigeenin 3′-pään fuusioon. DI-infektiiviset cDNA-kloonit rakennettiin, ja näiden DI-infektiivisten cDNA-kloonien transkriptioita ylläpidettiin sarjapassituksessa wt-RUB:n kanssa. DI-RNA:iden koodaama C-E1-fuusioproteiini syntetisoitiin, ja sitä tarvittiin DI-RNA:n ylläpitämiseen sarjapassituksen aikana. Tämä on ensimmäinen raportti toimivasta uudesta geenituotteesta, joka on seurausta DI RNA:n tuottamisen aikana tapahtuvasta deletoitumisesta. Toistaiseksi C-E1-fuusioproteiinin rooli DI-RNA:n ylläpitämisessä sarjapassituksen aikana on jäänyt hämärän peittoon, sillä havaittiin, että fuusioproteiini pikemminkin vähensi kuin lisäsi DI-RNA:n synteesiä, eikä sitä sisällytetty viruspartikkeleihin.

**Tulos**

C-E1-fuusioproteiini, jota syntetisoivat rubella-viruksen DI-RNA:t säilyvät sarjapassageissa.

**Esimerkki 1.5626**

Taustaa: Kuumeinen hengityselinsairaus aiheuttaa huomattavan taakan puoliksi suljetuissa ympäristöissä. Riskitekijöihin puuttuminen voi vähentää tartuntoja ja infektioita. Yhdessä ympäristössä esiintyviä riskitekijöitä ei kuitenkaan välttämättä voida yleistää kaikissa ympäristöissä ilmaston, asuinympäristön, väestön geneettisen ja kulttuuritaustan erojen vuoksi. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa FRI- ja mono-virusinfektioiden riskitekijät trooppisessa sotilasympäristössä. Menetelmät: Vuosina 2009-2012 rekrytoitiin tapauksiksi ja kontrolleiksi sotilashenkilöstöä, jolla oli kuume ≥ 37,5 °C, yskää ja/tai kurkkukipua, ja henkilöstöä, jolla ei ollut kuumetta tai hengitystieoireita. Koehenkilöt toimittivat nenähuuhtelunäytteet ja vastasivat standardoituun kyselylomakkeeseen. Virusten etiologian määrittämiseksi käytettiin resplex-määrityksiä. Muuttujien kuvailevat, yksi- ja monimuuttuja-analyysit tehtiin käyttäen asianmukaisia kuvailevia testejä ja logistista regressiomallinnusta R-ohjelmalla. Tulokset: Yhteensä 7 743 FRI-tapausta ja 1 247 muuta kuin FRI-tutkimuksen kontrollia rekrytoitiin. Iän nousu [mukautettu kertoimen suhde (AOR) = 1,03; 95 %:n luottamusväli (CI) = 1,01-1,05], rekrytointileiri (AOR = 4,67; 95 %:n CI = 3,99-5,46) ja tupakoitsija (AOR = 1,31; 95 %:n CI = 1,13-1,52) olivat FRI:n riippumattomia riskitekijöitä. Malaijilainen etninen alkuperä oli positiivisesti yhteydessä influenssa A(H1N1)pdm09 (AOR = 1,50; 95 % CI = 1,04-2,15) ja coxsackie/echovirus (AOR = 1,67; 95 % CI = 1,19-2,36) -monoinfektioon. Merkittäviä kontaktiriskitekijöitä olivat ulkona oleskeleva henkilökunta, jolla oli sairaita kotitalouden jäseniä (AOR = 4,96; 95 % CI = 3,39-7,24), ja sisällä oleskeleva henkilökunta, jolla oli sairaita kerrostovereita ja kotitalouden jäseniä (AOR = 3,55; 95 % CI = 2,57-4,91). Leirillä oleskelu, jossa ei ollut sairaita henkilöitä punkassa ja kotona, oli FRI:ltä suojaava tekijä (AOR = 0,80; 95 % CI = 0,64-0,99). Nämä kontaktiriskitekijät havaittiin samalla tavalla viiden yleisimmän havaitun viruksen eli adenoviruksen, rinovirusten, influenssa A:n ja B:n sekä coxsackie/echoviruksen osalta. Päätelmät: Lisääntyvä ikä, tupakointi, alokasleiri, oleskeluleirillä oleva henkilöstö, jolla on sairaita kotitalouden jäseniä, ja oleskeluleirillä oleva henkilöstö, jolla on sairaita punkkakavereita, olivat itsenäisiä FRI:n riskitekijöitä puoliksi suljetussa sotilasympäristössä. Sairastuneen henkilöstön varhainen tunnistaminen ja eristäminen punkastaan voi olla tehokas keino ehkäistä ja vähentää taudin leviämistä ja tautitaakkaa.

**Tulos**

Kuumeisen hengitystiesairauden ja mono-virusinfektioiden riskitekijät puolisuljetussa sotilasympäristössä: tapaus-verrokkitutkimus.

**Esimerkki 1.5627**

Eristämistoimenpiteiden tarkoituksena on minimoida taudinaiheuttajien leviäminen ja vähentää sairaalainfektioita. Viime aikoina eristämistoimenpiteiden tehokkuus on kyseenalaistettu, koska riskit ovat lisääntyneet. Nämä oletetut haitat jaetaan mitattavissa oleviin rahallisiin kustannuksiin (eli kirjaimellisesti järjestelmälle aiheutuviin kustannuksiin) ja kliinisesti merkittäviin mutta vaikeammin mitattavissa oleviin kustannuksiin (eli potilaalle aiheutuviin "kustannuksiin"). Kirjoittajat tarkastelevat myös lyhyesti eristämisen lopettamista ja eristämisen vaihtoehtoja. Tässä katsauksessa ei vastusteta asianmukaista eristämistä tai varotoimia, vaan kirjoittajat ainoastaan kehottavat ottamaan huomioon sekä riskit että hyödyt ja levittämään ajantasaista tietoa. Heidän potilaskeskeisenä tavoitteenaan on vähentää riskejä niiden osalta, jotka todella tarvitsevat eristämistä, ja lopettaa eristäminen heti, kun se on turvallista ja asianmukaista. "Eristäminen on ihmiselle kurjuuden summa." Thomas Carlyle (1800-luvun skotlantilainen filosofi) Hindawi Publishing Corporation

**Tulos**

Potilaan eristämistä koskevat varotoimet: Ovatko ne sen arvoisia?

**Esimerkki 1.5628**

Akuutit hengitystieinfektiot aiheuttavat maailmanlaajuisesti huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Hengitystieinfektioiden dokumentointi voi auttaa asianmukaisessa kliinisessä hoidossa, ja sillä on merkittävä vaikutus potilaan taudin etenemiseen, käytettyyn mikrobilääkehoitoon ja infektion sekundaarisen leviämisen riskiin. Tässä tutkimuksessa verrattiin neljän kaupallisen multiplex-pakkauksen suorituskykyä, joita käytetään ranskalaisissa yliopistosairaaloiden diagnostisissa mikrobiologian laboratorioissa ARI-patogeenien osoittamiseen (xTAG Respiratory Viral Panel Fast, RespiFinder SMART 22, CLART PneumoVir ja Fast Track Diagnostics Respiratory Pathogen 33). Käytimme standardoitua nukleiinihappojen uuttamisprotokollaa ja kattavaa vertailevaa lähestymistapaa, jossa yhdistettiin viittaus vakiintuneisiin reaaliaikaisen PCR:n osoittamistekniikoihin ja yhtenevien positiivisten tulosten analysointi. Testasimme 166 kliinistä hengitystietutkimusnäytettä ja havaitsimme, että ainakin kolme tekniikkaa (xTAG, RespiFinder ja FTD33) korreloi hyvin keskenään. Näiden tekniikoiden osalta korkeimmat Youdenin indeksin (YI), positiivisen ennustearvon (PPV) ja spesifisyyden (Sp) arvot havaittiin ydintesteissä (esim. influenssa A [YI:0,86-1

**Tulos**

Neljän kaupallisen multipleksimolekyylitestin arviointi akuuttien hengitystieinfektioiden diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.5629**

Taustaa: A(H1N1)-influenssapandemiaa sairastavista potilaista on vain vähän tietoja, joiden perusteella voidaan ennustaa, mitkä potilaat todennäköisesti sairastuvat monimutkaisesti. Tutkimme takautuvasti, voiko seerumin C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus ennustaa sairauden vaikeusastetta. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki peräkkäiset aikuispotilaat, jotka saapuivat päivystyspoliklinikalle touko-joulukuun 2009 välisenä aikana flunssan kaltaisen sairauden vuoksi, joilla oli vahvistettu diagnoosi pandemian influenssa A (H1N1) -infektiosta ja joiden seerumin CRP-taso mitattiin 24 tunnin kuluessa saapumisesta. Potilaat, joilla oli todettu muu samanaikainen akuutti sairaus (esim. bakteremia), jätettiin pois. Käytimme ROC-käyräanalyysiä, Kaplan-Meierin käyriä ja Coxin suhteellista vaaramallia arvioidaksemme CRP:n ennustuskykyä ennustetekijänä. Tulokset: Tutkimukseen osallistuneista 191 potilaasta 17 (9 %) otettiin teho-osastolle, joista kahdeksan (4 %) tarvitsi mekaanista hengityskonehoitoa ja kolme (2 %) kuoli. Seerumin CRP-pitoisuuden mediaani oli merkittävästi korkeampi potilailla, jotka tarvitsivat myöhemmin tehohoitoa ja mekaanista hengityskonehoitoa, kuin potilailla, jotka eivät tarvinneet tehohoitoa ja mekaanista hengityskonehoitoa (123 mg/l ja 112 mg/l vs. 40 mg/l, p < 0,001 ja 43 mg/l, p = 0,017). Coxin suhteellisella vaaramallilla tunnistettiin seerumin CRP-tasot ja keuhkojen auskultaatiolöydökset riippumattomiksi ennusteellisiksi tekijöiksi teho-osastolle joutumiselle. Seerumin CRP-tasot olivat ainoa riippumaton ennusteellinen tekijä mekaanisen ventilaation osalta. Kolmekymmentä päivää päivystykseen tulon jälkeen yksikään niistä potilaista, joiden seerumin CRP-taso oli < 28 mg/l (alempi tertiili), ei tarvinnut teho-osastolle pääsyä eikä mekaanista ventilaatiota. Samana ajankohtana 19 prosenttia potilaista, joiden seerumin CRP-taso oli ≥70 mg/l (ylempi tertiili), oli otettava teho-osastolle, ja 8 prosenttia samasta ylemmän tertiilin ryhmästä tarvitsi mekaanista ventilaatiota. Erot alemman ja ylemmän tertiilin ryhmien välillä olivat merkitseviä (Log-Rank p < .001 teho-osaston osalta ja p < .024 mekaanisen ventilaation osalta). Päätelmät: Tutkimusryhmässämme todettiin, että seerumin CRP-tasot, jotka saatiin varhaisessa päivystysvastaanottovaiheessa potilaista, joilla oli pandemian H1N1-influenssa A-infektio, toimivat hyödyllisenä mittarina taudin kulun ennustamisessa ja potilaan hoidon tukemisessa.

**Tulos**

Seerumin C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet pandemian H1N1-influenssavirusinfektiota sairastavien potilaiden lopputuloksen varhaisena ennustajana.

**Esimerkki 1.5630**

Virukset muuttavat isäntäsolun geeniekspressiota monilla biokemiallisilla tasoilla, kuten transkriptiossa, translaatiossa, mRNA:n pilkkomisessa ja mRNA:n hajoamisessa, luodakseen soluympäristön, joka on sopiva viruksen replikaatiolle. Tässä katsauksessa käsittelemme mekanismeja, joilla virukset manipuloivat isännän geeniekspressiota mRNA:n hajoamisen tasolla, jotta virus voi kiertää isännän antiviraaliset vasteet ja mahdollistaa viruksen selviytymisen ja lisääntymisen. Käsittelemme erilaisia solun RNA:n hajoamisreittejä, mukaan lukien deadenylaatiosta riippuvainen mRNA:n hajoamisreitti, ja erilaisia strategioita, joita virukset käyttävät näiden reittien manipuloimiseksi luodakseen virusystävällisen soluympäristön. Avainsanat Eukaryoottisoluissa geeniekspressiota säädellään tiukasti sekä transkriptiivisesti että posttranskriptiivisesti oikean proteiinituotannon ja solun normaalin toiminnan varmistamiseksi. Yksi tärkeä osa transkription jälkeistä säätelyä on mRNA:n liikevaihto, jossa solun mRNA:n hajoamiskoneisto koordinoi geenien ilmentymistä ohjaamalla mRNA:iden stabiilisuutta ja elinikää hyvin säänneltyjen mekanismien avulla. mRNA:n vakauden yleistä merkitystä geeniekspression määrittelyssä korostavat tutkimukset, joissa tutkitaan mRNA:n hajoamisen vaikutusta geeniekspressioon ja joissa arvioidaan, että 20-50 prosenttia mRNA:n hajoamisesta on mRNA:ta. Jälkipainosten tilaukset: reprints@futuremedicine.com

**Tulos**

Virusmanipulaatio isännän mRNA:n hajoamisessa HHS Public Access

**Esimerkki 1.5631**

Flos Trollii, Trollius chinensis Bunge -kasvin kukkia, on käytetty laajalti kiinalaisessa ja mongolialaisessa lääketieteessä sen lämmönpoisto- ja vieroitusvaikutuksen vuoksi. Tällä lääkkeellä on sekä lääkkeellisiä että syötäviä sovelluksia, ja se on johtanut erilaisiin farmakognosian, luonnontuotekemian ja farmakologian tutkimuksiin. Tämän seurauksena sen kemialliset ainesosat ja bioaktiivisuus on viime vuosina karakterisoitu hyvin. Muutamia kriittisiä kysymyksiä, kuten tärkeimpiä tehokkaita ainesosia, on kuitenkin vielä ratkaisematta. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tämän lääkkeen tutkimustuloksista ainesosien ja bioaktiivisuuden osalta, jotka perustuvat näissä laboratorioissa tehtyihin tutkimuksiin ja viimeaikaisissa julkaisuissa raportoituihin tuloksiin. Lisäksi keskustellaan keskeneräisistä kysymyksistä ja ehdotetaan rakentavia ehdotuksia jatkotutkimuksia varten.

**Tulos**

Chinese Journal of Natural Medicines Flos Trollii -tutkimus: Trollirolli: Ainesosat ja bioaktiivisuus

**Esimerkki 1.5632**

Solupohjaiset hoitomuodot, joissa käytetään alkion tai aikuisen kantasoluja, mukaan lukien indusoidut pluripotentit kantasolut, ovat osoittautuneet mahdollisiksi uusiksi lähestymistavoiksi useisiin tuhoisiin ja muutoin parantumattomiin keuhkosairauksiin, kuten keuhkoveritulppaan, keuhkofibroosiin, keuhkoverenpainetautiin ja akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään. Vaikka ensimmäiset tutkimukset viittasivat eksogeenisesti annosteltujen kantasolujen siirtymiseen keuhkoihin, tätä pidetään nykyään yleisesti ottaen harvinaisena tapahtumana, jonka fysiologinen merkitys on epävarma. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet annettujen solujen parakriiniset vaikutukset, mukaan lukien angiogeneesin stimulointi ja paikallisten tulehdus- ja immuunivasteiden muokkaaminen hiirten keuhkosairausmalleissa. Näiden tutkimusten sekä aikuisten kantasoluilla muissa sairauksissa tehtyjen tutkimusten turvallisuus- ja alustavien tehotietojen perusteella on aloitettu uraauurtavia kliinisiä tutkimuksia solupohjaisesta hoidosta keuhkoverenpainetaudin ja kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden hoidossa. Samanaikaisesti selvitetään edelleen keuhkojen endogeenisten esisolujen identiteettiä ja roolia kehityksessä ja vammojen korjautumisessa sekä niiden mahdollista roolia keuhkosyövän kantasoluina. Viime aikoina on sovellettu uusia bioteknisiä menetelmiä toimivan keuhkokudoksen kehittämiseksi ex vivo. Tässä katsauksessa kuvataan edistystä kullakin näistä osa-alueista ja viitataan erityisesti eläinmalleihin.

**Tulos**

Kantasolut ja soluterapia - lähestymistavat keuhkojen biologiaan ja tauteihin NIH Public Access

**Esimerkki 1.5633**

Hiiren hepatiittiviruskannalla A59 (MHV-A59) sitkeästi infektoituneiden gliasolujen pinnalla havaittiin H-2 luokan I antigeenejä, mutta ei luokan II antigeenejä, vielä 90 päivää tartunnan jälkeen. Tarttumattomat gliasolut olivat negatiivisia H-2 luokan I ja II pinta-antigeenien suhteen. Olemme aiemmin osoittaneet, että infektoituneista gliasoluviljelmistä peräisin oleva väliaine (supernatantit) sisältää tekijää, joka ei liity infektiiviseen virukseen ja joka kykenee indusoimaan H-2-luokan I antigeenejä infektoimattomiin gliasoluihin. Tämän tekijän synteesi näyttää olevan riippuvainen infektiivisen viruksen tuotannosta, koska H-2:ta indusoivaa aktiivisuutta ei voitu havaita 3 päivää sen jälkeen, kun neutraloivia vasta-aineita oli lisätty viljelmiin. Tämä viittaa siihen, että H-2:ta indusoiva aktiivisuus sisältää epävakaan komponentin, jonka synteesi on riippuvainen jatkuvasta virustuotannosta. Pysyvällä MHV-infektiolla ja H-2 luokan I antigeenin ilmentymisellä voi olla merkitystä MHV:n aiheuttamassa demyelinaatiossa. Hiiren hepatiittiviruksen kanta A59 (MHV-A59), neurotrooppinen koronavirus, aiheuttaa limbisen enkefaliitin, jota seuraa subakuutti ja krooninen demyelinaatio (Lavi ym., ).

**Tulos**

MHC-luokan I antigeenien induktio gliasoluissa riippuu hiiren pysyvästä hepatiittivirustartunnasta.

**Esimerkki 1.5634**

Nykyisessä Internet-maailmassa ihmiset ilmaisevat itseään, esittävät näkemyksiään ja tunteitaan tietyistä aiheista tai kokonaisuuksista käyttämällä erilaisia sosiaalisen median sovelluksia. Nämä käyttäjien viestit tarjoavat organisaatioille valtavan mahdollisuuden kasvattaa markkina-arvoaan analysoimalla viestejä ja käyttämällä tietoja päätöksenteossa. Näitä viestejä voidaan tutkia erilaisilla koneoppimis- ja leksikonipohjaisilla lähestymistavoilla, joiden avulla voidaan poimia niiden tunteet. Kun yhä useammat ihmiset siirtyvät internetiin, joka sekunti tuotetaan valtavasti dataa, ja haasteena on tämän suuren datan tallentaminen ja tehokas reaaliaikainen käsittely, jotta datasta voidaan päätellä tietoa. Tässä asiakirjassa esitellään erilaisia lähestymistapoja reaaliaikaisiin ja skaalautuviin tapoihin suorittaa tunneanalyysi Hadoopin avulla aikatehokkaasti. Hadoopia ja sen osatyökaluja, kuten MapReduce, Mahout ja Hive, tarkastellaan eri tutkijoiden artikkeleissa tätä artikkelia varten.

**Tulos**

Tutkimus sentimenttianalyysistä Hadoopin avulla

**Esimerkki 1.5635**

Kuten kaikkien virusten, ihmisen immuunikatovirusten (HIV) ja niiden kädellisten lentovirussukulaisten on päästävä soluihin lisääntyäkseen, ja kun niitä on tuotettu, uusien virionien on poistuttava, jotta ne voivat levitä uusiin kohteisiin. Nämä prosessit edellyttävät, että virus ylittää solun plasmakalvon kahdesti: kerran kuoriglykoproteiinin välittämän fuusion kautta, jolloin virusydin kulkeutuu sytosoliin, ja toiseksi ESCRT:n välityksellä tapahtuvan orastavien virionien hajoamisen kautta vapautumisen aikana. Tämä fyysinen este on näin ollen täydellinen paikka isännän antiviraalisille rajoituksille, jotka kohdistuvat yleensä kuoriviruksiin. Tässä katsauksessa tarkastelemme nykyistä käsitystä isännän synnynnäisestä antiviraalisesta puolustuksesta, joka estää näitä plasmakalvoon liittyvien kädellisten lentivirusten olennaisia replikaatiovaiheita, mekanismia, jolla nämä virukset ovat sopeutuneet kiertämään tällaisen puolustuksen, ja roolia, joka tällä viruksen ja isännän välisellä taistelukentällä on HIV:n/aidsin leviämisessä ja patogeneesissä. Avainsanat: ihmisen immuunikatovirus, tyypin i interferonit, viruksen vastainen rajoitus, plasmakalvo, tetheriini/ BST-2, seriini-inkorporaattori, interferonien aiheuttama transmembraani Foster ym.

**Tulos**

HIV:n replikaation estäminen: Solun sisäiset antiretroviraaliset rajoitukset plasmakalvolla

**Esimerkki 1.5636**

Adeno-assosioituneet virukset (AAV) -6, 8 ja 9 ovat lupaavia geeninsiirtovektoreita, joiden avulla voidaan testata uutta Duchennen lihasdystrofian geenihoitoa koiramallissa. Humoraalinen immuniteetti vaikuttaa suuresti AAV:n in vivo-transduktioon. AAV-6:n, -8:n ja -9:n neutraloivia vasta-aineita ei kuitenkaan ole tutkittu systeemisesti normaaleilla ja dystrofisilla koirilla. Saadaksemme tietoa AAV-6:n, 8:n ja 9:n vasta-aineiden seroprevalenssista mittasimme neutraloivien vasta-aineiden tittereitä in vitro-transduktion estomäärityksellä. Tutkimme 72 naiivia seeruminäytettä ja 26 seeruminäytettä, jotka oli saatu AAV-geenisiirron saaneilta koirilta. Tietomme osoittivat, että AAV-6:n neutraloiva vasta-aine oli yleisin vasta-aine koirilla iästä, sukupuolesta, tautitilanteesta (dystrofinen tai ei) ja aiemmasta parvovirusrokotushistoriasta riippumatta. Yllättäen vastasyntyneillä pennuilla havaittiin korkeaa AAV-6-vasta-ainepitoisuutta jo syntymähetkellä. Lisäksi systeemisen AAV-geeninsiirron jälkeen sairastuneilla mutta ei normaaleilla vastasyntyneillä koirilla saatiin aikaan voimakas vasta-ainevaste. Kaiken kaikkiaan tietomme ovat antaneet tärkeän lähtökohdan AAV-6-, 8- ja 9-viruksen neutraloivien vasta-aineiden seroprevalenssista normaaleilla ja Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla koirilla. Nämä tulokset auttavat ohjaamaan translaatiotutkimuksia AAV-geenihoidosta lihasdystrofian koiramalleissa.

**Tulos**

Humoraalinen immuniteetti AAV-6:lle, 8:lle ja 9:lle normaaleilla ja dystrofisilla koirilla.

**Esimerkki 1.5637**

Krooninen hepatiitti B -virusinfektio (HBV-infektio), johon sairastuu noin 240 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti, on merkittävä kansanterveysongelma, joka lisää maksakirroosin ja hepatosellulaarisen karsinooman riskiä. Koska nykyiset HBV-lääkkeet rajoittuvat interferonipohjaisiin hoitomuotoihin ja nukleos(t)ide-analogeihin, uusien HBV-lääkkeiden kehittäminen on kiireellistä. Viruksen sisäänpääsyprosessi on yleisesti ottaen houkutteleva kohde, joka on mukana viruslääkkeiden vastaisissa strategioissa. Käyttämällä ihmisistä ja Tupaia belangerista peräisin olevia primaarisoluja sekä HepaRG-soluja on saatu selville viruksen sisäänpääsyn tärkeitä osatekijöitä. Äskettäin natriumtaurokolaatti-kotransportoiva polypeptidi (NTCP) tunnistettiin HBV:n sisääntuloreseptoriksi, ja sen avulla voitiin perustaa herkkä solulinja, joka voi tehokkaasti tukea HBV-infektiota. Tämä löydös mahdollistaa tehokkaan HBV-infektion edellytysten syvemmän ymmärtämisen, mukaan lukien molekulaarisen sisäänpääsymekanismin selvittäminen. Lisäksi farmakologiset tutkimukset viittaavat siihen, että NTCP voi toimia terapeuttisena kohteena. Tässä artikkelissa esitetään yhteenveto nykyisistä tiedoistamme HBV:n sisäänpääsymekanismeista ja NTCP:n roolista tässä prosessissa. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15 2893

**Tulos**

NTCP ja sen jälkeen: B-hepatiittiviruksen sisäänpääsyn paljastamiseksi.

**Esimerkki 1.5638**

Katsauksen tarkoitus Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä käsityksestä, joka koskee viruksen heikentämistä viruksen genomin laajamittaisella uudelleenkoodauksella, ja pohditaan, mitä lopulta tarvittaisiin parempien ja turvallisempien elävien muunnettujen virusrokotteiden rakentamiseksi. Viimeaikaiset havainnot On osoitettu, että koodonien ja koodoniparien deoptimointi on nopea ja vankka menetelmä, jota voidaan käyttää heikennettyjen rokotekandidaattien kehittämisessä. Laajamittaisella uudelleenkoodauksella heikennettyjen virusten lisäarvona on, että ne ovat geneettisesti erittäin vakaita. Tarkkoja mekanismeja, jotka johtavat viruksen heikentymiseen uudelleenkoodauksen avulla, ei kuitenkaan ole vielä määritetty. Yhteenveto Vaikka laajamittaisen uudelleenkoodauksen edut (nopeus, yksinkertaisuus, teho ja yleinen sovellettavuus) on tunnettu jo yli vuosikymmenen ajan, tätä lähestymistapaa on tutkittu vain puutteellisesti, ja huomio on keskittynyt vain rajalliseen määrään RNA-viruksia. Virusten vaimentamista laajamittaisella uudelleenkoodauksella olisi tutkittava tunnettujen ja tulevien virusuhkien torjumiseksi.

**Tulos**

Virusten heikentäminen niiden genomien laajamittaisen uudelleenkoodauksen avulla: valinta on aina puolueellista.

**Esimerkki 1.5639**

Tämä tutkimus osoitti, että suurin osa brasilialaisista luonnonvaraisista linnuista havaituista koronaviruksista (CoV) klusteroitui BetaCoV-ryhmään kuuluvaan hiiren hepatiittiviruksen A59-kantaan. Lisäksi kahdessa eri lintulajissa, Amazona vinacea ja Brotogeris tirica, havaitut CoV:t klusteroituivat varpuslinnuista eristetyn CoV:n (SpaCoV HKU17) kanssa, joka kuuluu monofyleettiseen ryhmään, joka on sukua sioista eristetyille CoV:ille (PorCoV HKU15), jotka molemmat kuuluvat DeltaCoV-sukuun, jota ei ole aiemmin raportoitu Etelä-Amerikassa. Kun otetaan huomioon lajien välisen isännänvaihdon ja uusiin isäntiin sopeutumisen riski, nisäkkäiden CoV:ien kanssa läheisesti sukua olevien CoV:ien havaitsemisen lintulajeissa pitäisi varoittaa uusien uhkaavien virusten mahdollisesta esiintymisestä.

**Tulos**

Brasilialaisista luonnonvaraisista linnuista havaitut koronavirukset paljastavat läheiset evolutiiviset suhteet nisäkkäistä eristettyihin beeta- ja deltakoronaviruksiin.

**Esimerkki 1.5640**

Perinteiset rokotusstrategiat ovat useiden vuosikymmenten ajan vähentäneet tehokkaasti tartuntatautien aiheuttamaa kuolleisuutta ja sairastuvuutta. Perinteisten rokotteiden, kuten kokonaisia organismeja tai suuria proteiineja sisältävien rokotteiden, kirous näyttää olevan tarpeettoman antigeenikuorman sisällyttäminen, joka ei ainoastaan edistä vain vähän suojaavaa immuunivastetta, vaan vaikeuttaa tilannetta aiheuttamalla allergeenisia ja/tai reaktogeenisia vasteita. Peptidirokotteet ovat houkutteleva vaihtoehtoinen strategia, joka perustuu lyhyiden peptidifragmenttien käyttöön erittäin kohdennettujen immuunivasteiden indusoimiseksi, jolloin vältetään allergeeniset ja/tai reaktogeeniset sekvenssit. Sitä vastoin erillisinä käytetyt peptidirokotteet ovat usein heikosti immunogeenisia ja vaativat hiukkasmaisia kantajia levittämiseen ja adjuvanttien lisäämiseen. Tässä artikkelissa käsitellään erityisiä etuja ja näkökohtia, jotka liittyvät immuunivasteen kohdennettuun induktioon peptidirokotteilla, sekä edistystä tällaisten rokotteiden kehittämisessä eri tauteja vastaan. Lisäksi käsittelemme hiukkasmaisten kantoaineiden strategioiden kehittämistä ja niihin liittyviä turvallisuushaasteita, joita liittyy tällaisten teknologioiden yhdistämiseen peptidirokotteisiin.

**Tulos**

Peptidirokote: Peptidipeptit: Edistyminen ja haasteet

**Esimerkki 1.5641**

Krimin-Kongon verenvuotokuume (CCHF) on akuutti, usein kuolemaan johtava virustauti, jolle on ominaista nopeasti alkavat kuumeiset oireet, joita seuraa verenvuototauti. Aiheuttaja, CCHF-ortonairovirus (CCHFV), voi tartuttaa luonnossa useita nisäkkäitä, mutta näyttää aiheuttavan kliinisen taudin vain ihmisille. Kahden viime vuosikymmenen aikana CCHF-tapausselostusten kokonaismäärä on kasvanut, mukaan lukien maahantuodut CCHF-potilaat, ja CCHF:n endeemiset alueet ovat laajentuneet. Huolimatta lisääntyneestä kansanterveydellisestä taakasta ei tällä hetkellä ole olemassa lisensoituja rokotteita tai hoitoja CCHF:n ehkäisemiseksi. Tässä raportoidaan CCHFV:n nukleokapsidiproteiinia (N) ilmentävän adenovirukseen (Ad-N) perustuvan rokotteen (Ad-N) suojaavan tehon kehittämisestä ja arvioinnista CCHF:n tappavassa immuunipuutteisessa hiirimallissa. Tulokset osoittavat, että Ad-N voi suojata hiiriä CCHF-kuolleisuudelta ja että tätä alustaa olisi harkittava tulevissa CCHFV-rokotestrategioissa.

**Tulos**

Nukleokapsidiproteiiniin perustuva rokote suojaa hiiriä tappavalta Krimin ja Kongon hemorragisen kuumeen viruksen aiheuttamalta haasteelta.

**Esimerkki 1.5642**

Minkä tahansa viruksen kaikkien geenien ja muiden toiminnallisten elementtien tunnistaminen on ratkaisevan tärkeää sen molekyylibiologian ymmärtämiseksi ja tehokkaiden torjuntastrategioiden kehittämisen ohjaamiseksi. RNA-viruksilla on kompakti monitoiminen genomi, joka sisältää usein päällekkäisiä geenejä ja ei-koodaavia toiminnallisia elementtejä, jotka on upotettu proteiineja koodaaviin sekvensseihin. Päällekkäiset ominaisuudet jäävät usein havaitsematta, koska niiden muodostavien nukleotidien moninaisia rooleja voi olla vaikea erottaa toisistaan mutaatioanalyysien avulla, kun taas korkean läpimenon kokeelliset tekniikat eivät useinkaan pysty erottamaan toiminnallisia elementtejä satunnaisista ominaisuuksista. RNA-virukset kehittyvät kuitenkin hyvin nopeasti, joten jopa yhden lajin sisällä substituutiot kasautuvat nopeasti neutraaleihin tai lähes neutraaleihin kohtiin, mikä tarjoaa suuret mahdollisuudet vertailevalle genomitutkimukselle puhdistusvalinnan merkkien erottamiseksi. Laskennallisesti tunnistetut piirteet voidaan sitten tehokkaasti kohdistaa kokeelliseen analyysiin. Tässä analysoimme proteiineja koodaavien virussekvenssien kohdistuksia ja tunnistimme alueet, joilla vaihteluaste on vähentynyt tilastollisesti merkittävästi synonyymisissä kohdissa, mikä on tyypillinen merkki päällekkäisistä toiminnallisista elementeistä. Olemme aiemmin testanneet tätä tekniikkaa varmistamalla kokeellisesti löydökset valikoiduissa viruksissa, ja nyt analysoimme ∼700 RNA-viruslajin sekvenssikohdistuksia yksilöidäksemme satoja tällaisia alueita, joista monia ei ole aiemmin kuvattu.

**Tulos**

RNA-virusten proteiineja koodaavien alueiden päällekkäisten toiminnallisten elementtien kartoittaminen.

**Esimerkki 1.5643**

Mesostigmatid-punkit ovat verta imeviä loispunkkeja, joita esiintyy luonnonvaraisissa jyrsijäkannoissa. Niistä voi ajoittain tulla ongelma myös laboratoriojyrsijäkolonioissa, erityisesti kun rakennusten rakentaminen tai kunnostaminen häiritsee isäntänä toimineiden jyrsijäkolonioita. Mesostigmatid-punkit saastuttavat sekä rottia että hiiriä, ja toisin kuin yleisimmät jyrsijöiden turkispunkit (Myobia, Myocoptes ja Radfordia sp.), ne voivat selviytyä ympäristössä pitkiä aikoja ja matkustaa huomattavia matkoja etsiessään uusia isäntiä. Ne tunkeutuvat helposti esteettömiin häkkijärjestelmiin, mukaan lukien erikseen tuuletetut häkit, ja kiertävät siten tavanomaiset varotoimenpiteet, joilla jyrsijöitä suojellaan tartunnoilta. Kaksi laboratoriojyrsijäkoloniassa havaittua punkkia, Ornithonyssus bacoti ja Laelaps echidnina, purevat myös ihmistä, ja ne voivat levittää zoonoottisia tauteja. Kun punkit ovat päässeet pesäkkeeseen, niiden hävittäminen edellyttää sekä laboratoriojyrsijöiden että ympäristön hyönteismyrkkyjen käsittelyn lisäksi yhteisjyrsijöiden varastojen poistamista. Koska hyönteismyrkkyjen käyttö eläintiloissa ei ole toivottavaa, on suositeltavaa tutkia ennaltaehkäisevien hoitojen, kuten hyönteisten kasvua säätelevien aineiden tai piidioksidipohjaisten tuotteiden levittämisen ympäristöön, tehokkuutta. Tässä artikkelissa esitetään yhteenveto mesostigmatidipunkkeja ja niiden laboratoriotartuntoja koskevista saatavilla olevista tiedoista ja annetaan diagnoosia, hoitoa ja torjuntaa koskevia ehdotuksia, jotka perustuvat kirjoittajan kokemuksiin useista taudinpurkauksista suuressa akateemisessa laitoksessa.

**Tulos**

Uusi rakennus, vanha loinen: Mesostigmatid-punkit - aina läsnä oleva uhka estejyrsijöiden laitoksille: Mesostigmatid-punkit - aina läsnä oleva uhka estejyrsijöiden laitoksille

**Esimerkki 1.5644**

Anti-Toxoplasma gondii -vasta-aineet määritettiin seerumista ja kammionesteestä kahdesta kissaryhmästä Ranskassa: kissoista, joilla oli uveiitti (ryhmä 1, n = 26), ja kissoista, joilla oli systeeminen sairaus (ryhmä 2, n = 24), käyttäen agglutinaatiotestiä. Positiivisena pidettiin yli 1:64:n pitoisuutta. IgG-vasta-aineita T. gondii -bakteeria vastaan havaittiin 10 seeruminäytteessä ryhmästä 1 ja 10 seeruminäytteessä ryhmästä 2 sekä kahdessa kammionestenäytteessä ryhmästä 1 ja yhdessä kammionestenäytteessä ryhmästä 2. Silmäsairauksien jakautuminen eläinten serologisen statuksen mukaan osoitti, että linssin sijoiltaanmeno ja buphthalmia olivat yleisempiä T. gondii -bakteerin aiheuttamissa seropositiivisissa kuin seronegatiivisissa kissaeläimissä. Tutkimuksessa raportoidaan T. gondii -vasta-aineiden samankaltaisesta esiintyvyydestä uveiittia sairastavilla kissoilla ja kissoilla, joilla ei ole uveiittia Ranskassa. Serologiset tulokset on analysoitava huolellisesti, ja tarvitaan lisää diagnostisia välineitä. #

**Tulos**

Anti-Toxoplasma gondii -vasta-aineiden esiintyvyys seerumin ja kammionesteen näytteissä kissoilta, joilla on uveiitti tai systeemisiä sairauksia Ranskassa.

**Esimerkki 1.5645**

Taustaa: H1N1v-influenssan ilmaantumisen myötä maailma on kohtaamassa ensimmäisen 2000-luvun maailmanlaajuisen pandemiansa. Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) ja lintuinfluenssa H5N1 saivat aikaan pandemiavalmiussuunnitelmien kehittämisen. Kansalliset kansanterveyslainsäädännön järjestelmät ovat olennaisen tärkeitä kansanterveyden hallinnan ja kansanterveyspolitiikan täytäntöönpanon kannalta [1] . Kansainvälinen johdonmukaisuus edistää tehokasta alueellista ja maailmanlaajuista reagointia. On kuitenkin tehty vain vähän tutkimusta siitä, miten laki toimii tautien torjunnan välineenä Euroopassa. Euroopan unionin osarahoituksella tutkimme, missä määrin lainsäädäntö eri puolilla Eurooppaa tukee tai rajoittaa pandemiaan varautumisen suunnittelua ja rajoittavatko kansalliset erot todennäköisesti torjuntatoimia. Teimme tutkimuksen 32 Euroopan valtion kansallisesta kansanterveyslainsäädännöstä käyttäen kyselylomaketta, joka oli suunniteltu influenssapandemiaan perustuvan tautiskenaarion pohjalta. Kyselylomakkeen tuloksia tarkasteltiin työpajoissa, joissa analysoitiin, miten kansallisten lakien väliset erot saattavat tukea tai haitata alueellista reagointia influenssapandemiaan. Vastaajat tarkastelivat kansallisten lakien vaikutusta tietojen, tavaroiden, palvelujen ja ihmisten liikkumiseen rajojen yli pandemian aikana, valmiuksia valvontaan, tapausten havaitsemiseen, hoitoon ja yhteisön valvontaan, ennaltaehkäisyn, rajoittamisen, lieventämisen ja toipumisen strategioiden käyttöönottoa sekä valtioiden välisten yhteyksien ja eroavaisuuksien tunnistamista. Tulokset: Tutkimuksen tulokset osoittavat, että eri puolilla Eurooppaa on eroja siinä, missä määrin kansallinen pandemiapolitiikka ja pandemiasuunnitelmat on integroitu kansanterveyslainsäädäntöön. Lainsäädännössä ja strategisten suunnitelmien legitimiteetissä havaittiin merkittäviä eroja. Valtiot eroavat toisistaan laissa sallittujen interventiotoimenpiteiden laajuudessa ja luonteessa, siinä, missä määrin rajat voidaan sulkea henkilöiden ja tavaroiden liikkumiselta pandemian aikana, ja siinä, missä määrin muualla asuvat henkilöt voivat saada terveydenhuoltoa. Jotkin valtiot ehdottavat hätätilavaltuuksien käyttöä, jotka saattavat mahdollisesti syrjäyttää ihmisoikeussuojan, kun taas toiset valtiot ehdottavat, että toimenpiteet rajoitetaan kansanterveyslainsäädännön sallimiin toimenpiteisiin. Päätelmät: Nämä erot voivat aiheuttaa ongelmia eurooppalaisille strategioille, jos kehittyvä influenssapandemia johtaa vakavampiin kansanterveydellisiin haasteisiin tai jos ilmaantuu jokin muu uusi tauti kuin influenssa, jolla on pandemiapotentiaalia. Euroopassa ei ymmärretä riittävästi lainsäädännön roolia ja merkitystä pandemiasuunnittelussa. Valtioiden on kehitettävä valmiuksia kansanterveyslainsäädännön alalla, jotta tautien ehkäisyä ja valvontaa koskevia politiikkoja voidaan tukea. Tutkimuksemme osoittaa, että valtiot toivoisivat EU:lta lisäohjeita pandemian hallinnasta ja ohjeita, joilla autettaisiin yhdenmukaistamaan oikeudellisia lähestymistapoja eri valtioissa.

**Tulos**

Influenssapandemian torjunta Euroopassa ja epäyhtenäisestä kansanterveyslainsäädännöstä johtuvat rajoitteet.

**Esimerkki 1.5646**

Edwardsiella tarda on merkittävä patogeeni vesiympäristössä, joka voi aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita. Kehitettiin parannettu menetelmä E . tardan nopeaan ja tarkkaan havaitsemiseen silmukkavälitteisellä isotermisellä amplifikaatiolla (LAMP), jossa on kaksi ylimääräistä silmukka-aloitinta, jotka kohdistuvat EsrB-geeniin ( EsrB -LAMP). Tässä menetelmässä Mg 2+ -pitoisuus, reaktiolämpötila ja reaktioaika optimoitiin 8 mmol/l:ksi, 61 °C:ksi ja 40 minuutiksi. EsrB-geenin havaitsemisraja oli vain 10 kopiota, mikä on 100 kertaa herkempi kuin perinteisen polymeraasiketjureaktion (PCR). EsrB -LAMP-määritys osoittautui herkemmäksi ja nopeammaksi kuin aiemmin raportoidut hemolysiinigeeniin kohdistuvat LAMP-määritykset ( hemolysiini -LAMP) E . tardan havaitsemiseksi. EsrB -LAMP oli myös erittäin spesifinen E . tarda -bakteerille eikä sillä ollut ristireaktioita 13 muun bakteerikannan kanssa. Määritys voidaan suorittaa yksinkertaisessa lämmityslaitteessa, ja EsrB -LAMP-tuotteet voidaan havaita visuaalisesti lisäämällä reaktioseokseen fluoresoivaa väriainetta. Kaiken kaikkiaan parannettu EsrB -LAMP-diagnostiikkaprotokolla on potentiaalia E. tardan osoittamiseen sisä- ja ulkotiloissa otetuista näytteistä.

**Tulos**

Parannettu menetelmä Edwardsiella tarda -bakteerin havaitsemiseksi silmukkavälitteisellä isotermisellä amplifikaatiolla EsrB-geeniin kohdistamalla\*.

**Esimerkki 1.5647**

On yhä enemmän näyttöä siitä, että epätyypilliset hengitystiepatogeenit, kuten Chlamydophila pneumoniae ja Mycoplasma pneumoniae, voivat vaikuttaa sekä vakaan astman että astman pahenemisvaiheiden patogeneesiin. On oletettu, että nämä organismit voivat vaikuttaa hengitysteiden tulehdukseen mahdollisesti aktivoimalla hengitysteiden tulehdusmekanismeja. Makrolidiantibioottiluokalla voi olla merkitystä astman hoidossa, koska se vaikuttaa kroonisesti tulehtuneisiin hengitysteihin tulehdusta ehkäisevästi infektioita ehkäisevän vaikutuksensa lisäksi. Myös ketolidiantibiooteilla voi olla samanlaisia ominaisuuksia. Tässä asiakirjassa käsitellään näiden antibioottien merkitystä astman hoidossa.

**Tulos**

Antibioottien rooli astmassa

**Esimerkki 1.5648**

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. Esta guías deben ser aplicadas en conjunto con una cuidadosa evaluación clínica y teniendo en cuenta los factores epidemiológicos locales. Syöpäpotilailla on kohonnut infektiokomplikaatioiden riski perussairauden ja sen hoidon vuoksi. Nämä argentiinalaisen infektiosairauksien yhdistyksen infektioita immuunipuutteisessa isännässä käsittelevän toimikunnan laatimat ohjeet ovat päivitetty versio vuonna 2008 julkaistuista ohjeista. Näiden ohjeiden laatimista varten neutropeeninen potilas, riskiluokitus, alkuperäinen empiirinen hoito moniresistenttien aikakaudella ja sen myöhempi hoito. Ohjeisiin sisältyy osa, joka on omistettu yleisimmille sieni-infektioille. ennaltaehkäisystrategiat, sekä yleiset että korkeat ottaen huomioon paikalliset epidemiologiset tekijät. En el anexo se relacionan las entidades, autores y revisores que han participado en el desarrollo del documento.

**Tulos**

M I C R O B I O L O G Í A R E V I S TA A R G E N T I N A D E M I C R O B I O L O G Í A Contenidos Sección I. Generalidades

**Esimerkki 1.5649**

Hom-1-vesiviruksesta ilmoitettiin vuonna 1998 sen jälkeen, kun eläimistä peräisin oleva San Miguelin merileijonavirus oli vahingossa tarttunut ihmisisäntään laboratoriossa. Me luonnehdimme Hom-1-kannan ja tutkimme mekanismia, jolla ihmissolut voivat saada tartunnan. Ihmisen plasmakalvoproteiineja sisältävästä 3 559:stä ekspressiokirjastosta etsittiin reaktiivisuutta Hom-1-viruksen kaltaisten hiukkasten kanssa, ja tunnistettiin yksi vuorovaikutuksessa oleva proteiini, ihmisen liitosadheesiomolekyyli 1 (hJAM1). HJAM1:n ohimenevä ilmentyminen aiheutti alttiuden Hom-1-infektiolle ei-permisssiivisissä kiinalaisen hamsterin munasarjasoluissa (CHO). Virusinfektio estyi selvästi, kun hJAM:ia stabiilisti ilmentäviä CHO-soluja esikäsiteltiin anti-hJAM1-monoklonaalisilla vasta-aineilla. Ihmisperäisiä solulinjoja testattiin Hom-1:n kasvun varalta, ja tehokas replikaatio havaittiin HepG2-, HuH7- ja SK-CO15-soluissa. Näiden kolmen (maksasta tai suolistosta peräisin olevan) solulinjan vahvistettiin ilmentävän hJAM1:tä pinnallaan, ja klusteroitujen säännöllisesti väliin jäävien lyhyiden palindromisten toistojen / hJAM1-geenin Cas9-välitteinen tyrmäys kussakin linjassa poisti Hom-1:n lisääntymisen. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että Hom-1-vesiviruksen pääsyä näihin salliviin ihmissolulinjoihin välittää plasmakalvoproteiini hJAM1 toiminnallisena reseptorina.

**Tulos**

Ihmisen liitosadheesiomolekyyli 1:n tunnistaminen Hom-1-kalikiviruksen toiminnalliseksi reseptoriksi ihmisen soluissa

**Esimerkki 1.5650**

Taustaa: Sian epidemiaripuliviruksen (PEDV) tartunta aiheuttaa oksentelua, ripulia ja kuivumista nuorilla sioilla. Virus ilmaantui ensimmäisen kerran Yhdysvaltoihin vuonna 2013, jolloin se aiheutti huomattavaa vastasyntyneiden kuolleisuutta ja taloudellisia tappioita Yhdysvaltojen sianlihateollisuudelle. Epidemiatutkimusten perusteella oletetaan, että virus voi tarttua saastuneen rehun tai saastuneiden rehupintojen välityksellä. Tämä mahdollinen riski loi tarpeen tutkia PEDV:n inaktivointikinetiikkaa eri ympäristöissä. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida PEDV:n eloonjäämistä yhdeksässä eri rehun ainesosassa, kun se altistettiin 60, 70, 80 ja 90 °C:n lämpötiloille, sekä eloonjäämistä neljällä eri pinnalla (galvanoitu teräs, ruostumaton teräs, alumiini ja muovi). Tulokset: Kaiken kaikkiaan viruksen eloonjäämisessä ei ollut eroja (P > 0,05) tutkittujen eri rehumatriisien välillä, kun niitä käsiteltiin lämpökäsittelyssä 60-90 °C:ssa 5, 10, 15 tai 30 minuutin ajan. Aika, joka tarvittiin viruskonsentraation yhden login alenemiseen, oli kuitenkin lyhyempi (P < 0,05), kun ainesosat altistettiin 70 °C:n (3,7 min), 80 °C:n (2,4 min) ja 90 °C:n (2,3 min) lämpötiloille verrattuna 60 °C:n (4,4 min) lämpötiloihin. Suurin inaktivoitumistaso (3,9 log) saavutettiin, kun kaikkia ainesosia kuumennettiin 90 °C:ssa 30 minuutin ajan. PEDV-pitoisuuden yhden login vähenemiseen tarvittavassa ajassa ei ollut eroja eri pintojen välillä. Päätelmät: Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että PEDV:n eloonjääminen yhdeksän arvioidun rehun ainesosan välillä ei eronnut toisistaan, kun ne altistettiin lämpökäsittelyille enintään 30 minuutin ajan. Lämpötilan ja ajan eri yhdistelmillä saavutettiin kuitenkin 3-4 login vähennys PEDV:n määrässä kaikissa arvioiduissa rehun ainesosissa. PEDV:n eloonjääminen oli samanlaista sinkityssä teräksessä, ruostumattomassa teräksessä, alumiinissa ja muovissa.

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) eloonjääminen lämpökäsitellyissä rehun ainesosissa ja pinnoilla.

**Esimerkki 1.5651**

Taustaa: Chikungunya-virus (ChikV) yllätti Intian valtamerellä vuonna 2006 puhjenneen massiivisen taudinpurkauksen, joka saavutti Euroopan vuonna 2007, ja se osoitti poikkeuksellisen vakavaa fysiopatologiaa imeväisillä ja iäkkäillä potilailla. Tässä yhteydessä on tärkeää analysoida ChikV:tä vastaan käynnistettyjä synnynnäisiä immuunivasteita. Autofagian on osoitettu olevan tärkeä osa synnynnäistä immuunivastetta, ja se osallistuu isännän puolustuksen eliminointiin eri patogeenejä vastaan. Hiljattain havaittiin kuitenkin, että virukset ovat kaapanneet autofagisen prosessin omaa lisääntymistään varten. Tässä esitämme ensimmäiset todisteet siitä, että autofagian tunnusmerkkejä esiintyy erityisesti HEK.293-infektoituneissa soluissa ja että ne osallistuvat ChikV:n replikaatioon. Menetelmät: Testataksemme ChikV:n kykyä mobilisoida autofaginen koneisto suoritimme fluoresenssimikroskopiakokeita HEK.GFP.LC3-vakailla soluilla ja seurasimme LC3:n jakautumista ChikV-infektion aikajakson aikana. Tämän vahvistamiseksi suoritimme elektronimikroskopiaa HEK.293-infektoiduilla soluilla. Testataksemme ChikV:n aiheuttaman autofagian vaikutusta viruksen replikaatioon estimme autofagisen prosessin joko farmakologisella (3-MA) tai geneettisellä estolla (siRNA autofagisen proteiinin Beclin 1 transkriptiota vastaan) ja analysoimme infektoituneiden solujen prosenttiosuuden ja supernatanttiin vapautuneen viruksen RNA-kuorman. Lisäksi testattiin rapamysiinillä autofagian indusoimisen vaikutusta viruksen replikaatioon. Tulokset: GFP-LC3-positiivisten solujen, joissa oli pistemäinen värjäytyminen, lisääntyvä määrä yhdessä GFP-LC3-pisteiden lisääntyneen määrän kanssa solua kohti osoitti, että ChikV käynnisti autofagisen prosessin HEK.293-infektoituneissa soluissa. Nämä tulokset vahvistettiin elektronimikroskooppianalyysillä, sillä infektoiduissa soluissa havaittiin lukuisia kalvoon sidottuja, autofagosomeille tyypillisiä vakuoleja. Lisäksi havaitsimme, että autofagian estäminen joko biokemiallisella reagenssilla tai RNA-interferenssillä vähentää dramaattisesti ChikV:n replikaatiota. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että autofagialla voi olla ChikV:n replikaatiota edistävä rooli. Autofagian ja viruksen replikaation välisen suhteen yksityiskohtainen tutkiminen parantaa huomattavasti tietämystämme ChikV:n patogeneesistä ja antaa tietoa viruslääkkeiden suunnittelua varten.

**Tulos**

Chikungunya käynnistää autofagisen prosessin, joka edistää viruksen replikaatiota.

**Esimerkki 1.5652**

Rift Valley -kuumevirus (RVFV) on erittäin patogeeninen niveljalkaisten levittämä virus, jolla on haitallisia vaikutuksia sekä karja- että ihmispopulaatioihin. Vaikka RVFV:n havaitsemiseen on käytettävissä useita diagnostisia menetelmiä, monet niistä eivät ole riittävän herkkiä varhaisen infektion diagnosoimiseksi. Lisäksi havaitsemista voivat vaikeuttaa runsaasti esiintyvät proteiinit, kuten albumiini. Aiemmat havainnot ovat osoittaneet, että Nanotrap-hiukkasia voidaan käyttää erilaisten pienten ja vähälukuisten analyyttien havaitsemisen tehostamiseen merkittävästi. Olemme laajentaneet tätä valikoimaa osoittaaksemme, että tällä yksinkertaisella ja tehokkaalla näytteenvalmistustekniikalla voidaan merkittävästi parantaa RVFV:n nukleoproteiinin (NP), joka on runsaslukuisimman ja laajimmin käytetyn virusproteiinin, havaitsemista RVFV-diagnostiikassa. Tämä tutkimus osoittaa, että Nanotrap-partikkelit pystyvät alentamaan huomattavasti RVFV NP:n havaitsemisrajaa vangitsemalla, konsentroimalla ja säilyttämällä RVFV NP:n kliinisesti merkityksellisissä matriiseissa. Näitä tutkimuksia voidaan laajentaa koskemaan monia erilaisia taudinaiheuttajia ja niiden diagnostisesti kiinnostavia analyyttejä. Nanolukkohiukkaset parantavat RVFV-nukleoproteiinin havaitsemista PLOS ONE |

**Tulos**

Nanolukkohiukkasten käyttö Rift Valley Fever -viruksen nukleoproteiinin tehostetussa havaitsemisessa.

**Esimerkki 1.5653**

Taustaa: MSC-solut saattavat toimia tulehduksen hienosäätäjinä akuutin keuhkovaurion aikana. Arvioimme MSC-solujen adoptiivisen siirron vaikutuksia happoaspiraation aiheuttamassa akuutissa keuhkovauriossa ja selvitimme pitkän pentraksiinin PTX3:n roolia. Menetelmät: Teimme prospektiivisen kokeellisen interventiotutkimuksen villityyppisillä (WT) ja PTX3-puutteisilla (PTX3 -/- ) hiirillä. Akuutti keuhkovaurio aiheutettiin WT- ja PTX3 -/-hiirille tiputtamalla suolahappoa oikeaan keuhkoputkeen. Tunnin kuluttua eläimet saivat vatsansisäisesti steriiliä fosfaattipuskuroitua keittosuolaliuosta (PBS), WT-MSC:tä (1 × 10 6 ) tai PTX3 -/- -MSC:tä (1 × 10 6 ). Kaksikymmentäneljä tuntia vamman jälkeen mitattiin hoitojen vaikutukset valtimoveren kaasuihin, keuhkojen märkä/kuiva-painoon (W/ D), keuhkojen romahduksen CT-analyysiin, neutrofiilien, TNFα:n ja CXCL1:n määrään bronkoalveolaarisessa huuhtelussa sekä PTX3:n määrään plasmassa. D-dimeeri määritettiin 1 viikon kuluttua ja OHproliini 2 viikon kuluttua fibroottisen kehityksen seuraamiseksi. Tulokset: WT-MSC:t paransivat 24 tunnin kuluessa PBS:ään verrattuna hapenottoa ja vähensivät W/D-arvoa ja alveolien romahtamista. Näihin vaikutuksiin liittyi alveolaaristen neutrofiilien ja sytokiinien pitoisuuksien väheneminen. WT-MSC:t lisäsivät myös D-dimeeripitoisuutta ja pienensivät OH-proliinipitoisuutta. Hoito PTX3 -/- -MSC:llä paransi hapenottoa, W/D:tä ja alveolaarista TNFα:ta, vaikkakin vähäisemmässä määrin kuin WT-MSC:t. PTX3 -/- -MSC:t eivät parantaneet keuhkokollapsiä, neutrofiilien määrää, CXCL1:n, D-dimeerin ja OH-proliinin pitoisuuksia. Myös endogeenisen PTX3:n puute vaimensi WT-MSC:iden suojavaikutuksia. Päätelmät: Happoaspiraation aiheuttamassa akuutissa keuhkovauriossa MSC:t parantavat keuhkojen toimintaa ja rajoittavat fibroosia hienosäätämällä tulehdusta. PTX3:n rooli MSC:iden vaikutusten määrittelyssä saattaa ansaita lisätutkimuksia.

**Tulos**

Mesenkymaalisten kantasolujen adoptiivinen siirto vatsakalvon sisäisesti tehostaa toipumista happoimeytyksen aiheuttamasta akuutista keuhkovauriosta hiirillä.

**Esimerkki 1.5654**

RUBV:n (rubella virus) NS (non-structural) -replikaasiproteiinien proteaasidomeeni toimii polyproteiinin esiasteen itsestään tapahtuvassa pilkkomisessa kahdeksi kypsäksi proteiiniksi, jotka muodostavat replikaatiokompleksin. Tämän domeenin on aiemmin osoitettu tarvitsevan sekä sinkki- että kalsiumioneja optimaaliseen toimintaan. Tässä tutkimuksessa teimme metallin sitoutumis- ja konformaatiokokeita RUBV NS -proteaasin puhdistetulle kysteiinirikkaalle minidomeenille, joka sisältää oletetut Zn 2+ -sidontaligandit. Tämä minidomeeni sitoutui Zn 2+:aan stoikiometrialla ≈0,7 ja näennäisellä dissosiaatiovakiolla < 500 nM. Fluoresenssisammutus- ja 8anilinonaftaleeni-1-sulfonihappofluoresenssimenetelmät osoittivat, että Zn 2+ -sitoutuminen johti konformaatiomuutoksiin, joille on ominaista hydrofobisten alueiden suojaaminen liuottimelta. Mutaatioanalyysit minidomeenin avulla osoittivat, että jäännökset Cys 1175, Cys 1178, Cys 1225 ja Cys 1227 olivat välttämättömiä Zn 2+ -sidonnalle. Vastaavat mutaatioanalyysit, joissa käytettiin RUBV-replikonia, vahvistivat, että nämä jäännökset olivat välttämättömiä sekä NS-proteaasin proteolyyttiselle aktiivisuudelle että elinkelpoisuudelle. Tämä tutkimus osoittaa, että RUBV:n NS-proteaasin CXXC(X) 48 CXC Zn 2+ -sidontamotiivi on kriittinen proteaasidomeenin rakenteellisen eheyden säilyttämisen kannalta ja välttämätön proteolyysille ja viruksen replikaatiolle.

**Tulos**

Rubella-viruksen ei-rakenteellisen proteiinin kysteiinirikas metalleja sitova domeeni on välttämätön viruksen proteaasiaktiivisuudelle ja viruksen replikaatiolle.

**Esimerkki 1.5655**

Kanan erytrosyyttien hemagglutinoivan enkefalomyeliittiviruksen (HEV, sian coronavirus) reseptorit analysoitiin ja niitä verrattiin naudan coronaviruksen (BCV) ja influenssa C -viruksen reseptoreihin. Saatiin näyttöä siitä, että HEV vaatii N-asetyyli-9-0-asetyylineuramiinihapon (Neu5,9Ac,) läsnäoloa solujen pinnalla erytrosyyttien agglutinaatiota varten, kuten aiemmin on osoitettu BCV:n ja influenssa C -viruksen osalta: (i) punasolujen inkubointi sialaatti-9-0-asetylesteraasilla, influenssa C -viruksen reseptoreita tuhoavalla entsyymillä, teki punasolut resistentiksi kaikkien kolmen viruksen agglutinaatiota vastaan; ii) ihmisen punasolut, jotka ovat resistenttejä HEV:n agglutinaatiolle, saavat resialyloinnin jälkeen Neu5,9Ac,:lla reseptoreita HEV:lle. Punaisten verisolujen sialylointi rajoitetuilla sialiinihappomäärillä osoitti, että influenssa C -viruksen kanta JHB/1/66 tarvitsee vähemmän Neu5,9Ac:tä erytrosyyttien agglutinaatioon kuin kaksi koronavirusta, joiden molempien todettiin olevan samankaltaisia reaktiivisuudeltaan Neu5,9Ac:tä sisältävien reseptorien kanssa.

**Tulos**

Hemagglutinoivan enkefalomyeliitin virus kiinnittyy erytrosyyttien IV-asetyyli-9-O-asetyylineuramiinihappoa sisältäviin reseptoreihin: vertailu naudan koronavirukseen ja influenssa C -virukseen.

**Esimerkki 1.5656**

Synnynnäinen immuunijärjestelmä havaitsee virukset molekyyliantureiden avulla, jotka käynnistävät tyypin I interferonien (IFN-I) ja tulehdussytokiinien tuotannon. Koska virukset vaihtelevat suuresti kooltaan, rakenteeltaan, genomikoostumukseltaan ja kudostrooppisuudeltaan, tarvitaan useita antureita niiden havaitsemiseksi eri solutyypeissä ja kudoksissa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä tietämyksestä virussensoreiden monimuotoisuudesta, spesifisyydestä ja signaalireiteistä ja kysytään, ovatko kaksi erilaista sensoria, jotka tunnistavat saman viruskomponentin, toisiaan täydentäviä, kompensoivia vai yksinkertaisesti tarpeettomia. Keskustelemme myös siitä, miksi virussensorit jakautuvat eri tavoin eri solutyyppeihin ja hallitseeko tietty solutyyppi IFN-I-vastetta virusinfektion aikana. Lopuksi tarkastelemme todisteita, jotka viittaavat siihen, että epäasianmukainen signaalinvälitys virussensoreiden kautta voi aiheuttaa autoimmuniteettia. Näiden tutkimusten perusteella syntyy kuva siitä, että eri solutyypeissä olevat erilaiset virussensorit muodostavat dynaamisen ja integroidun molekyyliverkoston, jota voidaan hyödyntää rokotus- ja hoitostrategioiden parantamisessa infektio- ja autoimmuunisairauksia vastaan.

**Tulos**

dsRNA-anturit ja plasmasytoidiset dendriittiset solut isännän puolustuksessa ja autoimmuniteetissa Ensisijainen vaste virusten havaitsemiseen: tyypin I interferonit

**Esimerkki 1.5657**

G-Cubed on usean maan ja sektorin kattava, intertemporaalinen yleisen tasapainon malli, jota on käytetty erilaisten politiikkojen tutkimiseen ympäristösääntelyn, verouudistuksen, raha- ja finanssipolitiikan sekä kansainvälisen kaupan aloilla. Se on suunniteltu kuromaan umpeen kolmen tutkimusalan - ekonometrisen yleisen tasapainon mallintamisen, kansainvälisen kaupan teorian ja modernin makrotaloustieteen - väliset kuilut yhdistämällä niiden parhaat ominaisuudet. Tässä luvussa kuvataan mallin teoreettinen ja empiirinen rakenne, esitetään yhteenveto sen sovelluksista ja panoksesta kirjallisuuteen sekä käsitellään yksityiskohtaisesti kahta esimerkkisovellusta.

**Tulos**

Globaali lähestymistapa energiaan ja ympäristöön: G-Cubed-malli

**Esimerkki 1.5658**

Tärkeimpien virusantigeenien immunodominanttialueiden tuntemus on tärkeää tehokkaiden rokotteiden ja diagnostisten testien järkevän suunnittelun kannalta. Vaikka SARS-CoV:n osalta on raportoitu monista tällaisista töistä, niissä on keskitytty pääasiassa ihmisten ja hiirten immuunivasteisiin. Tässä tutkimuksessa pyrimme etsimään ja vertailemaan immunodominantteja alueita piikki- (S) ja nukleokapsidiproteiineista (N), jotka tunnistetaan eri eläinlajien, kuten hiiren, rotan, kanin, civetin, sian ja hevosen, seerumeissa. Escherichia coli -bakteerissa tuotettiin kaksitoista päällekkäistä rekombinanttiproteiinifragmenttia, kuusi kumpikin S- ja N-proteiinista, jotka kattoivat näiden kahden proteiinin koko koodausalueen. Kunkin antigeenifragmentin reaktiivisuus eläinten seerumipaneelia vastaan määritettiin käyttämällä kalvostrip-pohjaista Western blot -menetelmää. Molemmille proteiineille tunnistettiin lineaarisia epitooppeja sisältävät immunodominantit alueet, jotka reagoivat kaikkien testattujen lajien seerumien kanssa. S3-fragmentti (aa 402-622) ja N4-fragmentti (aa 220-336) olivat immunodominantimpia kuudesta S- ja N-fragmentista. S3-fragmenttia vastaan kasvatetut vasta-aineet pystyivät estämään S-spesifisten monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) sitoutumisen SARS-CoV:hen ELISA-testissä, mikä osoittaa edelleen tämän alueen immunodominanssia. Näiden havaintojen perusteella laadittiin yksivaiheisia kilpailutestejä, joilla pystyttiin osoittamaan SARS-CoV-vasta-aineet ihmisistä ja ainakin seitsemästä eri eläinlajista. Kun otetaan huomioon, että useiden eläinlajien tiedetään olevan alttiita SARS-CoV:lle, nämä määritykset ovat hyödyllinen väline SARS-CoV:n alkuperän ja leviämisen jäljittämisessä ja eläimestä ihmiseen tapahtuvan leviämisen riskin minimoimisessa.

**Tulos**

Eri eläinlajien seerumien tunnistamien SARS-koronaviruksen piikki- ja nukleokapsidiproteiinien immunodominanttien alueiden määrittäminen ja soveltaminen.

**Esimerkki 1.5659**

Taustaa: SARS-Cov on vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän aiheuttaja. Viruskomponenttien vasta-ainevasteiden ymmärtäminen on erittäin tärkeää diagnoosin ja rokotteen kehittämisen kannalta. Tavoite: SARS-spesifisten vasta-aineprofiilien kirjoa SARS-potilailla tutkittiin 7-210 päivää oireiden alkamisen jälkeen. Tutkimusasetelma: Seeruminäytteet 14 SARS-potilaasta eristettiin 7-210 päivää oireiden alkamisen jälkeen, ja niistä testattiin epäsuorilla immunofluoresenssitesteillä (IFA) virusvasta-aineita IgG ja IgM, ELISA-testeillä anti-nukleokaspidivasta-aineita ja viruksen neutralointia. Tulokset: Virusvasta-aineita (IgG) ja anti-nukleokaspidivasta-aineita havaittiin 13:lla potilaalla 14:stä 14 päivän kuluttua oireiden alkamisesta ja kaikilla 14 potilaalla 30-210 päivää sen jälkeen. Virusvasta-aineita (IgM) havaittiin enimmillään 30 päivän kuluttua, eli myöhemmin kuin IgG-luokan vasta-aineita. IgM-vasta-aineet vähenivät ja muuttuivat havaitsemattomiksi 60-180 päivän kuluttua oireiden alkamisesta. Kaikkien SARS-oireista kärsivien potilaiden seerumissa osoitettiin neutraloivia virusvasta-aineita. Päätelmät: Virusvasta-aineita IgG, IgM ja anti-nukleokaspidivasta-aineita havaittiin 7-30 päivää SARS-oireiden alkamisen jälkeen. Virusvasta-aineet IgM hävisivät IgG:tä aikaisemmin. Viruksen neutralisaatio osoitettiin toipuvien potilaiden seerumeissa.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen ja sen nukleokaspidin vasta-ainevasteet SARS-potilailla.

**Esimerkki 1.5660**

Taustaa: Molemmat muodostuvat prM- ja E-kuoriproteiinien kokoamisesta, ja niiden uskotaan käyvän läpi saman kypsymisprosessin. Dengue-viruksen rekombinanttisia subviruspartikkeleita on tuotettu soluviljelmissä joko muunnetuilla tai kimeerisillä proteiineilla, mutta ei prM:n ja E:n natiiveilla muodoilla: Olemme käyttäneet kodonien optimointistrategiaa saadaksemme aikaan tehokkaan natiivien virusproteiinien ilmentymisen ja rekombinanttien subviruspartikkelien (RSP) tuotannon kaikille neljälle dengueviruksen (DV) serotyypille. Luotiin vakaa DV1-prME:tä ilmentävä HeLa-solulinja (HeLa-prME), ja RSP:t analysoitiin immunofluoresenssilla ja läpäisyelektronimikroskopialla. Havaitsimme, että E-proteiini esiintyy pääasiassa endoplasmisessa retikulumissa (ER), jossa RSP:iden kokoonpanoa voitiin havaita. DV1 RSP:iden erittymisen biokemiallinen karakterisointi paljasti sekä prM-proteiinin pilkkoutumisen että E-proteiinien homodimerisaation ennen niiden vapautumista supernatanttiin, mikä osoittaa, että RSP:t käyvät läpi samanlaisen kypsymisprosessin kuin denguevirus. Pulssijahtauskoe osoitti, että DV1 RSP:iden eritykseen tarvitaan 8 tuntia. Olemme käyttäneet HeLa-prME:tä kehittääksemme semikvantitatiivisen määrityksen ja seuloneet ihmisen siRNA-kirjastoa, joka kohdistuu kalvojen siirtoon osallistuviin geeneihin. Knockdown 23 geenin kohdalla johti DV RSP:n erityksen merkittävään vähenemiseen, kun taas 22 muun geenin kohdalla havaitsimme RSP-tasojen nousua solun ylijäämässä. Päätelmät/merkitys: Tietomme kuvaavat natiivit prM- ja E-kuoren proteiineja sisältävien RSP:iden tehokasta tuotantoa kaikkien dengueserotyyppien osalta. Dengueviruksen RSP:t ja niitä tuottavat solulinjat ovat turvallisia ja uudenlaisia välineitä, joita voidaan käyttää viruksen egressin tutkimisessa sekä rokotteiden ja lääkkeiden kehittämisessä denguevirusta vastaan.

**Tulos**

Neljän Dengue-serotyypin rekombinanttisten subviruspartikkelien tehokas kokoaminen ja eritys käyttäen natiivisia prM- ja E-proteiineja.

**Esimerkki 1.5661**

Ihmiset ovat syntymän jälkeen kolonisoituneet mikrobiologisilla organismeilla, jotka muodostavat heterogeenisen yhteisön, jota kutsutaan yhteisesti mikrobistoksi. Tämän makroyhteisön genomivarastoa kutsutaan mikrobiomiksi. Suolistomikrobisto on välttämätön immuunijärjestelmän täydelliselle kehitykselle, ja se muodostaa kaksitahoisen verkoston, jossa mikrobisto on vuorovaikutuksessa isännän kanssa tarjoten tärkeitä immuunijärjestelmän ja fysiologisia toimintoja ja jossa bakteerit suojaavat itseään isännän immuunipuolustukselta. Ympäristö- ja geneettisten tekijöiden yhdistelmästä johtuvat muutokset suolistomikrobiston tasapainossa voidaan nyt liittää haitallisiin tai suojaaviin vaikutuksiin kokeellisissa autoimmuunisairauksissa. Nämä suolistomikrobiomin muutokset voivat horjuttaa ruoansulatuskanavan immuunivasteiden tasapainoa ja vaikuttaa distaalisiin efektoreihin, jotka johtavat keskushermoston sairauksiin, mukaan lukien demyelinaatio ja affektiiviset häiriöt. MS-taudin nykyisiin riskitekijöihin kuuluvat geneettinen perimä ja ympäristötekijät. Tässä katsauksessa kiinnostavaa on MS-taudin riskitekijöiden ja suolistomikrobiomin välinen johdonmukaisuus. Oletamme, että suolistomikrobiomi toimii kapeikkona, jossa MS-taudin eri riskitekijät yhdistyvät ja vaikuttavat siten tautiprosessiin. (J. Ochoa-Repáraz). FEBS Letters 588 (2014) 4214-4222 j o u r n a l h o m e p a g e : w w w w . F E B S L e t t t e r s . o r g 2. Keskushermoston demyelinoivaan sairauteen liittyvät ympäristölliset, geneettiset ja mikrobiologiset riskitekijät MS-tautiin on yhdistetty ympäristöllisiä, geneettisiä, immunologisia ja infektiosairauksia [2]. Geneettistä taustaa pidetään kriittisenä epidemiologisena riskitekijänä. Kuten Compton ja kollegat ovat tarkastelleet, MS-taudin familiaalinen uusiutumisaste on 20 % [7] . Yksinhuoltajakaksosilla, joilla on 100 prosenttia yhteistä geneettistä tietoa, MS-taudin elinikäinen riski on noin 25-30 prosenttia, sisaruksilla, joilla on kaksi sairastunutta vanhempaa, noin 20 prosenttia, kun taas kaksinhuoltajakaksosilla on 5 prosentin elinikäinen riski. Muutokset immunosäätely- tai rakennegeeneissä saattavat lisätä alttiutta sairastua MS-tautiin. Geneettisiksi riskitekijöiksi on ehdotettu eroja ihmisen leukosyyttiantigeenijärjestelmässä (HLA) - kromosomissa 6 olevat geenit, jotka toimivat ihmisillä suurimpana histokompatibiliteettikompleksina (MHC) - ja kaplotyyppejä DRBl\*1501 ja DQ6 [8] . Viimeaikaiset genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS) paljastavat näiden geneettisten riskitekijöiden ilmeisen vaikutuksen, ja HLA-luokan II alueen merkitys on erityisen suuri, mutta myös luokan I [9,10]. Mielenkiintoista on, että MS-tautiin liittyvät geneettiset tekijät osallistuvat immunologisiin prosesseihin [11] , mikä antaa vahvan teoreettisen tuen MS-taudin autoimmuuniluonteelle, ja lisäksi se tarjoaa mahdollisen kehyksen sille, että ympäristötekijät voivat olla läheisesti mukana tautialttiuden muokkaamisessa ja/tai ehkä jopa laukaisemassa sitä.

**Tulos**

Suoliston mikrobiomi ja keskushermoston autoimmuniteetin riskitekijät

**Esimerkki 1.5662**

SARS-epidemian leviämisen sisään-ulosvirtauksen määrittelyssä käytetään yksilön alttiiksi, sairastuneeksi, oireiseksi, hoidetuksi ja toipuneeksi tulemisen muuttuvia ajallisia malleja ja alueiden välisten tieto- ja materiaalivirtojen vuorovaikutusta sekä vuosien 2002-2003 vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemiologisia tutkimustietoja Manner-Kiinasta, mukaan lukien kolme tyypillistä yksilöiden sijaintia (työyksikkö/kotiosoite, taudin puhkeamispaikkakunta ja raportointiyksikkö), jotka sisältävät SARS-epidemian leviämisen sisään-ulosvirtauksen. Lisäksi SARS-epidemian sisääntulo- ja ulostuloverkot rakennetaan sisään- ja ulostulovirran määritelmän mukaisesti. SARS-epidemian sisään-ulosvirtauksen spatiotemporaalista jakaumaa, solmujen ominaisparametrien spatiaalista jakaumaa ja ajallista muutosta sekä SARS-tiedonsiirtoverkkojen rakenteellisia ominaisuuksia tutkitaan kattavasti ja järjestelmällisesti. Tulokset osoittavat, että (1) Pekingissä ja Guangdongissa oli suurin riski itse leviäviin ja lähteviin tapauksiin, ja Pekingin itse leviäviin tapauksiin kohdistetuissa ennaltaehkäisy- ja valvontatoimenpiteissä olisi pitänyt keskittyä SARS-epidemian myöhäisempään vaiheeseen; (2) Manner-Kiinan SARS-tiedonsiirtoverkostoilla oli merkittäviä klusteroitumisominaisuuksia, ja kaksi lähtevien tapausten klusteroitumisaluetta keskittyi Pekingiin ja Guangdongiin; (3) Guangdong oli SARS-epidemian alkuperäinen lähde, ja vaikka tartuntatapauksia esiintyi useimmissa muissa maakunnissa pääasiassa alkuvaiheessa, ei merkittävää leviämistä ympäröiviin maakuntiin tapahtunut; sitä vastoin, vaikka Pekingin ja muiden maakuntien väliset panos- ja tuotosvuorovaikutukset alkoivat koko maassa epidemian puolivälissä ja loppuvaiheessa, SARS osoitti Pekingissä merkittävää kapasiteettia alueelliseen leviämiseen; (4) Guangdongilla oli merkittävä alueellinen leviämisalue koko epidemiakauden ajan, kun taas Peking ja sitä ympäröivät maakunnat muodostivat erillisen, merkittävän korkean riskin leviämisalueen keski- ja loppupuolella; erityisesti loppupuolella Pekingin naapurimaakuntien, kuten Hebein, vaikutusalue oli jopa hieman suurempi kuin Pekingin; ja (5) tuloverkolla oli matalan intensiteetin leviämiskapasiteetti ja keskitason vaikutusalue, kun taas lähtöverkolla oli laaja korkean intensiteetin leviämiskapasiteetti ja vaikutusalue, joka kattoi lähes koko maan, ja tämä leviäminen ja vaikutus osoittivat, että merkittävät klusterointiominaisuudet kasvoivat vähitellen. Tämä analyysi epidemian sisään-ulosvirtauksesta ja sitä vastaavasta siirtoverkosta auttaa paljastamaan SARS-epidemian mahdollisia spatiotemporaalisia ominaisuuksia ja kehittymismekanismeja ja tarjoaa tehokkaampaa teoreettista tukea ennaltaehkäisy- ja torjuntatoimenpiteille. SARS, epidemian leviäminen, sisään-ulosvirtaus, siirtoverkko, ominaisparametri: Hu B S, Gong J H, Sun J, et al. Exploring the epidemic transmission network of SARS in-out flow in Mainland China.

**Tulos**

Artikkeli Maantiede SARS-epidemian siirtoverkon tutkiminen Manner-Kiinan sisä-ulkoisvirtauksen osalta

**Esimerkki 1.5663**

Tehokkaiden sytotoksisten T-lymfosyyttien (CTL) ja/tai spesifisten vasta-aineiden indusoiminen konservoituneita virusproteiineja vastaan voi olla olennaista turvallisen ja tehokkaan vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-Cov) rokotteen kehittämiseksi. DNA-rokotus on uusi strategia humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen indusoimiseksi. Määrittääksemme SARS-Cov-nukleoproteiinin (N-proteiini) kyvyn indusoida viruksen vastaista immuniteettia, tässä raportissa perustimme vakaan C2C12-linjan, joka ilmentää SARS-Covin N-proteiinia, jota käytettiin kohteena spesifisessä CTL-testauksessa. Ekspressoimme myös rekombinantteja N-proteiineja Escherichia coli -bakteerissa ja valmistimme N-proteiinispesifisiä polyklonaalisia vasta-aineita. C3H/He-hiiret immunisoitiin N-proteiinia ilmentävällä pcDN-fn-vektorilla lihaksensisäisillä injektioilla. Havaitsimme, että DNA-rokotus indusoi sekä N-proteiinispesifisen vasta-aineen että spesifisen CTL-aktiivisuuden kohdetta vastaan. Kun C3H/He-hiiret immunisoitiin kolmella erillisellä injektiolla, havaittiin korkea vasta-ainetitteri (1:3200-1:6400, keskimääräinen titteri on 1:4580) ja korkea CTL-aktiivisuus (67,4 ± 8,4 % (E:T = 25:1), 69,6 ± 6,7 % (E:T = 50:1) ja 71,8 ± 6,2 % (E:T = 100:1)). Kahden rokotteen injektion yhteydessä CTL-aktiivisuus oli myös korkea (56,6 ± 12,7 % (E:T = 25:1), 57,4 ± 11,7 % (E:T = 50:1) ja 63,0 ± 6,3 % (E:T = 100:1)). Vasta-ainetitterit olivat kuitenkin paljon alhaisempia (1:200-1:3200, keskimääräinen titteri on 1:980). Tuloksemme viittaavat siihen, että SARS-Cov-nukleokapsidigeeni voisi olla ehdokasgeeni SARSin DNA-rokotukseen.

**Tulos**

SARS-nukleoproteiinispesifisen immuunivasteen aikaansaaminen DNA-rokotteen avulla.

**Esimerkki 1.5664**

Taittovirheelliset proteiinit on poistettava tehokkaasti endoplasmisesta retikulumista (ER), jotta estetään taittoympäristön häiriintyminen ja ylläpidetään solun proteostaasia. Virheellisesti taittuneet proteiinit käyttävät E3-ubikitiiniligaasien ympärille rakennettuja dislokaatiomekanismeja (dislokoneja), jotka edistävät niiden kulkeutumista ER-kalvon läpi, niiden polyubikvitylaatiota ja proteasomaalista hajoamista. Tässä raportoimme HRD1-dislokonin luontaisesta epävakaudesta ja telineproteiini HERP:n konstitutiivisesta, nopeasta vaihtuvuudesta. Osoitamme, että HRD1-dislokonin eheys riippuu sellaisten HRD1-asiakkaiden läsnäolosta, jotka keskeyttävät annosriippuvaisesti HERP:n liikevaihtoa säätelevän UBC6e/RNF5/p97/ proteasomiohjatun releen. Ehdotamme, että ER-assosioitunut hajoaminen (ERAD) käyttää autoadaptiivisia säätelyreittejä, jotka on yhdessä määritelty ERAD-viritykseksi, jotta hajoamisaktiivisuus voidaan nopeasti mukauttaa vääristyneen proteiinikuorman mukaan ja jotta voidaan estää vääristyneen proteiinivasteen (UPR) aktivoituminen.

**Tulos**

Artikkeli Autoadaptiivinen ER-assosioitunut hajoaminen määrittelee ennaltaehkäisevän taittumattoman proteiinivasteen reitin.

**Esimerkki 1.5665**

71-vuotias naispotilas, jolla oli C-hepatiittiviruksen genotyyppi 1, oli aiemmin lopettanut interferoni (IFN)-a plus ribaviriinihoidon, pegyloidun IFN-a:n (pegIFNa) monoterapian ja luonnollisen IFN-a:n monoterapian rytmihäiriöiden, interstitiaalisen keuhkokuumeen ja vaikeiden neurovegetatiivisten oireiden vuoksi. Myöhemmin hän sai 72 viikkoa luonnollista IFN-b- ja ribaviriinihoitoa ilman merkittäviä haittavaikutuksia, ja hän saavutti pysyvän virusvasteen, mikä viittaa eroihin IFN-a:n ja IFN-b:n farmakologisissa ominaisuuksissa ja biologisissa vaikutuksissa. Näin ollen luonnollinen IFN-b- ja ribaviriinihoito voi olla hoitovaihtoehto potilaille, jotka sietävät huonosti IFN-a- tai pegIFNa-hoitoja.

**Tulos**

Luonnollinen interferoni-b- ja ribaviriinihoito onnistui kroonisella C-hepatiittipotilaalla interferoni-a-hoidon keskeyttämisen jälkeen rytmihäiriöiden ja interstitiaalisen keuhkokuumeen vuoksi.

**Esimerkki 1.5666**

Monikäyttöiset nanohiukkaset ovat yksi mielenkiintoisimmista nanomateriaaleista, joilla on lupaavia sovelluksia analyyttisessä kemiassa. Näihin sovelluksiin kuuluvat (bio)sensointi, (bio)määritykset, katalyysi ja erotukset. Vaikka useimmat näistä sovelluksista perustuvat monitoimisten nanohiukkasten magneettisiin, optisiin ja sähkökemiallisiin ominaisuuksiin, on havaittu myös muita näkökohtia, kuten funktionaalisten ryhmien synergistinen vaikutus ja nanokokoluokan ulottuvuuteen liittyvä vahvistava vaikutus. Kun otetaan huomioon raaka-aineen luonteen lisäksi myös muoto, nanohiukkasia on valtava valikoima. Tässä katsauksessa käsitellään ainoastaan magneettisia, kvanttitähteitä, kulta-nanohiukkasia, hiili- ja epäorgaanisia nanoputkia sekä piidioksidi-, titania- ja gadoliniumoksidinanohiukkasia. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto monifunktionaalisten nanohiukkasten käytöstä analyyttisissä sovelluksissa sekä keskustellaan joistakin alan kriittisistä haasteista ja mahdollisista ratkaisuista, joita on kehitetty tai kehitteillä näiden haasteiden voittamiseksi.

**Tulos**

Monikäyttöiset nanohiukkaset: Nanopartikkelit: analyyttiset näkymät

**Esimerkki 1.5667**

Taustaa: DPP4:n (DPP4) ilmentyminen lisääntyy lihavuuden/ateroskleroosin yhteydessä ja korreloi positiivisesti ateroskleroottisen taakan kanssa. Mekanismi, jolla DPP4-ekspressiota säädellään lihavuudessa, on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa selvitimme reittejä, jotka säätelevät DPP4:n ilmentymistä makrofageissa. Menetelmät: DPP4:n havaitsemiseen ja immunofenotyypin määrittämiseen käytettiin Flowsight® Imaging -virtaussytometriaa. DPP4:n entsymaattista aktiivisuutta mitattiin DPPIV-Glo™ Protease Assay kitillä. Tulokset: Ihmisen monosyytit ilmaisivat kohtalaisen paljon kalvoon sitoutunutta DPP4:ää. Lihavilla potilailla, joiden painoindeksi (BMI) oli ≥ 30, monosyyttien DPP4-ekspressio oli korkeampi, ja samanaikaisesti HOMA-IR-, verensokeri-, triglyseridi- ja non-HDL-kolesterolipitoisuudet olivat korkeammat kuin ei-lihavilla (BMI b 30) potilailla. Hapettunut matala-tiheyksinen lipoproteiini (oxLDL), mutta ei natiivinen LDL, sääteli DPP4-ekspressiota makrofageissa, ja se lisääntyi ensisijaisesti CD36+-soluissa. OxLDL:n välittämä DPP4:n noususäätely väheni huomattavasti Tollin kaltaisen reseptorin-4 (TLR4) tyrmäyksellä ja CD36:n puutoksella. TRIF-puutos, mutta ei MyD88-puutos, vaimensi oksLDL:n aiheuttamaa DPP4:n lisääntymistä. Tulkinta: Tutkimuksemme viittaa siihen, että oksLDL:llä ja CD36/TLR4/TRIF:llä on keskeinen rooli DPP4-ekspression säätelyssä. Lisääntynyt DPP4 vasteena hapettuneille lipideille voi edustaa integroitua mekanismia, joka yhdistää postprandiaalisen glukoosiaineenvaihdunnan lipoproteiinipoikkeavuuden voimistamaan ateroskleroosiin.

**Tulos**

Hapettunut LDL säätelee makrofagien DPP4-ekspressiota TLR4/TRIF/CD36-reittien kautta - NC-ND-lisenssi (http:// creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.5668**

Hajjin vuosittaisten joukkokokoontumisten aikana tapahtuvaan tungokseen liittyy lisääntynyt tartuntatautien, erityisesti hengityselinsairauksien, leviämisriski. Muiden kuin lääkkeellisten toimenpiteiden (esim. käsihygienia, kasvosuojien käyttö, sosiaalinen etäisyys) tiedetään vähentävän hengitystievirusten leviämistä ihmisestä toiseen, ja siksi kansanterveyslaitokset suosittelevat niitä pyhiinvaeltajille. Tehokkaiden kansanterveyspolitiikkojen ja -suositusten toteuttaminen edellyttää näiden toimenpiteiden noudattamisen ja tehokkuuden arviointia Hajjin erityistilanteessa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto todistusaineistosta, joka liittyy muiden kuin lääkkeellisten toimenpiteiden tehokkuuteen hengitystieinfektiotautien leviämisen estämisessä Hajjin aikana. Vaikka pyhiinvaeltajat noudattavat yleisesti ottaen hyvin käsihygieniaa, kasvonaamarin käyttö ja sosiaalinen etäisyys ovat edelleen vaikeita haasteita. Tietoja näiden toimenpiteiden tehokkuudesta Hajjin aikana on vain vähän, ja tulokset ovat ristiriitaisia, mikä korostaa tulevien laajamittaisten tutkimusten tarvetta. ª

**Tulos**

Muut kuin lääkkeelliset toimenpiteet hengitystieinfektioiden ehkäisemiseksi Hajj-pyhiinvaelluksen aikana

**Esimerkki 1.5669**

Tämän bibliografian ovat laatineet biotekniikan asiantuntijat tämän julkaisun lopussa luetelluista lehdistä. Se perustuu tietokantaan 1. elokuuta 1992 ja 31. heinäkuuta 1993 välisenä aikana syötettyyn kirjallisuuteen (artikkelit lisätään tietokantaan yleensä noin kahden ja puolen kuukauden kuluttua julkaisusta). Lisäksi kirjallisuusluettelo sisältää kaikki arvostelijoiden kommentoimat artikkelit; nämä viitteet on saatu useista eri kirjallisuustietokannoista ja ne on julkaistu arvostelujakson alun ja painoon menon välisenä aikana. Bibliografia on ryhmitelty aiheisiin, jotka liittyvät tämän numeron katsauksiin. Valittua artikkelia, esim. [7], seuraava hakasulkeissa oleva numero viittaa sen numeroon vastaavan katsauksen kommentoiduissa viitteissä.

**Tulos**

Nykyisen maailmankirjallisuuden kirjallisuusluettelo

**Esimerkki 1.5670**

Natiivien tai kemiallisesti muunnettujen rekombinanttiproteiinien toimittaminen nisäkässoluihin on lupaavaa toiminnallisissa tutkimuksissa ja erilaisissa teknisissä sovelluksissa, mutta huoli siitä, että toimitettujen proteiinien 32 solunsisäinen lokalisaatio ja toiminnallinen eheys voivat kärsiä, on edelleen suuri. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin eräelektroporaatiota yksittäisten 34 polypeptidien ja moniyksikköisten proteiinikokoonpanojen toimittamisvälineenä kinetokoreihin, jotka ovat alueellisesti rajattuja ja 35 hyvin tutkittuja alisolurakenteita. Ihmissoluissa tapahtuneen elektroporaation jälkeen rekombinantit 36 fluoresoivat Ndc80- ja Mis12-monialayksikkökompleksit osoittivat natiivia lokalisaatiota, 37 olivat fyysisesti vuorovaikutuksessa endogeenisten sitoutumiskumppaneiden kanssa ja täydensivät toiminnallisesti 38 köyhtyneitä endogeenisiä vastineita edistääkseen mitoottista tarkistuspisteen signaalinvälitystä ja 39 kromosomien segregaatiota. Farnesylaatiota tarvitaan 40 Dynein-adapteri Spindlyn kinetokorin lokalisaatioon. Soluissa, joissa farnesyylitransferaasiaktiivisuus on kroonisesti estynyt, 41 in vitro -farnesylaatio ja elektroporaatio palauttivat 42 Spindlyn vankan kinetokore-lokalisaation. Näin ollen elektroporaatio on ainutlaatuisen monipuolinen keino synteettisten ja tarvittaessa 43 kemiallisesti muunnettujen endogeenisten proteiinien funktionaalisten jäljitelmien tuottamiseen, ja se on siksi lupaava 44 väline kemiallisessa ja synteettisessä biologiassa.

**Tulos**

Sähköistetyt rekombinanttiproteiinit in vivo-toiminnallisten in vivo -proteiinien välineinä.

**Esimerkki 1.5671**

Tavoitteet Erysipelas on grampositiivisen Erysipelothrix rhusiopathiae -bakteerin aiheuttama eläintauti. Kotieläimistä kotisika (Sus scrofa f. domestica) kärsii taudista yleisimmin ihmisen ympäristössä. Kyseessä on tyypillinen eläinten välityksellä leviävä tauti, jota havaitaan pääasiassa maataloudessa, maanviljelyssä (eläinten ja lintujen kasvatuksessa), kalastuksessa ja valmistavassa teollisuudessa työskentelevissä ammattiryhmissä. Menetelmät Esittelemme infektion (E. rhusiopathiae) kliinisen kulun ja keskustelemme kliinisistä muodoista. E. rhusiopathiae -bakteerin kliininen kulku ihmisillä voi olla seuraava: lievä ihoinfektio, joka diagnosoidaan paikallisena eryteemana (erysipeloidi), levinnyt ihoinfektio ja vakavin systeemisesti kulkeva infektio (endokardiitti ja sepsis). Lievä ihoinfektio ja paikallinen eryteema ovat yleisimpiä muotoja. On esitetty hyvin harvinainen eläinperäisen infektion kulku, jossa alkuvaiheen jälkeen tauti yleistyi ja johti paiseiden muodostumiseen paravertebraaliseen tilaan, spondyliittiin ja empyeeman muodostumiseen selkäydinkanavaan. Esitetyssä kliinisessä tapauksessa potilas kärsi diabeteksesta. Se oli todennäköisesti ylimääräinen riskitekijä taudin yleistymiselle. Potilaalle tehtiin selkäydinkanavan empyeeman tyhjennys, minkä jälkeen hänen neurologinen tilansa parani vähitellen. Antibioottihoito otettiin käyttöön ja sitä jatkettiin 8 viikon ajan. Kirjallisuudessa ei ole aiemmin kuvattu tällaista erysipelasin kulkua. Hoidon jälkeen neurologinen tila parani. Seurannassa MRI-kontrollitutkimuksessa empyema ja spondyliitti onnistuttiin poistamaan. Johtopäätökset Taudin erilaiset komplikaatiot, kuten endokardiitti ja sydänläppäviat, tunnetaan hyvin, ja ne ovat yleistyneen infektion vakavimpia komplikaatioita. Asianmukainen kohdennettu ja pitkäaikainen antibioottihoito on ratkaisevan tärkeää.

**Tulos**

Empyeema selkäydinkanavassa rintakehän alueella, paiseet paravertebral-tilassa, spondyliitti: Erysipelothrix rhusiopathiae -zoonoosin kliinisessä kulussa.

**Esimerkki 1.5672**

Taustaa: Terveydenhuoltohenkilöstön kohonnut työperäisten infektioiden, kuten tuberkuloosin, riski monissa maissa herättää kysymyksen siitä, voidaanko työterveyden ja -turvallisuuden sekä infektioiden ehkäisyn ja valvonnan laatua parantaa auditoinneilla. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli mitata, (1) miten eteläafrikkalaiset perusterveydenhuollon laitokset noudattavat työterveys- ja työturvallisuutta ja sisäistä hygieniaa koskevia kansallisia standardeja, (2) miten niiden noudattaminen on muuttunut kolmen vuoden kuluttua lähtötilanteesta tehdyssä uusintatarkastuksessa ja (3) mikä on tarkastuksen luotettavuus arvioijien välillä. Menetelmät: Tutkimuksessa analysoitiin 60 perusterveydenhuoltolaitoksen auditointeja Etelä-Afrikan Länsi-Kapin maakunnassa. Ulkoisia perustason auditointeja vuosina 2011e2012 verrattiin sisäisiin seurantatarkastuksiin vuosina 2014e2015. Luotettavuuden mittaamiseen käytettiin 25 laitoksen auditointeja, joissa oli tehty sekä sisäisiä että ulkoisia auditointeja vuosina 2014/2015. Tulokset: Lähtötilanteessa 25 prosenttia 60 laitoksesta oli "vaatimustenvastaisia" (auditointipisteet < 50 %), 48 prosenttia "ehdollisesti vaatimustenmukaisia" (pisteet > 50 < 80 %) ja vain 27 prosenttia "vaatimustenmukaisia" (pisteet > 80 %). Kaiken kaikkiaan vaatimustenmukaisuus ei parantunut merkittävästi kolmen vuoden kuluttua lähtötilanteesta. Sisäisten ja ulkoisten tarkastusten välinen prosentuaalinen yhteisymmärrys yksittäisistä kohdista vaihteli 28 prosentista 92 prosenttiin ja kappa-arvo -0,8:sta 0,41:een (huonosta kohtalaiseen). Päätelmät: OHSeIPC-toimenpiteiden alhainen noudattaminen lähtötilanteessa ja parantumattomuus kolmen vuoden aikana kuvastavat laadun parantamisen vaikeutta näillä aloilla. Auditointivälineen heikko luotettavuus arvioijien välillä heikentää auditointiprosessia. Tarvitaan näyttöön perustuvaa panostusta, jos toistuvalla auditoinnilla halutaan vähentää terveydenhuollon työntekijöiden ammatillisia riskejä.

**Tulos**

Perusterveydenhuollon laitosten toistuva auditointi työterveys- ja infektioiden torjuntanormien perusteella: Tutkimus vaatimustenmukaisuudesta ja luotettavuudesta - NC-ND-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).