BEINMARGSTRANSPLANTASJON

Karakterisering av T-cellereseptorrepertoaret til neonatal T-celler ved RT-PCR og enkelstrengskonformasjonspolymorfisme analyse

- Abstrakt
- Hoved
- Materialer og metoder
- Prøveinnsamling og cellerensing
- Celleimmunfenotyping
- RNA-ekstraksjon og cDNA-syntese
- Polymerasekjedereaksjonsanalyse av ekspresjonen av ikke-kimlinjekonfigurasjoner av TCR Vp-kjedene
- Statistisk analyse
- resultater
- Omorganiseringer av V-gen uttrykt av T-celler fra ledningsblod og voksen pherifert blod
- Flyt cytometrisk analyse av ekspresjonen av T-cellespesifikke antigener med CB og PB mononukleære celler
- Diskusjon
- bekreftelser

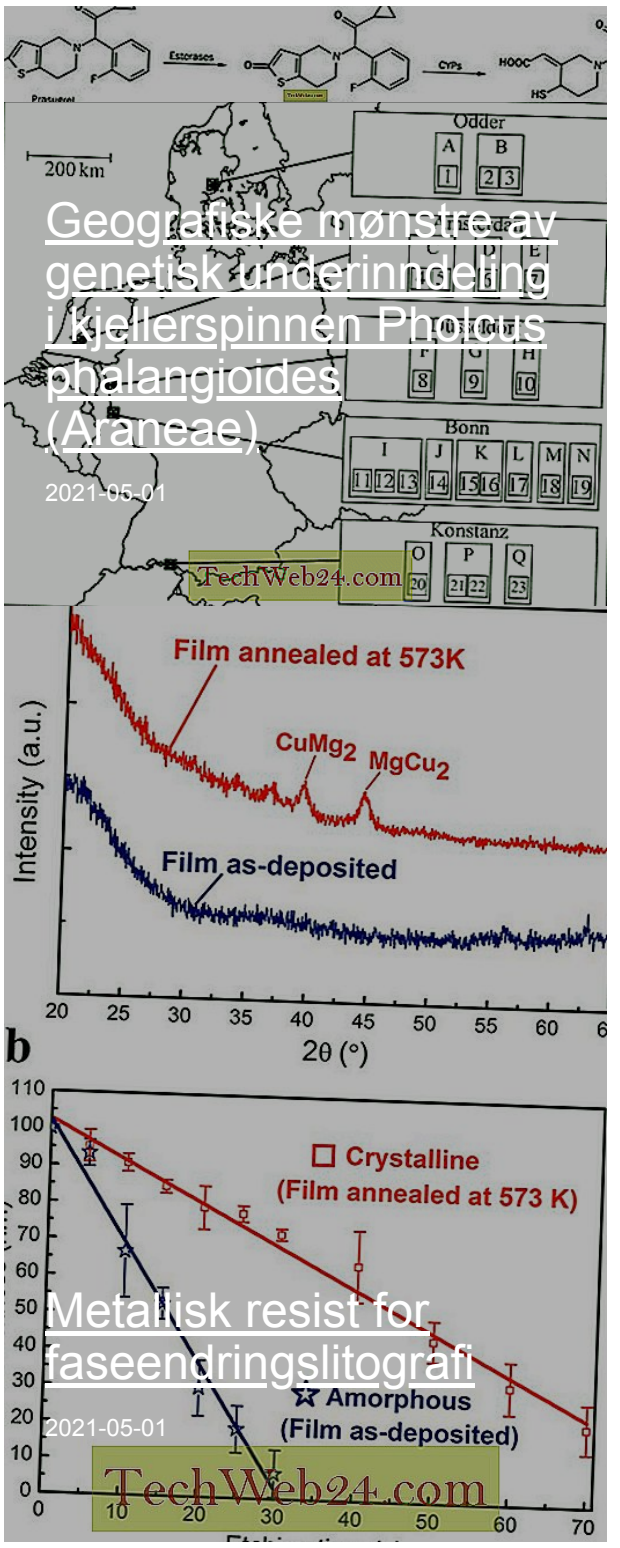
Abstrakt

Vi har analysert ved omvendt transkriptase-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) de individuelle ikke-kimelinjekonfigurasjoner av T-cellereseptor (TCR) Vp-kjeder uttrykt med T-celler fra åtte individuelle ledningsblodsprøver. cDNA fra hvert ledningsblod ble amplifisert ved bruk av en vanlig grunning koblet med en primer spesifikk for hvert av 22 variable elementer i Vp-kjedefamilien, og de amplifiserte fragmentene ble separert under høye oppløsningsbetingelser. Med cDNA fra voksen blod (som en kontroll) ble alle TCR-kjedene amplifisert som et utstryk i samsvar med den omfattende polyklonaliteten til voksne T-celler. I kontrast ble det observert et heterogent amplifiseringsmønster med cDNA fra ledningsblod: bare 26, 7 ± 21, 9% av de 22 Vp-kjedene som ble analysert ble amplifisert som en utstrykning. De fleste av dem ble forsterket som et diskret antall bånd (opptil 10) (i 68, 2 ± 18, 7% av prøvene), og noen av dem som et enkelt fragment (4, 0 ± 7, 8%). Bare en av de åtte prøvene som ble analysert, uttrykte majoriteten (72, 7%) av V-kjedene som en utstryking, i samsvar med et voksenlignende TCR-repertoar. Avslutningsvis uttrykte ledningsblod i gjennomsnitt et mindre sammensatt TCR-repertoar enn blod fra voksne. Bone Marrow Transplantation (2000) **26**, 83–89.

Last ned PDF

Hoved

ANBEFALT 2021-05-01



POPULÆRE KATEGORIER

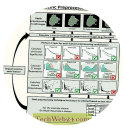
- Acta Pharmacologica sinica
- Artikler
- Asia materialer
- Bdj team
- Blodkreftdagbok
- Beinmargstransplantasjon
- Britisk tannlegejournal
- Britisk journal for kreft
- Celleforskning
- Kommunikasjon

T-lymfocytter er celler produsert i tymusen som, når de er aktivert, er ansvarlige for de humorale og cellulære immunresponsene. Prosessen med T-celleaktivering blir formidlet av T-cellereseptoren (TCR), en membranbundet heterodimer sammensatt av en a og en ß-kjede, som gjenkjenner antigener en gang koblet med det viktigste histokompatibilitetskomplekset uttrykt av antigenpresenterende celler (APC). Under prosessen med T-celledifferensiering gjennomgår β-kjedene omorganiseringer gjennom somatisk rekombinasjon mellom flere kodende segmenter, nemlig variabelen (V), mangfoldet (D), sammenføyning (J) og konstante (C) gener.12 For tiden er mer enn 65 forskjellige V-gener, hvorav en fjerdedel er representert av pseudogener, er blitt identifisert.345 V (D) J-veikryssdiversiteten økes ytterligere av andre molekylære mekanismer som inkluderer upresis sammenføyning av V (D) J-rekombinasjon, 6 N-region diversifisering (tilfeldig tilsetning av nukleotider ved terminal deoxy-ribonukleotidyltransferase) 78 og innsettinger av palindromiske nukleotider9 på spesifikke punkter i VD-, DJ- og VJ-kryssene. Som et resultat av allelekskludering uttrykker 10 hver T-celleklon en og bare en spesifikt omorganisert TCR Vp-kjede. Derfor korrelerer antallet TCR Vp-kjedeomlegginger uttrykt av en gitt populasjon med dens T-celleklonalitet.

Ledningsblod (CB) har vist seg å være en god kilde til stam- / stamfaderceller for beslektede og ikke-relaterte transplantasjoner.1112 Vellykket engraftment med lav graft-versus-host-sykdom (GVHD) er blitt observert selv i tilfelle ikke-relaterte dårlig samsvarte transplantasjoner .1314 Den reduserte GVHD-alvorlighetsgraden observert ved allogen CB-transplantasjon forklares med den lave immunologiske reaktiviteten til de neonatale T-lymfocytter.151617 Årsakene til slik umodenhet er ennå ikke helt forstått, men det er mulig at det formidles av samarbeid mellom forskjellige mekanismer. For eksempel har noen studier rapportert at CB inneholder redusert antall $CD45RO^{+}$ minneceller, 18 mens andre har antydet en egen umodenhet av CB T-celler, uavhengig av CD45-isoformen de uttrykker.192021 Andre forfattere har observert at neonatal T-lymfocytter sprer seg som svar på flere antigener, noe som antyder at antigen-primede T-celler er til stede i neonatal blod, 22232425, og at det er en redusert funksjonell kapasitet av tilbehørsceller, for eksempel APC, som ligger til grunn for 'umodenhet' til det neonatal immunsystem.26

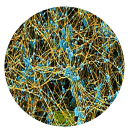
Under menneskelig ontogeni begynner komplette funksjonelle TCR Vβ-kjede-transkripter å bli uttrykt av thymocyttene i thymus etter 15 ukers svangerskap, 272829 og nesten alle de forskjellige TCR Vβ-generene blir uttrykt av den 17. uke.6 Siden de molekylære mekanismene som bestemmer ikke-kimelinje Vp genmangfold er ikke fullt aktivt før den 32. uken, 29 diskuteres det om T-cellene som sirkulerer i CB er like polyklonale som de som sirkulerer i voksent blod. Schelonka et al. 30 har observert, i 35 separate CB-prøver analysert ved spektra-typing, et sterkt polyklonalt TCR-repertoar før den 28. svangerskapsuke og oligoklonal T-celleutvidelse ved 29. – 33. Uke. Denne oligoklonaliteten skulle indikere en reduksjon i kompleksiteten til det sirkulerende T-celle repertoaret rundt fødselen. I motsetning til disse observasjonene, Garderet et al., 31 ved å analysere lengdene av det komplementaritetsbestemmende område 3 (CDR 3) ved immunoskopi (et datamaskinbasert program utviklet for å analysere antall fluorescerende RT-PCR-produkter oppnådd med et gitt par primere og separert på en sekvenseringsgel) i ni separate CB, har rapportert at CB T-celler uttrykker et modent polyklonalt TCR-repertoar som voksne T-celler. Avviket mellom disse to datasettene kan skyldes tekniske begrensninger. Både spektra-typing og immunoskopi skiller faktisk ikke mellom Vp-kjedearrangementer som er identiske i lengde, men forskjellige i sekvens.

ANBEFALT 2021-05-01



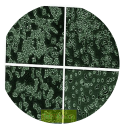
Delta-radiomiske funksjoner for prediksjon av pasientutfall ved ikke-småcellet lungekreft

2021-05-01



Sterk binding av blodplateintegrin αIIbβ3 til fibrinklut: potensielt mål for å destabilisere trombi

2021-05-01



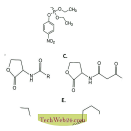
V-Myb undertrykker transkripsjonen av Ets-2

2021-05-01



Diagnostisk ytelse av kontrastforsterket CT i Pyrrolizidine alkaloider-indusert lever-sinusformet obstruktiv syndrom

2021-05-01



Strukturell og biokjemisk karakterisering av AaL, en quorum-slukkende laktonase med uvanlige kinetiske egenskaper

2021-05-01

For å avklare om CB T-celler uttrykker en redusert kompleksitet av TCR-repertoaret, ble ikke-kimlinjekonfigurasjonene av 22 (av de 25 beskrevne) Vp-kjedefamiliene uttrykt med åtte CB-prøver (og fire voksne PB som kontroll) sammenlignet med meget følsom metode som nylig er beskrevet, 3233 som kombinerer revers transkriptase-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) amplifisering av V-kjede-transkriptene med separasjon av de forsterkede produktene ved enkelstrengskonformasjonspolymorfisme (SSCP) analyse. Selv om denne teknikken, selv om den ikke er så følsom som heteroduplex-analyse, 34 diskriminering av V-produkter som avvike fra en enkelt nukleotidsubstitusjon.33 Resultatene som er oppnådd indikerer at CB i gjennomsnitt uttrykker en redusert T-celleklonalitet, selv om en av de åtte prøvene analysert hadde et voksenlignende repertoar. Vi konkluderer med at umodenhet av det nyfødte T-cellesystemet, i det minste i noen CB-prøver, inkluderer et redusert antall T-cellekloner.

Materialer og metoder

Prøveinnsamling og cellerensing

Navlestrengsblod ble oppnådd ved levering av ukompliserte graviditeter med tidligere skriftlig informert samtykke fra moren. Perifert blod (PB) ble oppnådd fra sunne voksne givere gjennom samarbeid fra det italienske Røde Kors. Protokollen for den menneskelige fag ble godkjent med den forutsetning at ingen personopplysninger ville være knyttet til prøvene som ble analysert. Mononukleære celler (MC) ble isolert fra totalt 11 ledningsblod (CB) og fire PB-prøver (alle ferske) ved tetthetskuttet separasjon (ρ <1.077) (Ficoll-Paque; Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sverige). CBMC og PBMC ble enten behandlet direkte eller kryokonservert med dimetylsulfoksid (DMSO 10% volum / volum, i Hanks balanserte saltløsning, HBSS, Sigma, St Louis, MO, USA) .35

Celleimmunfenotyping

Celler ble vasket to ganger i HBBS og inkubert (3-5 x 105 celler per rør) ved 4 ° C i 30 minutter med monoklonale antistoffer mot CD4, CD7, CD8, CD45, CD45RA og CD45RO (alle fra Sigma), CD2, TCRγδ og TCRaß (PharMingen, San Diego, CA, USA) merket med passende fluorokromer. Alikvoter av cellene ble også inkubert med passende isotypetilpassede antistoffer som kontroller for ikke-spesifikk binding. To- og trefargers cytofluorimetriske analyser ble utført med Epics Elite ESP Cell Sorter (Coulter, Miami, FL, USA).

RNA-ekstraksjon og cDNA-syntese

Kjerne-celler ble telt og vasket to ganger i HBSS. Etter sentrifugering ble cellepelleten lysert med guanidinisothiocyanat og mRNA ekstrahert med oligo (dT) spinnede kolonner (Quick Prep Micro mRNA Purification Kit; Amersham Pharmacia Biotech) som beskrevet av produsenten. RNA ble transkribert med Superscript II revers transkriptase og oligo (dT) primere (Gibco-BRL, Grand Island, NY, USA).

Polymerasekjedereaksjonsanalyse av ekspresjonen av ikke-kimlinjekonfigurasjoner av TCR Vp-kjedene

Individuelle ikke-kimelinjekonfigurasjoner av TCR Vp-elementene ble amplifisert med en vanlig grunning koblet med en primer spesifikk for hvert av de 22 variable elementene i Vp-kjeden som beskrevet.3366 cDNA oppnådd fra renset mRNA ekstrahert fra et ekvivalent antall celler (1 x 106) ble brukt i hver reaksjon.

Hypoxanthine fosforibosyl transferase (HPRT) ble også amplifisert som en kontroll for kvaliteten og mengden av cDNA. cDNA ble amplifisert med Pfu DNA-polymerase (0, 5 U / reaksjon, Stratagene USA, La Jolla, CA, USA) i 35 sykluser i en PTC-100 termosykler (MJ Research, Watertown, MA, USA). De amplifiserte produktene ble denaturert og separert på en 5% akrylamid 10% glycerol ikke-denaturerende gel.33 Gelen ble blottet videre til Hybond N $^{+}$ membran (Amersham Pharmacia Biotech). Spesifisiteten til amplifiseringen ble bekreftet ved sondering med endemerkede oligonukleotider (y- ^{32} P-ATP, spesifikk aktivitet = 3000 Ci / mMol, Du Pont, Firenze, Italia og T4 polynukleotid kinase sluttmerkingssett, Gibco BRL) spesifikt for den konstante delen av Vp-elementene.37 Etter hybridisering ble membranene vasket to ganger under strenge forhold og eksponert for røntgenfilmer (Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA). Alle prosedyrene ble utført i henhold til standardprotokoller.38

Statistisk analyse

Variansanalyse (ANOVA) ble utført med Origin 4.10-programvaren for Windows (Microcal Software, Northampton, MA, USA).

resultater

Omorganiseringer av V-gen uttrykt av T-celler fra ledningsblod og voksen pherifert blod

Analysen ved RT-PCR og SSCP av TCR Vβ-kjederepertoaret uttrykt av voksne PB- og CB-prøver er presentert i figur 1 og i tabell 1. I denne analysen er tilstedeværelsen av et smøre-lignende mønster for et enkelt amplifisert V-kjede-transkript indikerer tilstedeværelsen av mange individuelle T-cellekloner som uttrykker den aktuelle Vp-kjeden, mens tilstedeværelsen av et enkelt (eller få distinkte) bånd (er) indikerer at T-celleklonene som uttrykker det bestemte Vp-segmentet er mono- eller oligoklonale. TCR-repertoaret ble definert som mono-, oligo- eller polyklonalt når et enkelt bånd, 2–10 bånd eller en smøre ble påvist, henholdsvis, etter PCR-amplifisering. Som forventet ble alle V-kjedene amplifisert som en utstryk fra PB-prøver (figur 1a). I kontrast indikerte analysen av CB-prøvene tilstedeværelsen av redusert TCR-polyklonalitet. Antallet TCR-omorganiseringer uttrykt av individuell CB var imidlertid varierende som vist av de tre representative prøvene presentert i figur 1b. Én CB av de åtte analysene som ble analysert, uttrykte ikke to V-kjeder og uttrykte alle de andre som mono- eller oligoklonale TCR-repertoarer (H79, tabell 1). Et annet tilfelle (H96 i tabell 1 og figur 2, bunnpanel) ga i gjennomsnitt uttrykk for en TCR-omorganiseringskompleksitet som var veldig lik den for voksne PB. Alle de andre CB (figur 1b, topp og midtre panel og tabell 1) uttrykte en mellomliggende TCR-kompleksitet. En smørelignende forsterkning av TCR Vβ-kjeder ble i gjennomsnitt bare observert i 26, 7 ± 21, 9% av tilfellene (tabell 1), og i flertallet (68, 2 ± 18, 7%) av de analyserte V-kjedene ble amplifisert som et diskret antall bånd mens noen av dem (4, 0 ± 7, 8%) ble de til og med forsterket som et enkelt bånd.

Image

(**a**) TCR Vp-genarrangementer uttrykt av T-celler fra en representativ voksen PB. Tallene på toppen av hver bane indikerer Vβ-familien som ble analysert. Med voksen blod ble alle V-kjede-transkriptene forsterket som utstryking. Tilsvarende resultater ble observert i ytterligere tre separate voksne PB. (**b**) TCR Vp-kjede-transkripsjoner uttrykt av tre forskjellige CB-prøver (hvert panel er en separert CB-enhet). Tallet på toppen av hver bane indikerer Vβ-familien som ble analysert. I CB-enheten vist i bunnpanelet (H96 i tabell 1) ble minst 16 (av de 22 Vp-kjede-

transkriptene som ble analysert) forsterket som en utstrykning. Derfor uttrykte denne enheten et polyklonalt TCR-repertoar som ligner det uttrykt av voksen PB og vist i figur 1a. I de to andre CB-enhetene (topp- og midtpanel) ble flertallet av V-kjeder amplifisert som et enkelt eller diskret antall fragmenter konsistent med tilstedeværelsen av mono- eller oligoklonale T-cellepopulasjoner. Alt cDNA brukt for amplifisering var blitt normalisert for uttrykk for HPRT (ikke vist).

Bildet i full størrelse

Full størrelse bord



To-farge cytofluorimetrisk analyse av CD4 / CD8, CD2 / CD7, CD45RA / CD45RO og TCRa / ß / TCRy / 6-ekspresjon i CB (**a**) og PB (**b**) mononukleære celler. Lysspredningen med lymfocyttporten (R1) brukt til analysen er vist i topppanelene. Tallene inne i hver prikkplotte indikerer prosentene av de lymfocytt-gatede cellene som er tilstede i de tilsvarende kvadranter. Én representativ enhet av 11 separate CB og fire separate voksne PB analysert blir presentert. For ytterligere detaljer se tabell 2.

Bildet i full størrelse

Flyt cytometrisk analyse av ekspresjonen av T-cellespesifikke antigener med CB og PB mononukleære celler

Ekspresjonen av T-cellespesifikke antigener (CD2, CD4, CD7, CD8, TCRγδ, TCRαβ, CD45, CD45RA og CD45RO) i CBMC og PBMC ble sammenlignet i figur 2a, b og i tabell 2. Ingen statistisk signifikant forskjell ble funnet ekspresjonen av de fleste analyserte T-lymfocyttantigener. CBMC og PBMC inneholdt lignende antall CD4 og CD8 T-lymfocytter så vel som av T-celler som uttrykker TCR a / ß og / eller CD2 og CD7. Det litt høyere antall T-celler som uttrykker CD4 og TCR a / ß i CB, forble ved grensen for statistisk signifikans. Den eneste signifikante forskjellen i T-cellefenotypen mellom CB og PB ble funnet i frekvensen av celler som uttrykker CD45RA- og CD45RO-isoformene. Faktisk inneholdt CB et statistisk signifikant høyere antall CD45RA $^{+}$ CD45RO $^{-}$ T-celler (85, 8 ± 8, 3%) sammenlignet med PB (59, 0 ± 7, 1%) (tabell 2, P <0, 0001), mens antallet T-celler som uttrykker CD45RA $^{-}$ CD45RO $^{+}$ og CD45RA $^{+}$ CD45RO $^{+}$ fenotype var høyere i PB sammenlignet med CB (henholdsvis 13, 3 ± 10, 8% mot 2, 1 ± 1, 0%, P <0, 005 og 27 ± 15, 7% mot 11, 4 ± 8, 6%, P <0, 05) (tabell 2).

Full størrelse bord

Diskusjon

RT-PCR-amplifisering etterfulgt av SSCP-separasjon av de amplifiserte transkriptene er en av de mest effektive metodene tilgjengelig til dags for å evaluere mangfoldet av TCR-omorganiseringer uttrykt ved en T-lymfocyttpopulasjon.337373940 Denne teknikken ble brukt i denne studien for å sammenligne TCR-repertoaret uttrykt med åtte CB-enheter og av fire voksne PB-prøver. Resultatene som er oppnådd indikerer at CB uttrykker i gjennomsnitt et T-celle klonalt mangfold som er mindre komplekst enn det uttrykt av voksen PB (<5 × 10 $^{-5}$). Kompleksiteten i TCR-repertoaret uttrykt av de forskjellige CB-enhetene var imidlertid heterogen: en enhet uttrykte en T-celleklonalitet som tilsvarer den uttrykt av voksen PB; en annen uttrykte ikke to V-kjeder og uttrykte alle de andre med en mono- / oligoklonal profil, mens de seks andre enhetene uttrykte en TCR-kompleksitet med et tilfeldig klonalt distribusjonsmellom mellom disse to (figur 1 og tabell 1). Disse observasjonene stemmer overens med den oligoklonale T-

celleutvidelsen i CB-enheter fra fullvarige leveranser rapportert av Schelonka et al .30. Både dataene våre og dataene fra Schelonka et al. 30 er imidlertid i motsetning til papiret fra Garderet et al 31. som beskriver CB T-celler som uttrykker et polyklonalt TCR-repertoar som ligner det for voksen PB. Som nevnt tidligere, kan avviket mellom de to datasettene skyldes tekniske årsaker. Imidlertid viste en av våre CB-prøver en full voksen klonalitet som ligner på mønsteret presentert av Garderet et al 31 og både Schelonka et al 30 og oss selv (to fosterblod, resultater ikke vist) har observert en polyklonal voksenlignende T-celleprofil når for tidlig (før 28. uke) CB ble analysert. Det er derfor mulig at kompleksiteten til T-celleklonaliteten uttrykt av en CB-enhet avtar med dens svangerskapsalder.

Hvordan og hvorfor antallet T-cellekloner som sirkulerer i CB synker ved slutten av svangerskapet, har ikke blitt belyst ennå. At det totale antall sirkulerende T-celler forblir konstant under ontogenesen, antyder at T-celleklonaliteten reduseres ved selektiv utvidelse av noen av de sirkulerende T-celleklonene og ikke av deres negative seleksjon. Selv om det er funnet en tidsmessig korrelasjon mellom en oligoklonal T-celleprofil og en topp med sirkulerende mors IgG i blodet til fosteret ved 29–33 ukers svangerskap41, er det foreløpig ikke klart om disse to fenomenene er årsakssammenheng som en konsekvens av en mors mekanisme for å indusere et 'tolerant immunsystem' hos fosteret rett før fødselen.30

Selv om mottakere av CB-transplantater gjennomsnittlig opplever en lavere forekomst av GVHD, er dette ikke alltid tilfelle. Noen ganger opplever pasienter som er transplantert med lignende uoverensstemmende CB-transplantater veldig forskjellige grader av GVHD. Som et eksempel, i tilfelle av to tre antigen-mismatch-transplantasjoner som nylig ble utført med CB-enheter fra New York Cord Blood Program, opplevde den ene akutt GVDH og døde i løpet av en måned, mens den andre forble fullstendig GVHD-fri (P Rubinstein, personlig kommunikasjon). Årsaken til en så dramatisk forskjell er ikke kjent, og mange studier pågår for å definere en prediktiv indeks for utvikling av GVHD i tilfeller av CB-transplantasjon. Det er allment akseptert at aktivering av modne donor-T-lymfocytter, etter eksponering for mottagerens antigener, er den viktigste hendelsen involvert i utbruddet av akutt GVHD.4243 Av denne grunn er de fleste studiene om umodenhet av CB-immunsystemet er fokusert på evaluering av det relative antall aktiverte (definert som $CD45RO^{+}$) med hensyn til naive eller uprimerte (definert som $CD45RA^{+}$) T-celler til stede i disse prøvene. Vi bekrefter de tidligere rapporterte forskjellene44 mellom CB og voksen PB i antall T-celler som uttrykker CD45RA eller CD45RO. Hele analyserte CB inneholdt mer $CD45RA^{+}$ / $CD45RO^{-}$ og mindre $CD45RA^{-}$ / $CD45RO^{+}$ celler enn voksne PB (figur 2 og tabell 2), uavhengig av deres klonale TCR-profil. En mindre karakterisert T-cellepopulasjon er representert av $CD45RA^{+}$ / $CD45RO^{+}$ -cellene, antatt av noen forfattere å representere en $CD45RA^{-}$ / $CD45RO^{+}$ forløper.45 Det er interessant at CB også inneholdt lavere antall $CD45RA^{+}$ / $CD45RO^{+}$ T-celler enn voksen blod ($P < 0,05$, figur 2a, b og tabell 2). Siden alle de 11 CB-prøvene som ble analysert inneholdt et tilsvarende lavere antall aktiverte T-celler, er det imidlertid usannsynlig at dette faktum alene kan forklare den lavere forekomsten av GVHD som noen av mottakerne av CB-transplantater opplevde. Det er mulig at variabiliteten i antall T-cellekloner til stede i CB beskrevet her og av Schelonka et al 30, spiller en rolle i utviklingen av GVHD i det minste som en prediktiv indeks for etablering av en 'tolerant immunstatus' i fosteret. Imidlertid gjenstår det å bevise en sammenheng mellom redusert kompleksitet av T-celle repertoaret og utvikling av GVHD etter CB-transplantasjon. I fravær av en slik påvist korrelasjon, er det ikke aktuelt å anbefale karakterisering av T-celleklonaliteten til CB-enhet lagret i banker av RT-PCR og SSCP. Dessuten er denne teknikken veldig tungvint. Ytterligere studier er nødvendige for å bevise om en slik korrelasjon eksisterer og for å klargjøre mekanismen som reduserer T-celleklonalitet i blodet ved fødselen.

bekreftelser

Denne studien ble støttet av institusjonelle midler fra Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia, og av kontrakt nr. BIO4-CT96–0646 for Det europeiske fellesskap. Dr. E Mannella, direktør for Det italienske Røde Kors i Roma, og Dr H Valenzise, avdeling for fødselslege og gynekologi, University of Tor Vergata, Roma, er takknemlig anerkjent for å ha gitt perifert perifert blod og fosterblod. Prof G D'Agnolo, styreleder for Laboratory of Cell Biology, er takknemlig anerkjent for kontinuerlig støtte til studien.

Last ned PDF

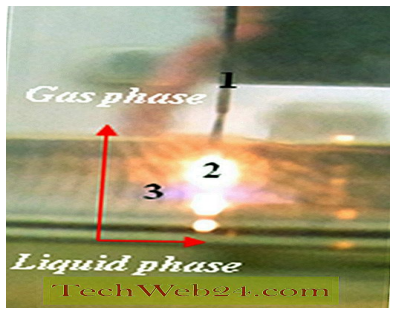
REDAKSJONENS



Med fremtiden i tankene

Med fremtiden i tankene

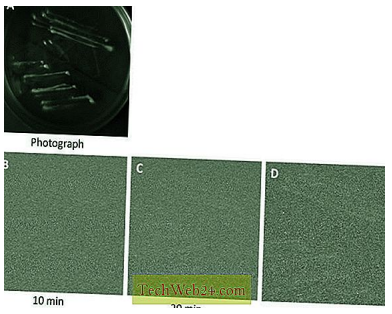
LES MER >



Ikke-elektrolytisk syntese av kobberoksid / karbon-nanokompositt med overflateplasma i super-dehydrert etanol

Ikke-elektrolytisk syntese av kobberoksid / karbon-nanokompositt med overflateplasma i super-dehydrert etanol

LES MER >

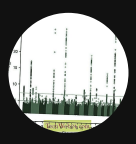


Mot den todimensjonale bildebehandlingen av spontan ultrasvak fotonutslipp fra mikrobielle, plante- og dyreceller

Mot den todimensjonale bildebehandlingen av spontan ultrasvak fotonutslipp fra mikrobielle, plante- og dyreceller

LES MER >

REDAKSJONENS



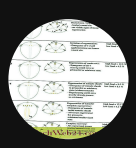
Identifisering av fire nye følsomhetslokaliteter for østrogenreseptor negativ brystkreft

2021-05-01



Høye intravitreal TGF-ß1 og MMP-9 nivåer i øyne med retinasjon av venen

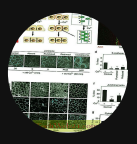
2021-05-01



Mattilgjengelighet gir respons på plastisk selvreparasjon i en basal metazoan-case-studie på ctenophore Mnemiopsis leidyi A. Agassiz 1865

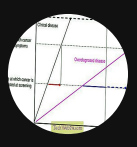
2021-05-01

REDAKSJONENS



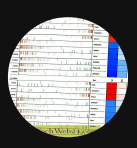
Definere funksjonelle interaksjoner under biogenese av epiteliale kryss

Kommunikasjon



Overvurdert ledetid i kreftscreening har ført til betydelig undervurdering av overdiagnostisering

Britisk journal for kreft



Dekonvolusjon av transkripsjonelle nettverk i posttraumatisk stresslidelse avdekker mesterregulatorer som driver medfødt immunsystemfunksjon

Vitenskapelige rapporter

INTERESSANTE ARTIKLER

Fysiker hevder knebling over rakettforsvarssystem

Datamaskiner håper å score på fotball-VM for roboter

Glutenspesifikke antistoffer mot cøliaki tarmplasmaceller gjenkjenner lange proteolytiske fragmenter som typisk har T-celleepitoper

MiR-106b-25-klyngen fremmer bypass av doxorubicin-indusert senescens og økning i bevegelighet og invasjon ved å målrette

mot E-cadherin transkripsjonsaktivator

EP300

2021 Kan © techweb24.com.