

骨髓增生异常综合征小鼠移植模型研究进展

房莹 常春康

上海交通大学附属第六人民医院血液科 200233

通信作者:常春康,Email:changchunkang@sjtu.edu.cn

Advances on mouse transplantation model of myelodysplastic syndrome

Fang Ying, Chang Chunkang

Department of Hematology, Shanghai JiaoTong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai

200233, China

Corresponding author: Chang Chunkang, Email: changchunkang@sjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.017

临床前肿瘤动物模型作为一种探寻肿瘤发病机制及抗肿瘤药物筛选和评价的有效工具,是肿瘤转化医学研究的重要组成部分。用于肿瘤生物学研究的实验小鼠模型大致可归为两种:通过异种移植将患者原代肿瘤或细胞系移植或注射至免疫缺陷小鼠构建的异种移植模型与运用分子遗传学工具构建的基因工程小鼠模型。上述两种方法均已用于构建骨髓增生异常综合征(MDS)动物模型。

理想的小鼠移植模型能高度模拟患者体内肿瘤微环境,最大程度复制患者肿瘤分子学、基因学和组织学上的异质性,因此相较于基因工程小鼠模型,小鼠移植模型对于研究发病机制、探寻治疗靶点及新药研发等具有更为重要的意义。目前构建MDS小鼠移植模型依然面临诸多问题和挑战,本文将对MDS小鼠移植模型研究进展进行详细阐述,以期后续模型构建探索提供思路。

一、小鼠MDS的诊断

MDS是一组表型各异的克隆造血干细胞疾病,主要表现为造血功能低下和骨髓形态发育不良^[1-3]。MDS患者表型和预后呈高度异质性,进一步增加了预后预测及白血病转化风险评估的难度。三分之一的MDS患者可进展为急性髓系白血病(AML),三分之二的患者可从低风险转换为高风险^[4]。

造血系统疾病小鼠模型的命名一直存有争议。人类癌症小鼠模型协会血液病理学小组委员会制定了统一描述小鼠造血系统恶性肿瘤的指南(表1)^[5]。大多数符合“血细胞减少伴幼稚细胞增多”标准的恶性肿瘤被归类为急性非淋巴细胞白血病,而并非MDS。满足条件1(血细胞减少)和2B(骨髓幼稚细胞增加)伴随脾肿大和髓外浸润(如浸润至实质组织或外周血存在>20%幼稚细胞)则称为“急性非淋巴细胞性白血病”,而非MDS。在小鼠骨髓生成障碍的鉴别方面,细胞巨幼变和多核幼红细胞是红系发育不良的标志,这在小鼠和人类中都很相似,但小鼠中鲜有环形铁粒幼红细胞。小巨核细胞、核未分裂及分叶过多的大巨核细胞是小鼠

巨核细胞发育异常的标志。中性粒细胞发育不良表现为具备完整核型的伪Pelger-Huët畸形^[6]和分叶核,与环状核相反。综上,小鼠骨髓生成障碍是很难鉴别的。

表1 小鼠骨髓增生异常综合征的诊断标准^[5]

1. 外周血表现(至少符合一条)
A. 嗜中性粒细胞减少
B. 血小板减少(无白细胞增多或红细胞增多)
C. 贫血(无白细胞增多或血小板增多)
2. 髓系造血细胞成熟缺陷(至少符合一条)
A. 粒细胞、红细胞或巨核细胞生成障碍,伴或不伴非淋巴细胞未成熟形态或幼稚细胞增加
B. 骨髓或脾脏中至少有20%的未成熟或幼稚非淋巴细胞
3. 不符合非淋巴细胞性白血病的标准
4. 评判结果
若表现符合2A,则称为骨髓增生异常综合征
若表现符合2B,则称为血细胞减少伴幼稚细胞增多

二、MDS小鼠移植模型的探索进展

MDS小鼠移植模型建立方法大致可归为两种:①人源肿瘤细胞系异种移植(cell derived xenograft, CDX),即将体外传代培养的肿瘤细胞接种至免疫缺陷小鼠;②人源肿瘤组织来源移植(patient derived xenograft, PDX),通过将患者肿瘤新鲜组织标本直接移植到免疫缺陷小鼠体内建立。

在细胞系异种移植方面,一些实验室已经尝试从MDS患者中分离出永生肿瘤细胞系。然而除非通过在宿主中再现MDS,否则这些细胞系不应被视为MDS细胞系,而被视为从MDS患者体内或体外进化而来AML细胞系^[7-8]。

在人源肿瘤来源移植瘤模型构建方面,模式动物的选择具有十分重要的意义,目前有越来越多的小鼠宿主可供选择,下面将按照免疫缺陷小鼠类型,对其MDS移植模型构建方法和研究进展进行归纳阐述。

1. 非肥胖型糖尿病合并重度联合免疫缺陷小鼠(NOD/SCID)小鼠:NOD/SCID小鼠在缺乏B细胞和T细胞的同时还存在补体和NK细胞活性的缺失,是目前最常用的免疫缺陷移植宿主。Nilsson等^[9-10]通过将7例MDS 5q-患者骨髓造血细胞移植入NOD/SCID小鼠体内,重建造血效率低下,并发现患者源性细胞不能在小鼠体内重建淋系和髓系细胞。人们进一步改良小鼠模型构建方法,尝试半致死剂量辐照NOD/SCID小鼠后移植MDS患者骨髓,人为添加或不加人源性细胞因子辅助,流式细胞术显示,与正常供体骨髓相比,MDS细胞出现移植延迟,小鼠MDS嵌合体中存在的人源细胞为患者骨髓中残留的正常细胞,表明NOD/SCID宿主环境不利于克隆MDS前体扩增^[11]。

2. NOD/SCID- $\beta_2m^{-/-}$ 与NOD/SCID- $\beta_2m^{-/-}$ -3/GM/SF小鼠:Kerbaux等^[12]进一步尝试选用缺乏 β_2 微球蛋白的NOD/SCID小鼠(NOD/SCID- $\beta_2m^{-/-}$)作为宿主进行移植,将7例不同类型MDS患者骨髓同时移植到NOD/SCID- $\beta_2m^{-/-}$ 与表达IL-3、GM-CSF以及干细胞因子(SF)的NOD/SCID- $\beta_2m^{-/-}$ 小鼠(NOD/SCID- $\beta_2m^{-/-}$ -3/GM/SF)进行对比,发现这两种类型的宿主小鼠移植率无明显差异,患者源性细胞在NOD/SCID- $\beta_2m^{-/-}$ -3/GM/SF宿主小鼠中含量极低(少于有核细胞的1%),仅1例难治性贫血伴原始细胞增多(RAEBt)患者骨髓移植的动物模型人源细胞含量保持稳定且呈现增长趋势。正常骨髓细胞在IL-3、GM-CSF以及SF的干预下生长分化增强,而MDS细胞的生长分化无增强趋势,并在一定程度上揭示了MDS细胞体内异常分化模式:正常的骨髓细胞最初主要产生红细胞,后主要产生B淋巴细胞,而在MDS骨髓样本则主要产生粒细胞。严格意义上讲,MDS小鼠模型并未建立成功,虽在4例小鼠模型中鉴定出与患者相同的克隆标志、1例样本中鉴定出再生的8号染色体三体异常的B淋巴细胞和髓样细胞,但患者细胞仅暂时性填充在宿主体内。上述研究表明,患者MDS细胞具有移植至免疫缺陷鼠的能力,或许在一定程度上支持了人类MDS起源于存在基因异常改变的可被移植的多系造血干细胞的观点。

3. NOD/SCID- γ^{null} NOG小鼠:NOD/SCID- γ^{null} NOG小鼠是由C57BL/6J- rc^{null} 与NOD/SCID小鼠反交而来,其存在IL-2 γ 受体缺陷^[13],小鼠体内无淋巴细胞、NK细胞活性且树突状细胞功能受损。骨髓间充质干细胞(MSC)是造血干细胞中的关键成分,具有自我更新和多向分化潜能,具有免疫调节功能,通过细胞间的相互作用及产生细胞因子抑制T细胞的增殖及其免疫反应发挥免疫重建的功能,在正常造血调控中发挥不可替代的作用。为了进一步改良MDS小鼠模型构建方法,Muguruma等^[14-15]尝试将MDS低危、高危及伴有骨髓增生异常相关改变的AML(AML-MRC)患者的骨髓在纯化CD34⁺后配合自体/异体MSC联合移植至NOD/SCID- γ^{null} NOG小鼠,发现患者细胞在宿主体内存活的能力很大程度上取决于患者细胞分子学异常,存在一个或者多个基因异常的患者骨髓细胞更容易存活,7号染色体异常可能与移植细胞存活呈正相关。该项研究中,AML-MRC患者小

鼠模型是唯一可以稳定传代的模型。其他模型在8~16周后,宿主体内MDS克隆将逐渐分化为正常细胞。联合自体或者异体骨髓MSC移植并不能提升移植成功率。

4. NSG与NSG-S小鼠:NSG小鼠存在T、B、NK细胞功能,免疫细胞先天缺陷,IL2R γ 无效突变,细胞因子及信号通路缺失^[16];NSG-S为NSG基础上表达人源化干细胞因子SCF、IL-3、GM-CSF^[17]。Pierre选用NSG与NSG-S两种免疫缺陷鼠作为移植宿主对MDS小鼠模型的构建方法进行系统性大样本探索和比对,共移植了38例MDS患者样本(包括低中高危各亚型)。首先比较NSG与NSG-S这两种宿主小鼠的移植成功率,以在小鼠骨髓中检测到>0.01%人源CD45⁺细胞作为移植成功标准,半致死剂量辐照(330~375 cGy)后骨髓腔内注射患者骨髓细胞(CD3⁺T细胞耗竭),并在术后注射CD3单克隆抗体OKT3以最大程度减少移植物抗宿主反应发生,结果显示NSG与NSG-S两组小鼠在移植率上无显著差异^[18]。该结果被Krevvata等^[19]进一步证实,5例MDS患者的注射样本均在第6周显示持续移植,然而移植成功率大多较低(<2%),移植细胞在NSG-S小鼠短暂存活,随着时间的推移其数量并未增加。其次比较各种移植方法对移植成功率的影响,一方面探索患者来源的MSC细胞是否能提高小鼠的移植成功率,结果显示MSC细胞(自体或者异体来源)联合移植对提高移植成功率无显著影响。为了一探究竟,Rouault-Pierre等^[20]将MSC细胞进行生物荧光标记后注入小鼠宿主体内,人源MSC细胞在一周后消失,该研究解释了为何MSC联合患者骨髓或CD34⁺细胞移植无法获得长期稳定移植;另一方面探索是否增加恶性干细胞/前体细胞剂量能提高移植成功率,结果显示移植小鼠体内人源CD45⁺水平是患者特异的而非依赖于MDS疾病的WHO分型。

5. MISTRG小鼠:Stephanie团队报道了一种全新细胞因子人源化免疫缺陷MISTRG小鼠^[21]。MISTRG小鼠在Rag^{-/-},IL2R $\gamma^{-/-}$ 背景下表达人源化M-CSF、IL3/GM-CSF、信号调节蛋白 α (Signal-regulatory protein alpha, SIRP α)和促血小板生成素。MISTRG小鼠能极大耐受人类造血干细胞,良好支持人类淋系和髓系单核细胞系重建^[22-23]。与此同时该研究对移植方法进行改良,同时富集和筛除患者样本中的CD34⁺细胞CD3⁺T细胞,在移植前对移植样本进行OKT3繁育等。该模型可增加低高危各型MDS患者的移植率,增加移植细胞数量可提升MISTRG小鼠的移植率。85%的MISTRG小鼠宿主体内人源性细胞>1%,53%的MISTRG小鼠宿主体内人源细胞>10%。该团队还首次揭示了重要的MDS衍生红细胞和巨核细胞生成。MISTRG小鼠能够稳定表达原代患者骨髓克隆和谱系特征,更为重要的是,MISTRG小鼠可实现从一代传到多代的异种移植,以多谱系的形式再现患者核型畸形形态,包括红细胞和巨核细胞生成,稳定地保留了MDS亚型的特点。

MISTRG小鼠内源性鼠基因座表达关键的非交叉反应的人类细胞因子,实现了人类细胞因子在时间和空间上的生

理表达。小鼠细胞因子的缺乏进一步为人源性造血提供优势^[24],协同促进患者源性造血干细胞(HSC)在小鼠生态位中的竞争力。同时MISTRG模型还表达人源SIRP α ^[25],SIRP α 的多样性是造血干细胞移植的关键^[26]。SIRP α 通过与CD47相互作用抑制下游通路活化,抑制SIRP α -CD47对多种肿瘤有治疗效果^[27]。

三、MDS小鼠移植模型构建的思考

基因工程小鼠模型通过人为引入致癌基因或敲除抑癌基因来实现自发或诱导生成肿瘤,诸如NUP98-HOXD13转基因小鼠,可实现小鼠产生外周血减少、造血功能不全、凋亡增加并进展为AML等临床表现^[6]。基因工程小鼠可对一个或多个致病基因的实现精准操纵,但其应用价值往往局限于研究特定关键基因对肿瘤发生发展的关系,很难反应肿瘤的原始特性、基因表型多样性和复杂性,不能完全代表相应疾病模型。MDS患者存在显著分子学、基因学和组织学异质性,理想的小鼠移植模型能高度模拟患者体内肿瘤微环境,最大程度复制患者肿瘤分子学、基因学和组织学上的异质性。因此相较于基因工程模型,小鼠移植模型对于深入研究疾病生物学和新药治疗反应的临床前研究更为重要。

稳定小鼠宿主体内患者源性HSC并维持其功能是目前MDS小鼠移植模型构建的核心关键。目前MDS小鼠移植模型只能部分还原MDS患者遗传和表观遗传复杂性^[28-29],但由于移植样本中残存正常造血组分的优势生长,MDS细胞存留期短暂,移植效率、移植水平低等问题,仅有一小部分样本可以成功移植。借鉴AML^[30]和其他髓系肿瘤^[31]移植模型构建经验,使用表达人源化细胞因子的宿主小鼠NSG-S,联合MSC移植^[32]在MDS移植模型中对移植率提升的帮助有限^[33-34]。

四、展望

MDS动物模型的构建面临诸多问题和挑战,探索之路依然漫长,我们可从其他角度为MDS模型构建寻找新思路。Pierre开发了一个体外二维(2D)共培养系统,模拟体内骨髓环境使MDS克隆可在体外扩增,同时利用二代测序技术检测单核苷酸多态性以进一步验证该培养体系的稳定性,结果证明了该体外共培养系统可维持MDS患者骨髓基因组景观。近年来,在AML研究领域,已有使用三维(3D)系统培养原代样本的报道^[35-36],该方法可能在研究MSC对MDS克隆作用中有好的应用前景。

参考文献

- [1] Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts [J]. *Haematologica*, 2008, 93(11):1712-1717. DOI: 10.3324/haematol.13405.
- [2] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(12):2454-2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
- [3] Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1):76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.
- [4] Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (21):1649- 1660. DOI: 10.1056/NEJM199905273402107.
- [5] Kogan SC, Ward JM, Anver MR, et al. Bethesda proposals for classification of nonlymphoid hematopoietic neoplasms in mice [J]. *Blood*, 2002, 100 (1):238- 245. DOI: 10.1182/blood.v100.1.238.
- [6] Lin YW, Slape C, Zhang Z, et al. NUP98-HOXD13 transgenic mice develop a highly penetrant, severe myelodysplastic syndrome that progresses to acute leukemia [J]. *Blood*, 2005, 106 (1):287-295. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4794.
- [7] Steube KG, Gignac SM, Hu ZB, et al. In vitro culture studies of childhood myelodysplastic syndrome: establishment of the cell line MUTZ-1 [J]. *Leuk Lymphoma*, 1997, 25 (3-4):345-363. DOI: 10.3109/10428199709114174.
- [8] Ma L, Zhang X, Wang Z, et al. Establishment of a Novel Myelodysplastic Syndrome (MDS) Xenotransplantation Model [J]. *Clin Lab*, 2016, 62 (9):1651- 1659. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160107.
- [9] Nilsson L, Astrand-Grundström I, Arvidsson I, et al. Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q- deleted myelodysplastic syndromes: evidence for involvement at the hematopoietic stem cell level [J]. *Blood*, 2000, 96 (6):2012-2021.
- [10] Nilsson L, Astrand-Grundström I, Anderson K, et al. Involvement and functional impairment of the CD34(+)CD38(-)Thy-1 (+) hematopoietic stem cell pool in myelodysplastic syndromes with trisomy 8 [J]. *Blood*, 2002, 100(1):259-267. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0188.
- [11] Benito AI, Bryant E, Loken MR, et al. NOD/SCID mice transplanted with marrow from patients with myelodysplastic syndrome (MDS) show long-term propagation of normal but not clonal human precursors [J]. *Leuk Res*, 2003, 27 (5):425-436. DOI: 10.1016/s0145-2126(02)00221-7.
- [12] Kerbaui DM, Lesnikov V, Torok-Storb B, et al. Engraftment of distinct clonal MDS-derived hematopoietic precursors in NOD/SCID- beta2- microglobulin- deficient mice after intramedullary transplantation of hematopoietic and stromal cells [J]. *Blood*, 2004, 104(7):2202-2203. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1518.
- [13] Notta F, Doulatov S, Dick JE. Engraftment of human hematopoietic stem cells is more efficient in female NOD/SCID/IL-2R γ null recipients [J]. *Blood*, 2010, 115 (18):3704- 3707. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249326.
- [14] Muguruma Y, Matsushita H, Yahata T, et al. Establishment of a xenograft model of human myelodysplastic syndromes [J]. *Haematologica*, 2011, 96(4): 543-551. DOI: 10.3324/haematol.2010.027557.
- [15] Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, et al. Reconstitution of the

- functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment [J]. *Blood*, 2006, 107 (5):1878-1887. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2211.
- [16] Li X, Marcondes AM, Ragoczy T, et al. Effect of intravenous coadministration of human stroma cell lines on engraftment of long-term repopulating clonal myelodysplastic syndrome cells in immunodeficient mice [J]. *Blood Cancer J*, 2013, 3:e113. DOI: 10.1038/bcj.2013.11.
- [17] Griessinger E, Andreeff M. NSG-S mice for acute myeloid leukemia, yes. For myelodysplastic syndrome, no [J]. *Haematologica*, 2018, 103(6):921-923. DOI: 10.3324/haematol.2018.193847.
- [18] Wunderlich M, Brooks RA, Panchal R, et al. OKT3 prevents xenogeneic GVHD and allows reliable xenograft initiation from unfractionated human hematopoietic tissues [J]. *Blood*, 2014, 123(24):e134-144. DOI: 10.1182/blood-2014-02-556340.
- [19] Krevvata M, Shan X, Zhou C, et al. Cytokines increase engraftment of human acute myeloid leukemia cells in immunocompromised mice but not engraftment of human myelodysplastic syndrome cells [J]. *Haematologica*, 2018, 103(6):959-971. DOI: 10.3324/haematol.2017.183202.
- [20] Rouault-Pierre K, Mian SA, Goulard M, et al. Preclinical modeling of myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12):2702-2708. DOI: 10.1038/leu.2017.172.
- [21] Song Y, Rongvaux A, Taylor A, et al. A highly efficient and faithful MDS patient-derived xenotransplantation model for preclinical studies [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):366. DOI: 10.1038/s41467-018-08166-x.
- [22] Rongvaux A, Willinger T, Martinek J, et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(4):364-372. DOI: 10.1038/nbt.2858.
- [23] Deng K, Perteu M, Rongvaux A, et al. Broad CTL response is required to clear latent HIV-1 due to dominance of escape mutations [J]. *Nature*, 2015, 517(7534):381-385. DOI: 10.1038/nature14053.
- [24] Copley MR, Eaves CJ. Developmental changes in hematopoietic stem cell properties [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45:e55. DOI: 10.1038/emmm.2013.98.
- [25] Matlung HL, Szilagyik K, Barclay NA, et al. The CD47-SIRP α signaling axis as an innate immune checkpoint in cancer [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1):145-164. DOI: 10.1111/imr.12527.
- [26] Takenaka K, Prasolava TK, Wang JC, et al. Polymorphism in Sirpa modulates engraftment of human hematopoietic stem cells [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(12):1313-1323. DOI: 10.1038/ni1527.
- [27] Chao MP, Weissman IL, Majeti R. The CD47-SIRP α pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2):225-232. DOI: 10.1016/j.coi.2012.01.010.
- [28] Pang WW, Pluvinage JV, Price EA, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(8):3011-3016. DOI: 10.1073/pnas.1222861110.
- [29] Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6):794-808. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.036.
- [30] Wunderlich M, Chou FS, Link KA, et al. AML xenograft efficiency is significantly improved in NOD/SCID-IL2RG mice constitutively expressing human SCF, GM-CSF and IL-3 [J]. *Leukemia*, 2010, 24(10):1785-1788. DOI: 10.1038/leu.2010.158.
- [31] Yoshimi A, Balasis ME, Vedder A, et al. Robust patient-derived xenografts of MDS/MPN overlap syndromes capture the unique characteristics of CMML and JMML [J]. *Blood*, 2017, 130(13):1602. DOI: 10.1182/blood-2017-08-801431.
- [32] Medyouf H, Mossner M, Jann JC, et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(6):824-837. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.014.
- [33] Nicolini FE, Cashman JD, Hogge DE, et al. NOD/SCID mice engineered to express human IL-3, GM-CSF and Steel factor constitutively mobilize engrafted human progenitors and compromise human stem cell regeneration [J]. *Leukemia*, 2004, 18(2):341-347. DOI: 10.1038/sj.leu.2403222.
- [34] Billerbeck E, Barry WT, Mu K, et al. Development of human CD4+FoxP3+ regulatory T cells in human stem cell factor-, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-, and interleukin-3-expressing NOD-SCID IL2R γ (null) humanized mice [J]. *Blood*, 2011, 117(11):3076-3086. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301507.
- [35] Abarrategi A, Foster K, Hamilton A, et al. Versatile humanized niche model enables study of normal and malignant human hematopoiesis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(2):543-548. DOI: 10.1172/JCI89364.
- [36] Reinisch A, Thomas D, Corces MR, et al. A humanized bone marrow ossicle xenotransplantation model enables improved engraftment of healthy and leukemic human hematopoietic cells [J]. *Nat Med*, 2016, 22(7):812-821. DOI: 10.1038/nm.4103.

(收稿日期:2019-08-07)

(本文编辑:刘爽)