

出國報告（出國類別：進修）

# 急性腎衰竭生物標記及發炎相關因子 對創傷病患預後之影響

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：楊雅雯

派赴國家：美國

出國期間：107 年 10 月 2 日至 109 年 9 月 19 日

報告日期：109 年 12 月 10 日

## 摘要

賓州大學位處美國東岸費城，為常春藤名校之一，嚮往基礎研究的我有幸到 Katalin Susztak 教授實驗室進修兩年，Katalin 教授為 Hospital of University of Pennsylvania (HUP) 腎臟科醫師，除臨床工作外更致力於各種腎病模型的研究。人生難得有機會停下臨床工作全心學習各種基本的實驗操作，參與並完成小鼠動物實驗，研究反骨寡核苷酸 (ASO, antisense oligonucleotides) 的可能療效 (knock down 致病基因型之表現)，從基因型鑑定、誘發特殊基因型表現、腹腔內打藥以及進一步偵測小鼠蛋白尿表現及腎臟纖維化變化評估 ASO 效果，從頭到尾完成一個基礎研究，期能很快有成果發表之外也希望回國之後能持續結合臨床資訊，進行相關之研究。

除了基礎研究之外也有幸接觸到最新的單細胞定序及生物訊息分析，對於定序資料的分析有基本的認識，時常提醒自己要會問好問題，臺大醫院共同研究室目前已具備多種定序服務與生物資訊分析服務，希望將來更有能力運用這些資源致力各項研究。

美國學風自由，文化多元，有幸在出國兩年之際參與 ASCO (American society of Clinical Oncology)、San Antonio breast cancer symposium 以及 ASN (American society of nephrology)，身為外科醫師有機會在 ASN 發表 poster，拓展視野也與世界接軌。同時體驗與來自世界各地菁英一同學習成長，拓展人脈，友誼與研究無國界，為未來可能的合作鋪路。

## 目次

壹：目的 ..	1
貳：研究內容、過程、見聞等	
一、進修機構介紹...	1
二、環境設置.....	3
三、研究計畫.....	5
四、治療及服務模式.....	9
五、與現行本院之比較.....	9
參：心得.....	11
肆：建議事項.....	12

## 壹：目的：

急性腎衰竭為外傷與重症病患常見的併發症之一，多項研究顯示急性腎衰竭的出現與較差的預後相關。臨床上對於急性腎臟衰竭的病患，我們除了洗腎治療之外，目前並無法阻止缺血灌注等各種傷害造成的後遺症與最終的纖維化及腎功能喪失。有幸獲得兩年出國進修的機會，期能在頂尖的基礎研究室研究出可能之致病基因與未來的治療方向。

- 一、 建立小鼠缺血再灌注模型，單細胞定序分析找出纖維化之關鍵。
- 二、 研究反骨寡核苷酸 (ASO, antisense oligonucleotides) 在 APOL1 變異子導致腎臟病的可能療效。
- 三、 學習各種實驗室技巧，認識並嘗試生物訊息之分析，參與並發表國際會議，與世界各國菁英合作接軌。

## 貳：研究內容、過程、見聞等：

### 一、進修機構介紹

費城位於美國東部，為全美第五大城市，賓州大學 (University of Pennsylvania, Upenn) 為長春藤名校之一，在臺灣雖念了多年臨床研究所博士班，但因為臨床業務繁瑣，無法全心全意在實驗室從頭學起，心中總有拿著試管燒杯在實驗室加料的未完成夢想，因緣際會來到賓州大學 Professor Katalin Susztak 實驗室，Prof. Katalin (以下簡稱 K 姊) 在他的祖國匈牙利完成醫學院學位，接著到美國接受住院醫師訓練，腎臟科臨床醫師同時鑽研腎臟纖維化的基礎研究，結合 wet lab (animal models) and dry lab (bio-informatics analysis)，發表多篇 high impact factors 之文章，不到 50 歲年齡已經是常春藤名校教授，一度還被 MGH (哈佛) 挖角，在我加入 lab 那年春天於 science 發表期刊<sup>1</sup>，有幸加入團隊學習，開拓眼界之外也希望能吸取新知，當然更大的目標是回國後在臨床業務之餘能著手結合臨床做些基礎研究，當然享受完全不同的美式生活也是此次出國重點之一。

費城是個古老的城市，地鐵已有百年歷史，班傑明富蘭克林於 1740 年創立了賓夕法尼亞大學，並成為第一個遵循歐洲學校使用的多學科模式的學術機構，也是為第一所擁有醫學院的美國大學，甚至比美國本身古老（美國建國日為 1776 年 7 月 4 日）。附屬醫院 Hospital of University of Pennsylvania (HUP) 緊鄰校園，我所在的



Smilow research center 為一棟新建的研究大樓，所以相較於 HUP 其他建築，已經算是新穎又現代的享受了！Upenn 本身排名世界第十大學，鄰近還有著名的小兒心臟科醫院 Children hospital of Philadelphia (CHOP)，兩者院區難以清楚劃分，成為費城大學城以及文教中心，研究與各項資源得以共享。

相較於人文萃集的美國東岸，賓州費城若是安排東岸觀光行程大概頂多就半天，那座老舊不起眼還有裂縫的獨立鐘（費城鐘）與費城藝術博物館 (Museum of Art) 大

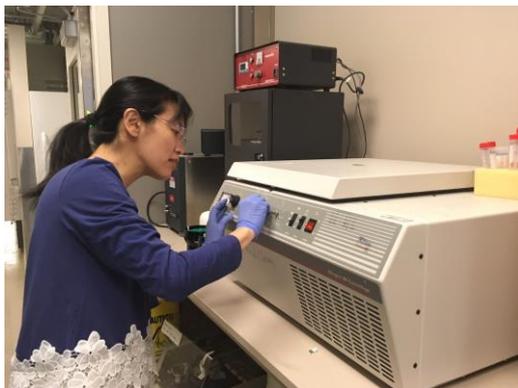
概是必遊景點。我的租屋處就在 Museum of Art 前，第一次去逛一入大門被鎮館之



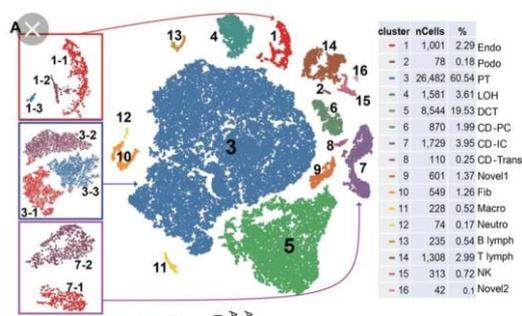
寶驚艷到！這幅畫作不就是當年開乳房刀的場景嗎~~~~(位置跟角度都對，但目前乳癌手術必須要廓清腋下淋巴結所以擺位稍微不同)，開心買了明信片珍藏並不忘給主任一份！

## 二、環境設置

大家口中的常春藤名校，一個產出 science 文章的 lab，心中必定有許多的憧憬！我也是！古人不也常說「工欲善其事，必先利其器」。本以為 science lab 所用的儀器設備想必「很厲害」！果然不負眾望見到一臺有史以來最厲害的離心機（應該比我年紀更大），上面的溫度轉速刻度早就都不退休到哪了，只能仰賴老虎鉗，後來連老虎鉗都失蹤了，索性用手來當扳手，但人家也是能出高品質的論文!!<sup>2-5</sup>



實驗室等同是個小型聯合國，與來自世界各國的同事醫生們互相交流學習，增廣了見聞也更了解自己可以加強的地方，除了華人之外普遍以英語溝通，兩年下來或許字彙文法加強不多，但膽子明顯變大，至少能聽（重點關鍵字）敢說，學會基礎實驗設計與進行，當遇到困難時該如何 trouble shooting，這些一起奮戰的好友們也期待之後能有機會繼續跨國合作，拓展人脈也是此行重大收穫！聖誕節是美國重要節日，我們仿照實驗室出品的 Science 文章排列出 single cell RNA sequencing atlas。（K 姊當然是置中抱著兩顆大腎臟當主角囉）



回國之後深深感覺到研究之路最重要的其實是「問問題」，能問一個好的問題，才有機會得到好的答案，也就是所謂的 thinking process；實驗室裡當然也有很厲害的最新儀器，比方說此行慕名而來的主要學習重點，2018 年發表於 science 的文

RESEARCH

NEPHROLOGY

## Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease

Jihwan Park,<sup>1\*</sup> Rojesh Shrestha,<sup>1\*</sup> Chengxiang Qiu,<sup>1</sup> Ayano Kondo,<sup>1</sup> Shizheng Huang,<sup>1</sup> Max Werth,<sup>2</sup> Mingyao Li,<sup>3</sup> Jonathan Barasch,<sup>3</sup> Katalin Suszták<sup>1†</sup>

Our understanding of kidney disease pathogenesis is limited by an incomplete molecular characterization of the cell types responsible for the organ's multiple homeostatic functions. To help fill this knowledge gap, we characterized 57,979 cells from healthy mouse kidneys by using unbiased single-cell RNA sequencing. On the basis of gene expression patterns, we infer that inherited kidney diseases that arise from distinct genetic mutations but share the same phenotypic manifestation originate from the same differentiated cell type. We also found that the collecting duct in kidneys of adult mice generates a spectrum of cell types through a newly identified transitional cell. Computational cell trajectory analysis and in vivo lineage tracing revealed that intercalated cells and principal cells undergo transitions mediated by the Notch signaling pathway. In mouse and human kidney disease, these transitions were shifted toward a principal cell fate and were associated with metabolic acidosis.

principal cell types (PCs) may persist in the adult collecting duct and respond to external stimuli (18, 19), but definition of these plastic cells is lacking.

Fourth, current models of kidney disease cannot distinguish primary cell autonomous responses from secondary cell nonautonomous responses. Single cell-specific gene expression profiles, in contrast, may help identify the read-out of disease-associated gene mutations in each cell.

### Single-cell profiling and unbiased clustering of mouse kidney cells

We first cataloged mouse kidney cell types in an unbiased manner by using droplet-based single-cell RNA sequencing (20). We isolated and sequenced a total of 57,979 cells from whole kidney cell suspensions derived from seven healthy male mice (one kidney per mouse). Using stringent quality controls (20), we further analyzed 43,745 cells. Clustering analysis identified 16 distinct cell clusters consisting of as few as 24 cells to as many as 26,482 cells per cluster (the clusters were restricted to a minimum of 20 cells)

(Fig. 1A)

章：「single cell RNA sequencing」猶記得當時曾跟臺灣廠商詢價過，當時正值 single cell RNA sequencing 剛起步之際，一個 sample 從前處理到油滴包埋→建立 library→定序→生物訊息資料分析需要 6000 美元，足足是美國實驗室 2000 美元的三倍，當然有部份原因是美國實驗室將所有定序前樣本處理必須用到的機器設備都搬了一



套到實驗室裡(比起有歷史的離心機不論是在年代或價錢上都相去甚遠)。送出定序之後實驗室又有專門的生物訊息專家接著做訊息處理與分析，在價錢和分析結果兩部

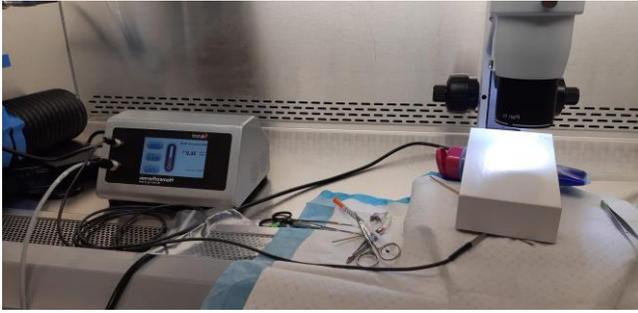
分未起步的我們都是望塵莫及！也還好回到臺灣之後驚艷於第二共同研究室已有 single cell RNA sequencing 服務，也有專門研究員可以進行定序後分析，臺大醫院有著許多走在時代尖端的高科技武器，期盼在將來有更多的人(包括我)能有更多好問題得到好的回答，最終落實在病人的照護上。接著就是要如何問一個好問題與經費申請的部分了！

### 三、研究計畫

由於沒有美國醫師執照無法碰病人動手做，一開始就沒有考慮選擇臨床（見習）；因緣際會進了腎臟科 lab，但由於沒有太多基礎實驗的實戰經驗，K 姊一開始分配給我的是動物手術實驗~建立小鼠缺血再灌注模型。我們選用最單純基本的 B6 wild type 黑老鼠，採用雙側 pedicle clamp 方式建立急性腎衰竭模型，延續之前 lab science 論文進一步想由 single cell RNA sequencing 資料中獲得影響缺血再灌注後腎臟回復功能或腎臟纖維化的關鍵調控基因，在多種嘗試甚至是回國諮詢（感謝林水龍老師實驗室大力贊助），以雙側夾 19 分鐘與 23 分鐘的方式建立出缺血再灌注輕

OP date		D1BUN	D1CRE	D3BUN	D3CRE	Single cell		D14BUN	D14CRE
2019/3/26	mild-(1-1)	107	0.6			2019/3/26(POD1)	2		
2019/3/26	mild (1-2)	86	0.4	33	<0.2	2019/3/28(POD3)	3		
2019/3/26	mild (1-3)	104	0.9	49	<0.2	2019/4/8 (POD14)	8	42	<0.2
		99	0.633333	41	0.2				
<b>Severe</b>									
2019/3/26	severe-(1-4)	124	1			2019/3/26(POD1)	1		
2019/3/26	severe (1-5)	140	1.6	140	1.1	2019/4/8 (POD14)	9	73	<0.2
2019/3/26	severe (1-6)	133	0.7	71	0.4	2019/3/28(POD3)	4		
		132.333	1.1	105.5	0.75				
<b>Severe</b>									
OP date		D1BUN	D1CRE	D3BUN	D3CRE	Single cell			
2019/4/1	severe (2-1)	140	1.2			2019/4/2(POD1)	5	59	0.3
2019/4/1	severe (2-2)	140	1.4	140	0.9	2019/4/4(POD3)	7		
2019/4/8	severe (2-3)	139	1.1	99	0.4	2019/4/23 (POD14)	12		
		139.667	1.233333	119.5	0.65	preserved kidneys			
<b>Mild</b>									
2019/4/2	mild (2-4)	79	0.3	36	<0.2	2019/4/16 (POD14)	10	32	<0.2
2019/4/3	mild (2-5)	55	<0.2			2019/4/4(POD1)	6		
2019/4/20	mild (2-6)	69	0.3	53	<0.2	2019/4/23 (POD3)	11		

微(回復腎臟功能) 與嚴重 (無法回復腎臟功能，進一步導致腎臟纖維化) 兩種老鼠模型，其腎臟功能在手術後 14 天經由眼窩採血及 istat 監測腎臟功能受損程度，進一步以單細胞 RNA 定序作分析。



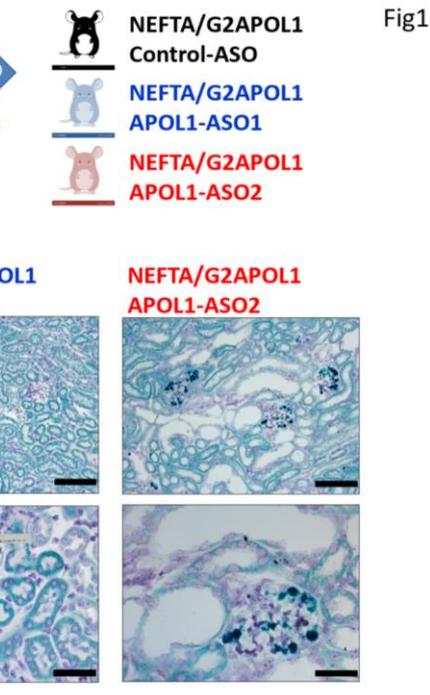
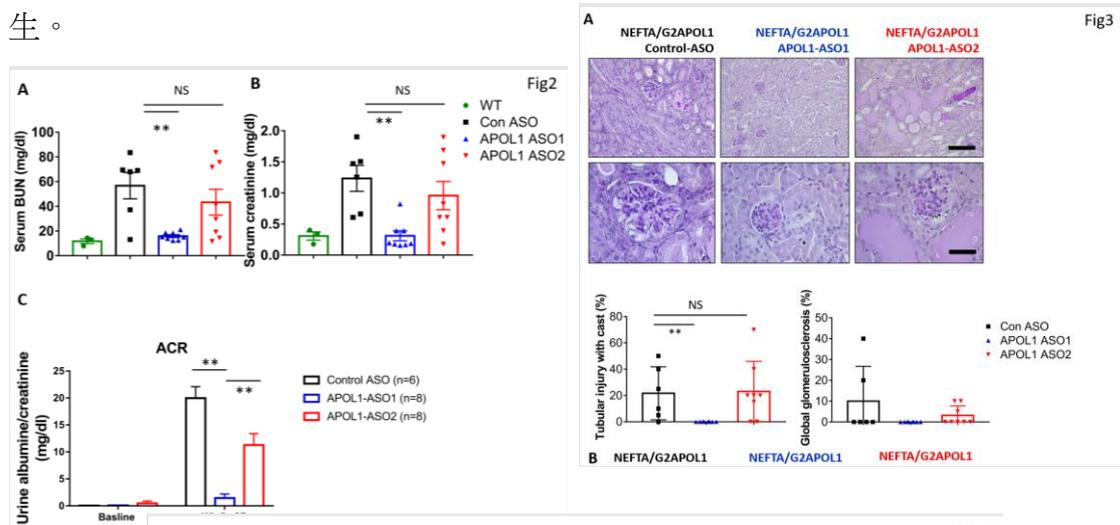
在建立缺血再灌注動物模型過程中,維持老鼠體溫恆定是重要關鍵之一,老鼠一般體溫約為 32 度左右,手術過程中需持續 37 度左右才能達到預期效果,但由於老鼠體積太小容易散失體熱,為此我先上網從 amazon 買了一般寵物冬天保暖用加熱板,之後再比價採購正式實驗用維持定溫加熱器(同時附有肛溫偵測),老鼠腹部的毛髮在手術過程中難免容易影響到傷口,還特地上網買了女生專用除毛膏手術準備時使用,雖說開刀為外科本業,但第一次幫老鼠手術還是會手抖怕怕的,畢竟體積太小一點點失血都可能致命,直到術後麻藥退了清醒過來才鬆了一口氣,也因此我把老鼠術後生龍活虎照片列印貼在我的桌前當作另類風景(人生最美麗的風景是一隻術後醒來的老鼠~~)!



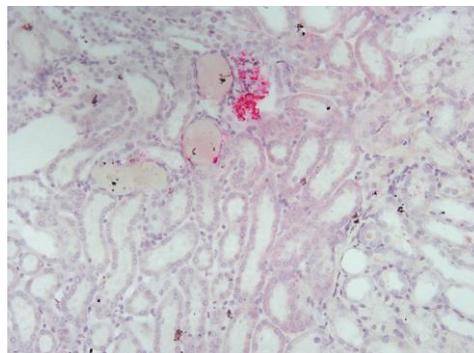
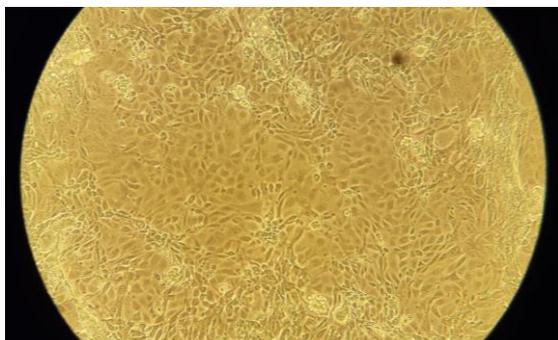
老鼠真的是人類在基礎研究的好朋友! 後來也學會如何建立 conditional knock out and gene expression animal models (有條件基因敲除及基因表達小鼠); 之後我的計劃之一是使用 *NEFTA-rtTA/TREG2APOL1-GFP* 小鼠, 在餵食 doxycycline 時 podocyte (腎臟足細胞) 表現 APOL1。APOL1 變異型是一種在中南美洲盛行的基因型表達, 原因是因為 APOL1 基因表達的病人被采采蠅 (trypanosomiasis) 叮咬之後會發生睡眠病會產生 APOL1 蛋白阻抗 (serum resistance - associated (SRA) protein) 導致 APOL1 gene 無法進行錐蟲溶解, 但有 APOL1 變異型 ~ variant G1 /G2 表達的病人可以規避因采采蠅叮咬所產生的蛋白阻抗進一步殺死治病的采采蠅, 但一旦有此兩個變異基因便很容易產生腎臟病變! 由於在整個中南美洲約有 13% 人口 (約 6 百萬人) 帶有此變異基因 (homozygous, high risk for renal disease), 若能研發出有效藥物就有機會大大降低中南

美地區腎臟病發生機率!

我們經由腹腔內連續四周注射 ASO; ASO 全名為 antisense oligonucleotides (ASOs) 可與特定訊息 RNA (mRNA) 結合而抑制其表現。接著藉由餵食 doxycycline 條件型表達足細胞 APOL1 變異型, 然後蒐集尿液血液比較蛋白尿與腎臟功能之變化 (如下圖 Fig1), 進一步犧牲老鼠做各種切片染色表較。結果發現在施打 APOL1 ASO1 這組老鼠出現蛋白尿及血液中腎臟功能指數明顯低於施打 control ASO 及 APOL1 ASO2 兩組 (如下圖 Fig2), 代表在 APOL1 G2 表現的情況下, 施打 APOL1 ASO1 可明顯抑制其表達 (knock down), 也進一步減少腎臟纖維化產生 (如下圖 Fig3), 將有機會對此類病人做個人化治療, 降低其體內 APOL1 表達, 減少日後腎臟疾患之產生。



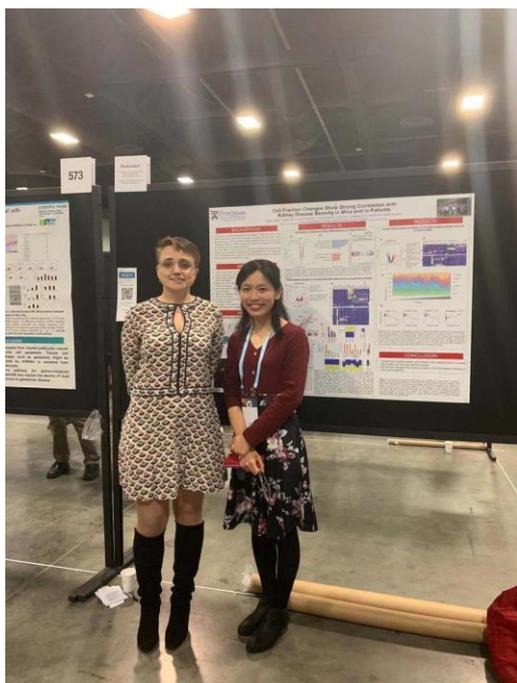
之後也開始試著學習各種實驗室技巧，從最基本的辨別老鼠公母，剪腳趾做基因型鑑定開始，一路學習 RT-qPCR, western blots, cell cultures, 各種染色技巧 (IHC, RNA scope, IF……)，也試著自己做老鼠的腎臟上皮細胞培養、加藥，研究基因型與藥物對於上皮細胞分化與纖維化的影響 (SOX4 與腎臟損傷纖維化或許有關，而



fenofibrate 可以增加脂肪酸代謝，期能改善腎臟纖維化程度)，期盼將來回國能一圓在臨床上碰到狀況問好問題，進到實驗室自己驗證找出好答案的心願！

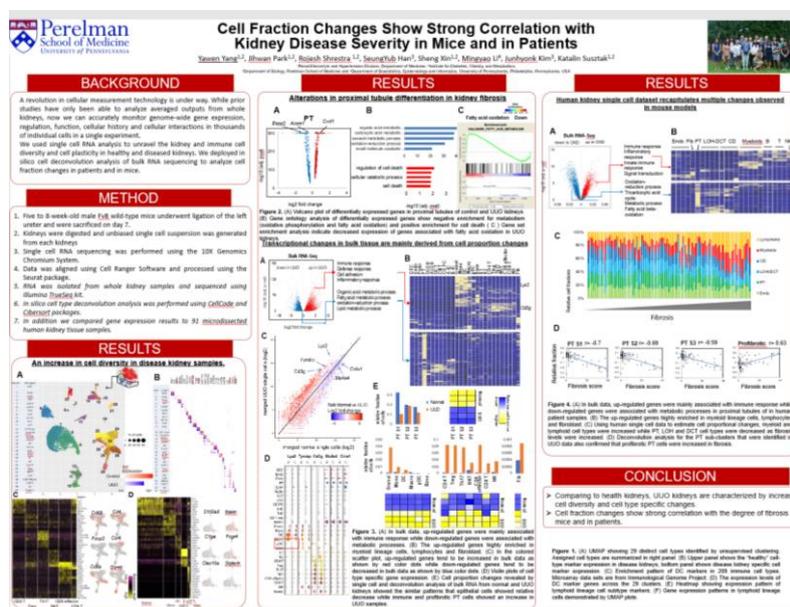
若要說國外所見所聞與我們最大的差別，應該要算是生物資訊分析 (bioinformatics)，送完定序之後(不論是 DNA or RNA) 都需要藉由生物資訊好手將這些數據加以整理分析成有意義的結果，先前提到實驗室裡發表 science 論文的作者本身就是從 wet lab (基礎研究) 出身，之後自學 dry lab (生物訊息分析)，所以很能從 data 當中獲得資訊，當然對於沒有太多數學背景的我來說，撰寫程式是一件很不容易的事情，不過在 labmates 協助教導之下也算是有個開端，期待將來有機會能運用

這些技巧進行分析。



結合生物訊息分析所獲得的資訊與實際動物模式操作驗證的結果，很幸運地以一個不是腎臟科醫師的身分參與了美國腎臟科年會，比較腎臟損傷與正常鼠的單細胞定序，我們發現細胞多樣性大為增加，進一步分析發現這些增加是來自於發炎球細胞的出現，然而與代謝相關的基因表現在腎臟損傷時卻是下降的 (尤其是脂肪酸相關代謝)，代表腎臟損傷時體內為發炎增加，代謝性相關基

因表現減少，可做為未來嘗試治療腎臟衰竭的目標研究。試著英文簡介同時與來自世界各地好手交流，這應該是人生難得也是唯一的一次經驗，獲得許多的新知，也更期許未來不論在哪个領域都能好好研究做出一些有意義的成果來！



#### 四、治療及服務模式

雖然我去的是基礎實驗室，但很幸運的是 2019 年 9 月在外科部黃俊升主任帶領之下參加了在 Boston 舉辦的 SAAS (society of Asian academic surgeons), 會中遇見 HUP 乳房外科主任 Julia, 身為華裔女醫師，在她的引薦帶領之下，開始每周一去參與乳癌臨床討論會，8:00 開始的討論會一樣是將一周以來需要討論的個案做些診斷治療處置方面的意見交換，結合放射科病理科多科醫師討論未來治療的方針。既然都來到了腎臟科的地盤，也固定參與 HUP 每周三中午的腎臟科討論會，主題大多是由各主治醫師教授針對某些特定疾病或是自己目前研究領域做一探討報告，深入淺出，收穫頗多！

#### 五、與現行本院之比較

我大部分的時間是在實驗室工作，比起窗明几淨管理有條有理的共同研究室，Upenn 的實驗室顯得古色古香，當然如前所述尖端儀器設備還是有，回國之後更加覺得共同研究室真好，也能充分感受到臺大醫院對於研究的支持。由於 Upenn 校園

廣大，研究單位也多，所以除了必有的動物中心之外，也有專屬的 cell center 可以今日下單，明日取貨 primers，各種常見耗材比方說各式 buffer 也能迅速補貨不須外訂，各實驗室之間也能相互支援，比方說曾經想做 SOX4 基因表現對於腎臟上皮細胞分化之影響，讀論文發現緊鄰在 UPenn 旁的 CHOP 曾發表過類似論文，書信討論結果便在對方實驗之餘取得幼鼠上皮細胞進行培養，進一步和一般型幼鼠比較各種上皮分化指標與纖維化相關因子，各種行政等待與花費相較之下都是較為節省，這點或許是臺灣地小人稠但還是算少比較不足的地方。

至於臨床部分我大多參與臨床討論會，比較起本院的乳癌多科團隊會議，HUP 的會議上是由主治醫師針對自己這段時間治療的個案提出較為需要討論的進一步報告（我們是由總醫師統一報告），比較特別的是他們也能秀出顯微切片影像討論病理切片，由病理醫師講解說明。雖然沒有真正接觸臨床照顧病人，但整體而言臺大的臨床討論與多科 combine 病人照顧的模式已經與世界一流學院的附屬醫院同等級，各種臨床試驗也都積極參與，對病人的照護已屬世界一流醫院水準。



此外 Katalin 教授是腎臟科醫師，但她屬於研究型主治醫師，因此每年需要負責臨床業務的時間大約只有 3 個月，主要以病房照會為主，並沒有直接 primary care 病人，因此能專心致力於各種研究部分。

## 參：心得

感謝創傷醫學部的全體同仁支持，更感謝胡瑞恒主任協助讓我得以展延一年，此次難得的經驗讓我有機會體會完全不同的生活，放下一個臨床醫師的身分，全心投入基礎研究的領域，因為是自己前往美國學習，也因此享受了或許有點孤獨但也蠻難得的單身生活，跟著小自己十幾歲的博士後從頭學起，有時連自己都想嘲笑自己的笨拙，但也是漸漸摸出一點頭緒。曾經與幾位來自中國大陸的訪學醫師聊過，在他們的訓練中，有些人選則是一段時間進到實驗室札實訓練，他們的 thinking process 與實驗設計操作真的都很完整成熟。這跟美國住院醫師申請有 MD/PhD combine program 有些類似（而且聽說還比較難申請），對於真正有興趣想做研究的醫師提供另一個選擇，能及早立定志向也能專心於研究一段時間，或許反過來想在有了基礎實驗的底子之後，將來在臨床上遇到可能研究的題材才更有機會問好問題，然後試圖找出好答案！

疫情與黑人事件的抗議導致美國生活大變，架上空蕩無一物連許多土生土長的美國人都前所未見！隔離的時間當中除了研讀論文線上會議之外，也省思自己過去臨床研究工作的不足與能更臻於完美之處，不知道是幸或不幸，連國民兵鎮壓的場景都親臨現場，又是一次畢生難忘的經驗了！至我九月份歸國，美國生活仍未恢復常態，復健之路仍漫長，在臺灣 14 天隔離日子裡天天被里幹事問候，時而因訊號不佳警察登門拜訪，臺灣防疫原來是如此難怪有目共睹！珍惜臺灣的正常生活，也感謝那段不同的生活經歷。



剛開始回國曾有一段時間想要做一番大事業，心中充滿了憧憬，不過回歸現實面考量，沒有錢沒有人，臨床業務慢慢加重與

生活繁瑣事項漸漸湧現，偶爾只能用美國行的愉快記憶激勵自己，提醒有機會還是要把握機會做些研究！

## 肆：建議事項

目前由申請至出國當中有兩年的時間，雖說可以多做準備，但往往也容易產生大變化；再者國外實驗室雖多，毛遂自薦 cover letter 寫了卻通常不容易得到回應，這次出國的經驗也讓我一直在思考這個問題，此行出去對於將來想要出國學習的後輩同事是否能有穿針引線的效果，因為不論國內外，能有所引薦都是比較容易成功入門的關鍵之一，若能有更多這方面的資源將有助於未來訪學出國的執行與成效，拓展視野與國外人脈建立相信也是此行最大收穫之一。

美國物價跟生活費甚高，自己出去第一年頂多是打平收支，展延的這一年中幸好有存款，不然真的很驚人！出國的這兩年國內開銷一樣照常，再加上出國的高消費，到了展延第二年幸好有基金會補貼（感謝江伯倫教授協助，臺大醫院調升了補助金額），最終雖然遇上疫情有些驚恐與不完美，但仍舊是收穫滿滿與感謝！

參考文獻：

1. Park J, Shrestha R, Qiu C, Kondo A, Huang S, Werth M, et al. Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease. *Science* 2018;**360**:758-63.
2. Kang HM, Huang S, Reidy K, Han SH, Chinga F, Susztak K. Sox9-Positive Progenitor Cells Play a Key Role in Renal Tubule Epithelial Regeneration in Mice. *Cell Rep* 2016;**14**:861-71.
3. Huang S, Park J, Qiu C, Chung KW, Li SY, Sirin Y, et al. Jagged1/Notch2 controls kidney fibrosis via Tfam-mediated metabolic reprogramming. *PLoS Biol* 2018;**16**:e2005233.
4. Li SY, Park J, Guan Y, Chung K, Shrestha R, Palmer MB, et al. DNMT1 in Six2 Progenitor Cells Is Essential for Transposable Element Silencing and Kidney Development. *J Am Soc Nephrol* 2019;**30**:594-609.
5. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, Qiu C, Dummer PD, Soomro I, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med* 2017;**23**:429-38.