

让免疫细胞节食

研究人员尝试治疗免疫疾病新方法

大约12年前,Gary Glick和妻子注意到他们的儿子Jeremy出现了异常。这位美国安阿伯市密歇根大学免疫学家和化学生物学家回忆,儿子的成长似乎滞后于双胞胎姐姐。“他们一起成长,但他的发育似乎停止了。”当时,Jeremy大约9到10岁,他看起来苍白无力,有些病恹恹的,并开始唠叨胃部和其他地方疼痛。

身为医生的Rachel Lipson Glick为儿子难解的病症所困扰。其他医生也是如此。大概花费了3年时间,他们才排除了各种癌症、内分泌故障和其他潜在的病因,发现Jeremy存在克罗恩病——由免疫细胞问题引发的一种消化道炎症。诊断结果从此让Jeremy的生活变得艰难。现在,这位22岁的青年正在一所高校读大学四年级,为了控制症状,他需要注射抗体药物阿达木单抗。他的余生也需要使用这种药物或其他免疫抑制疗法。

或许机缘巧合,Jeremy可选择的药物之一来自他父亲的研究成果。Gary Glick和越来越多研究人员深信,免疫细胞驱动的一个条件有可能是新陈代谢。

过去20年来,他一直在寻找靶向免疫细胞代谢适应的药物。Glick创建的一家公司Lycera的临床试验正在评估首批治疗牛皮癣和溃疡性结肠炎(与克罗恩病相关的一种肠道疾病)的药物。

药物公司还在研发其他候选产品。研究人员在探索使用改变新陈代谢的现有药物,如治疗糖尿病的二甲双胍和2-脱氧葡萄糖(2DG)。“这是一个令人兴奋的时期。”马里兰州巴尔的摩约翰斯·霍普金斯大学医学院免疫学家Jonathan Powell说,“或许,所有免疫性疾病都是代谢疗法的靶标。”

癌症研究人员也在尝试扰乱细胞代谢,甚至在测试免疫学家正在研究的一些相同药物。很多科学家坚信,这一策略对免疫性疾病比肿瘤更有效,因为治疗那些疾病的药物仅需要抑制数量相对较少的过度兴奋细胞,而非消除它们。而抑制免疫细胞的现有药物如阿达木单抗,会损害人们对于病原体的防御,但Glick和其他科学家认为,这些不利条件并不会影响他们的策略。他说,聚焦过度活跃的免疫细胞提供了“在绕过免疫功能的同时,直接靶向这些细胞的一种方式”。

免疫代谢的变化

20世纪20年代,德国医生与化学家Otto Warburg首先意识到免疫细胞存在一种为自己提供能量的特殊方法。为了驱动这种活性,细胞需要生成三磷酸腺苷(ATP)分子。它们能够通过糖酵解产生,这是一种分解葡萄糖的生物化学通路。或者,它们可以通过一个叫作氧化磷酸化的更加复杂的过程产生ATP,这需要由糖酵解产生能量



载体分子,但也会支持其他分解脂肪酸和氨基酸如谷氨酰胺的生化反应。

正常的身体细胞通常依赖于氧化磷酸化满足大部分能量需求,但Warburg发现,癌细胞增加了糖酵解。他还注意到,一些健康细胞依赖于糖酵解,如免疫细胞。

Warburg的研究方向是正确的,研究人员现在知道,当免疫细胞对抗病原体时,它们会降低新陈代谢,并产生ATP(主要通过氧化磷酸化)。而威胁来临,如在肺部繁殖的流感病毒,则会激活这些细胞,刺激它们与人入侵者作战。德国弗莱堡马普学会免疫生物学和表观遗传学研究所免疫学家Erika Pearce说,在这一点上,“它们经历了巨大的新陈代谢变化”。她指出,受刺激的细胞不仅仅需要更多的能量,一个被激活的T细胞每天可分裂若干次,很快就会产生数百万后代。为了维持这种活动,这些细胞还需要大量原材料,如DNA、蛋白质和脂质的前体细胞。

被激活的免疫细胞如何满足其对能量和分子物质的巨大需求取决于它是什么类型的细胞。被激活的辅助T细胞作为免疫指挥官,似乎遵循Warburg的范式。它们会消耗葡萄糖并加快糖酵解过程,尽管它们也会让氧化磷酸化的速率降低,并消耗更多的谷氨酰胺。细胞毒性T细胞可杀死肿瘤细胞和由病毒控制的细胞,它们的策略也与此类似。相比之下,免疫抑制调节T细胞则会继续从氧化磷酸化中获得大部分能量,即使开始活跃之后,它们还会更喜欢脂肪酸,而不是氨基酸和葡萄糖。

选择性能量来源

被激活的免疫细胞会改变它们所消耗的物质,以及它们用于分解能量以生成携带能量的ATP的代谢通道。一些类型的细胞会加载葡萄糖,增加糖酵解,而且它们会消耗更多的谷氨酰胺。脂肪酸仍然是其他细胞的主要成分,而这仍然依赖于氧化磷酸化。

代谢适应让免疫细胞可以发挥保护作用,但有时它们会让细胞出现故障。加州斯坦福大学免疫学家Cornelia Weyand说,例如,在类风湿性关节炎中,被激活的T细胞会进入关节。“它们喜欢那里,会留在那里,引起慢性组织炎症。”

这种行为反映了新陈代谢的变化。和其他被激活的T细胞一样,与类风湿性关节炎有关的T细胞依赖于糖酵解,但它们调整了通道生成更多的ATP和更多的分子前体以支持其快速分裂。它们会加速繁殖,并专门生成各种会促进炎症的细胞。这些细胞也成为更好的“体操运动员”,擅长在狭窄的空间中滑动到关节处。Weyand和同事发现,异常T细胞的细胞膜上长出了褶皱,使它们能够更深入地渗透到组织中。Weyand说,在关节内,移动的T细胞会帮助刺激其他细胞,形成类似于非愈合性伤口的病变,这将导致疼痛和进一步的关节破坏。她说:“细胞的新陈代谢控制着它的行为,而这种行为对病人没有好处。”

抑制免疫代谢为时尚早

Pearce说,干涉免疫细胞新陈代谢治疗



一旦触发其行动,免疫细胞会彻底检修新陈代谢,发生一些可被用来进行治疗的改变。

图片来源:Spectrum Science Communications

Gary Glick(左)发现一种药物,或可带来治疗影响儿子Jeremy健康的自身免疫性疾病的新疗法。

图片来源:Joe McNally

疾病的前景让她的一些同事感到害怕,他们担心这会破坏人体的整个防御系统,或者伤害其他重要的细胞。他们问她:“如果你给出糖酵解抑制剂,那不会杀死人吗?”但田纳西州纳什维尔范德堡大学医学中心免疫学家Jeff Rathmell说,只有一小部分免疫细胞(以及普遍的体细胞)促进它们使用这些通道,并不会受到代谢改变药物的影响。

然而,近日发表在《科学》杂志上的一项研究则对此提供了更多的支持,即抑制免疫代谢可以缓解人类疾病。该研究聚焦于一种名为富马酸二甲酯的药物,一种已获得美国食品和药物管理局(FDA)批准的治疗多发性硬化症的药物。尽管研究人员知道这种药物会抑制免疫细胞,但他们尚不确定其作用机理如何。由约翰斯·霍普金斯大学科学家带领的一个团队报告称,该化合物削弱了糖酵解所必需的一种酶,支持了该通道可被药物作为靶点的观点。

Glick坚信他和其他研究人员在做有意义的事情。他发现的化合物可追溯到上世纪90年代中期他所做的研究。“我在一定程度上支持它。”说。Glick和同事正在寻找一种能杀死B细胞(一种会导致狼疮症状的抗体生成细胞)的化合物,在对若干种化合物进行测试后,他们发现了一种能抑制氧化磷酸化所需的酶。

在儿子被诊断出患有克罗恩病之前,Glick一直在寻找能够修补免疫细胞新陈代谢的化合物,他表示Jeremy的病给他提供了额外的动力。“如果他每天早上醒来服用一颗爸爸发明的药,我会很激动。”Glick说。(晋楠编译)

一家公司营销技巧的背后

聚焦心理目标定位的科学依据

前不久,曾帮助特朗普赢下2016年美国大选的政治咨询公司剑桥分析因Facebook泄露用户信息再次登上报纸头条。多家媒体披露,在未获同意的情况下,剑桥分析从Facebook获取了约数千万用户的私人信息,并将其用于心理营销性质的政治营销活动。

但这些策略真的能影响选民吗?《自然》杂志分析了心理营销背后的科学。

什么是心理营销以及Facebook如何使用它?Facebook已经向广告商和活动人士提供了多种方式向特定受众发送特定信息。它通过年龄、性别、教育或对特定问题的兴趣等信息对其用户进行细分。但许多公司声称,心理营销是基于用户的个性特征来定位的。

在2013年,英国剑桥大学心理学家David Stillwell和Michal Kosinski通过研究发现,通过Facebook上点赞的数据,可以精准归纳关于个体用户的高敏感度信息,例如性格、性取向等。

研究人员将5.8万名志愿者作为研究对象,测试了其坦率、认真、外向、和善以及情绪不稳定性,这五大性格模型不受语言或文化影响。然后,研究组跟踪了他们在Facebook上的点赞倾向,并由此发掘了很多有趣的相关性现象,比如给歌手Nicki Minaj点赞的人们与“外向”高度相关、多次表达对Hello Kitty的喜爱是“坦率”的表现等。

Kosinski表示,利用五大性格模型表只能泛泛地解释一些现象,但一套机器学习算法能发掘出更深层次的关联,例如个人数字足迹之间的关联。这样一个更全面的个人特征档案就可以被创造出来了。

因此,建立与个性相关的模型的公司都可以根据自己的推断向Facebook用户发送广告,并可以定制广告。而且,一旦他们建立了一个模型,公司就不需要存储任何Facebook数



剑桥分析咨询公司伦敦办事处

图片来源:Chris J. Ratcliffe

据了。

但根据用户性格定点投放的广告真的有效吗?美国哥伦比亚大学商学院计算社会科学家Sandra Matz表示,在实验室环境中,有证据表明消费者对反映他们个性的营销信息反应更积极。在2017年的一项研究中,她与Kosinski和Stillwell合作,以性格外向与否为基础向Facebook的一部分女性用户推送了定制化的美容产品广告,结果那些看到与自己性格特征高度契合的广告词的用户,购买的商品数量要远远超过其他用户。

不过在研究中取得的效果不一定能完全

转化到实际应用中。达特茅斯学院政治科学研究专家Brendan Nyhan表示:在政治活动中,以性格特征为引导的宣传有一定积极作用,不过该作用的具体大小尚未被证明,也没有被量化。

2010至2017年在Facebook工作、现任职于麻省理工学院斯隆管理学院的社會科学家Dean Eckles也持同样看法。他表示,仅通过Facebook数据给个体用户搭建一个性格模型是可行的,不过基于这些心理特质进行营销,并不能证明不同的人群会因性格特征不同而做出截然不同的选择。

剑桥分析的母公司SCL从剑桥大学心理

学家Aleksandr Kogan那里得到了大量的Facebook数据。Kogan收集了大约3000万人的信息,并将预测人格得分提供给SCL。Facebook表示,传递这些数据是违反其规则的。

剑桥分析也曾承认进行过心理营销,不过称这些营销活动并非以Facebook数据为基础。今年2月,公司表示早已将当年从Kogan那里得到的数据全部删除。不过,《纽约时报》近日称找到了剑桥分析仍持有部分数据的证据。

但客观上讲,剑桥分析并不一定非得用Facebook点赞信息才能搭建用户性格模型。Kosinski表示,目前广告商有许多其他分析个人数字足迹的方法,比如推特推文、浏览器历史及手机通话规律。

Matz也表示,剑桥分析可能只是将Facebook作为一个向用户定向输送广告的媒介,而真正的数据采集及分析来自于其他渠道。

目前Facebook也专门为企业营销提供了很多独立服务,比如“相似的人”就可以根据商家对用户特征的要求,基于用户兴趣及个人基本信息,为商家筛选符合条件的用户群。Ryan已经看了剑桥分析公司使用的广告样本,他说:“在我看来,他们并没有把五大特征放在心上。”

不过,如果剑桥分析不会主动将营销细节和盘托出,人们也无从得知其中细节。一些科学家认为,通过让该公司披露其数据,可以对这一过程进行逆向追踪。在欧洲的数据保护法律中,公司必须告诉那些询问公司数据问题的用户,他们从哪里得到这些数据,以及这些信息被处理的原因。

目前,英国信息委员会已就剑桥分析事件展开调查,并检查了该公司在伦敦的办事处。(张章编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

英调查揭示 高校教师存在大量行为不当



What we do



Universities UK is the voice of universities, helping to maintain the world-leading strength of the UK university sector and supporting our members to achieve their aims and objectives.

在英国的一项全国性调查中,10名调查者中有4人表示他们曾受到教职员的性骚扰,但报告这些骚扰的学生寥寥无几。大多数受害者为大学教师,而非其他大学职员。

图片来源:Universities UK

对目前英国在校和在曾经在校生的主要调查发现,41%的调查者曾经历过高校教师的性骚扰,比如不恰当的评论、不受欢迎的触摸或骚扰等。研究生比本科生报告经历骚扰的情况更多。

大约有1840名跨教育阶段和性别的学生接受了这项调查,这是关于英国职工—学生性骚扰的首个国家范围内的研究。在1535名在校生受访者中,约12%的学生表示曾有教职员以让人觉得不舒服的方式触碰他们。

但只有不到1/10的受访者表示自己曾经历过性行为不当并将其报告给所在学校。该调查参与者、朴茨茅斯大学社会学家Anna Bull说,对于高校来说,数据表明高校在处理性骚扰问题上存在广泛的失败。Bull说:“有证据表明,随着时间的发展,高校正在完善调查和投诉过程。”

2016年,英国大学联盟(英国高校保护联盟)就处理性骚扰向各个机构提出策略。该联盟3月28日发布的一份评估发现,高校已经有了一些进步,尽管其速率有所不同。英国大学联盟发言人在对这份全国学生联合会(NUS)调查作出回应时说:“还有很多工作要做,特别是在处理员工对学生的性行为不当方面。”该联盟的评估表明,“积极的高级领导”对变革至关重要。

NUS报告发现,有16%的女大学生报告称曾受到教职员不受欢迎的触碰,而男学生的比例则为7%。“我们从行动主义和这一领域的个案工作推断,女性更易受到性骚扰,但我们仍对其中的差异感到惊讶。”Bull说。她表示,此次研究结果对性别平等和确保所有群体平等获得教育具有重要意义。(晋楠)

印度惩罚剽窃分级制度引争议



图片来源:JAMES ROYAL-LAWSON/FLICHER

印度政府采用了针对学术剽窃的第一批规定。一些研究人员认为,这些规定太过宽松;而另一些人则担心它太过火,会难以实施。

这些规定对印度当局所说的目前已普遍存在的问题采取了独特的应对方式。它们宣称,少量剽窃,即抄袭论文、文章、书籍、研究论文或其他文件的10%是可以接受的,但更广泛的剽窃将导致更严重的惩罚。这些规定在今年3月被印度大学拨款委员会(UGC)接受,该委员会负责监督印度高等教育,对所有大学都有约束力。

新政策为解决剽窃问题设立了四个层次,UGC则将其定义为“拿走他人的工作或想法并将其当作自有的做法”。剽窃的第一层被定义为“10%的相似点”,将不会受到惩罚。第二层为一份文本中有10%到40%是抄袭的,它要求学生提交修改后的手稿,并要求教师撤回抄袭的论文。如果一篇文章中有40%到60%是抄袭的,涉事学生将被停学一年,教师将失去年度加薪,并被禁止指导学生两年。学生在论文中超过60%出现剽窃时,该生将被从项目中清退,而对教师的惩罚则是将停止加薪两年以及将禁止指导学生的期限延长为3年。

这些惩罚可适用于每一项违规,“在最高级别层面”被发现反复违规的教师也会受到纪律处分,包括暂停或终止教职。

疟疾研究专家、班加罗尔印度国家评估与鉴定委员会(该委员会为UGC的一部分)执行主任Virander Singh Chauhan说,这些规定“是朝着正确方向迈出的非常必要的一步”。另一位高级官员P. K. Thakur说,“我们的目标是通过设立发现剽窃的系统,促进学术研究,阻止剽窃。”

但是一些科学家并不认同这些观点。“这是一个笑话吗?”核物理学家、班加罗尔国家先进研究院前主任Valangiman Subramanian Ramamurthy质问。Ramamurthy表示,“剽窃就是剽窃,这样的层级是不可接受的。”他呼吁UGC重新考虑其决定。

其他研究人员则持相反的观点,他们认为,UGC应该认识到,在不需要创造性或新颖表达的文本中,大面积的剽窃不可避免。“只有N种方法可以定义离心分离或蛋白质印迹,如果你让所有研究人员都去做出解释,只会导致更多的混乱。”古鲁大学生物技术教授Nandula Raghuram说。(冯维维)