

14.8.2013



فأك



شفرة الظلام

البحث عن الأسباب الوراثية
لداء الزهايمر

رادولف اي. تانزي
آن ب. بارسون

تعریف
د. سامر عبد المحسن الآيوبي

مكتبة العبيكان

truepdf.net

فك شفرة الظلام

البحث عن الأسباب الوراثية

كتاب me
لداء ألزهايمر

ketab.me

Best Books

رادولف إي. تانزي

آن ب. بارسون

تعریف

الدكتور سامر عبد المحسن الأيوبي

مكتبة العبيكان

فك شفرة الظلام

Original Title:

Decoding Darkness

The Search For The Genetic Causes Of Alzheimer's Disease

Copyright © 2000 by Rudolph E. Tanzi And Ann B. Parson

All rights reserved. Authorized translation from the English language edition.

Published by Perseus Publishing. Cambridge, Massachusetts

حقوق الطبعية العربية محفوظة للبيكان بالتعاقد مع برسوس لنشر - الولايات المتحدة الأمريكية

© العبيكان 1424هـ - 2004م

الرياض 11595، المملكة العربية السعودية، شمال طريق الملك فهد مع تقاطع العروبة، ص.ب. 62807
Obeikan Publishers, North King Fahd Road, P.O. Box 62807, Riyadh 11595, Saudi Arabia

الطبعة العربية الأولى 1425هـ - 2004م

ISBN 9960 - 40 - 316 - 5

© مكتبة العبيكان، 1424هـ

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

بارسون، آن ب

فك شفرة الظلام البحث عن الأسباب الوراثية لداء الزهايمر. / آن ب. بارسون؛ رادolf
أي تانزي؛ سامر عبد المحسن الأيوبي. - الرياض، 1424هـ

ص: 14 × 21 سم

ردمك: 5 - 316 - 40 - 9960

1 - الزهايمر (مرض)

أ. تانزي، رادolf ي (مؤلف مشارك) بـ-الأيوبي، سامر عبد المحسن (مترجم)

ج. العنوان

دبيو: 616 . 831

1424 / 1041 رقم الإيداع:

ردمك: 5 - 316 - 40 - 9960

جميع الحقوق محفوظة. ولا يسمح بإعادة إصدار هذا الكتاب أو نقله في أي شكل أو واسطة،
سواء أكانت إلكترونية أو ميكانيكية، بما في ذلك التصوير بالنسخ «فوتوكوبى»، أو التسجيل،
أو التخزين والاسترجاع، دون إذن خطى من الناشر.

All rights reserved. No parts of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system,
or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or
otherwise, without the prior permission of the publishers.

إلى نونانز وجميع الأشخاص
الذين يعانون من المرض
وإلى

آن م. رودولف أ. تانزي وكارثرين وكريستوفر روجرز

المحتوى

| | |
|-----|-----------------------------|
| 11 | كلمة شكر |
| 15 | مقدمة |
| 27 | 1. اشطر، الصق، الطخ، اسبر |
| 63 | 2. لب الموضع |
| 113 | 3. الصبغي المرشح |
| 135 | 4. الذهاب إلى الصيد |
| 179 | 5. الجينة الغربية |
| 203 | 6. من المجاعة إلى المأدبة |
| 231 | 7. طفرات، إلهامات |
| 265 | 8. عند الفئران والبشر |
| 287 | 9. مضمار سباق الجينات |
| 335 | 10. المنيت الثاني والأربعون |
| 367 | 11. فك عقد السلسلة |
| 397 | 12. مغامرة في الأمل |

فهرس الأشكال

| | | |
|-----|-----|---|
| 20 | I.1 | الجينات المنتشرة على طول الصبغي |
| 43 | 1.1 | ثلاثة أمثلة عن الخرافات يمكن أن تحصل في الد.ن.أ. |
| 59 | 2.1 | موضع ارتباط الواسم جي 8 بجينة هنتفتون |
| 67 | 1.2 | صورة مجهرية للمويعة النشوانية في القشر الدماغي |
| 79 | 2.2 | صورة مجهرية للويحات ألزهايمر والكتل المتشابكة فيه |
| 114 | 1.3 | جينة والامتدادات الفاصلة من الد.ن.أ. المشفرة (إكسون) وغير المشفر (إنترون) على طول الصبغي |
| 143 | 1.4 | من الد.ن.أ. للدر.ن.أ. للبروتين |
| | 2.4 | صورة مجهرية للكتل المتشابكة الليفية العصبية داخل العصبونات |
| 151 | 3.4 | القشر الدماغي البشري وفصوصه الأربع |
| 157 | 4.4 | المكان التقريبي لجينة النشواني بالنسبة لواسم د 21 س 1 |
| 177 | 1.5 | البروتين الطليعي للنشواني بيتا وقطعته النشواني - بيta التي تبرز من الخلية |
| 184 | 2.5 | البروتين الطليعي للنشواني بيتا ومنطقة مثبط البروتياز الخاص بها |
| 191 | | |

- 3.5 تدل الظلال على تشابه الحموض الأمينة بين مثبط
بروتياز البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا في البشر والحلزوون 199
- 1.6 بروتين جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا وقطعة النشوانى -
بيتا الصغيرة 222
- 2.6 البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا مقسوم بالبروتياز «الجيدة» 223
- 3.6 البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا وموضع المفرزات الثلاثة 225
- 1.7 البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا: موضع أول طفرة
اكتشفت لأنزهايمر 238
- 2.7 البيتيد بيتا وتجمعته أولاً إلى ليف ثم إلى لوبيحة 249
- 3.7 بروتين جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا: أول ثلاث
طفرات مكتشفة ومواقع قص المفرزات الثلاث 258
- 1.8 صورة مجهرية لإمراضيات القشر 266
- 1.9 تضييق المنطقة المشبوهة من الصبغي 14 من 30 مليون
أساس إلى 3 ملايين أساس ، ثم إلى مثلث برمودا 325
- 1.11 السلسلة المحتملة للأحداث الإмарضية في أنزهايمر
1.12 البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا وموقع المفرزات
استهدف تحالف بريستول - سيبيا المفرزة غاما 389
- 2.12 زيادة إنتاج النشوانى - بيتا 42 مقابل نقص تنظيفه
402
- 433

كلمة شكر

ولدت فكرة هذا الكتاب في شارع ستورو في بوسطن في 7 تشرين الثاني / نوفمبر سنة 1995. كان مطلع النجوم في ذلك اليوم في جريدة بوسطن غلوب يوحى بالانطلاق. كانت النصيحة: «ألغِ الكلمة مستحيل من قاموسك». منذ ذلك الحين، أبعدت دائرة واسعة من الناس تلك الكلمة جانباً وشجعتني على المضي في مشروع هذا الكتاب في كل خطوة من الطريق. الأمر الأكيد هو أنه يستحيل أن نشكركم بما يفيكم حقكم.

وبالخاصة، فإننا ندين بالشكر لجوي غلينر، لمشاركتنا في ذكريات زوجها ودعمها المتمحمس؛ ولكايني ونغ، لوصفه الدقيق للعلوم في مخابر جورج غلينر، ولجيم غوسيلا، لتوجيهاته الهمامة ولتدقيقه للحقائق خاصة فيما يخص عمل هنتنغتون؛ ولدينيس سيلكوي، لقراءته الدقيقة للكثير من الفصول، ولتصحيحاته المفيدة، ولمساهمته في الكثير من التفاصيل المهمة؛ لبيل كومر، لمداركه الحكيمية التي لا حصر لها في عالم الدوائيات ولكونه معلماً ذكياً؛ لروبرت تيري،

لوضعه الخلفية التاريخية و لكونه أيضاً معلماً ذكيّاً؛ لويلما واسكو، وجون هاردي، ومايك مولان، وجيري شيلينبيرغ، وكريستين فان برويكهوفن، ديل شينك، وجون بريتنير للكم الهائل الذي قدموه ولمراجعتهم لأقسام مختلفة؛ ولبول رايا، لباب مشاورته المفتوح؛ ولجين بول فونساتيل، لإرشاداته العميقـة في علم الأمراض العصبية؛ ولكاـثلين أوـتـينا، لـشـروحـها الصـبـورـة؛ ولـشـريكـيناـ الحـمـيمـين - ستيف واغـنـر وـسامـ سـيسـودـيا - اللـذـينـ نـدـيـنـ لـهـمـاـ بالـكـثـيرـ. كماـ أـنـناـ مـدـيـنـاـ أـيـضاـ لـكـارـمـيلاـ أـبـراـهـامـ وـ دـوـرـاـ كـوـفـاـكـسـ، لـأـفـكـارـهـماـ وـلـلـسـمـاحـ لـنـاـ باـسـعـمـالـ مـجـمـوعـةـ صـورـهـماـ. يـسـتحقـ هـنـرـيـ فـيـسـنـيـسـكـيـ كـلـ الشـاءـ وـالـتـقـدـيرـ وـقـدـ تـرـكـ لـنـاـ بـعـدـ وـفـاتـهـ مـرـاجـعـ كـثـيرـةـ، إـضـافـةـ إـلـىـ تـفـويـضـهـ لـنـاـ بـرـوـايـةـ بـعـضـ القـصـصـ المـمـتـازـةـ.

منحت عائلة نونان لهذا الكتاب الحقيقة الواقعية التي لا تقدر بشـمـنـ عـمـاـ تـواـجـهـهـ العـائـلـاتـ المـعـرـضـةـ لـلـخـطـرـ. لـذـلـكـ لـاـ نـسـطـطـعـ أـنـ نـعـبـرـ عـنـ جـزـيلـ اـمـتـانـاـ لـكـمـ جـمـيعـاـ، جـوليـ، وـبـاتـ، وـمـالـكـومـ، وـإـيرـيكـ، وـفـرانـ، وـالـآـخـرـينـ منـ العـائـلـةـ بـمـنـ فـيـهـمـ الأـزـوـاجـ وـالـزـوـجـاتـ لـمـشـارـكـتـناـ معـهـمـ فـيـ لـحظـاتـ حـيـاتـهـمـ وـ إـضـافـاءـ قـوـتـكـمـ كـعـائـلـةـ عـلـيـنـاـ جـمـيعـاـ.

إنـ كـنـاـ قـدـ اـسـطـعـنـاـ أـنـ نـعـطـيـ التـفـاصـيلـ بـدـقةـ، فـإـنـ ذـلـكـ يـعـودـ بـالـفـضـلـ إـلـىـ المـزـيدـ مـنـ الـآـخـرـينـ: مـيـرـيـ آـنـ أـنـدـرـسـونـ، وـلـاريـ أـلـتـسـتـاـيلـ، وـمـارـكـ باـكـسـتـرـ، وـمـيـرـيلـ بـنـسـونـ، وـكـاثـرـينـ

بيك، وديبوره بلاكر، ودانى تشن، وألان كوهين، وليندا كورك، وبيتير ديفيس، وكفن فيلسنستاين، وبلاس فرانغيون، وروبرت كاتزمان، وكيفن كنسيلا، وفيرجينيا لي، وإيفان ليبررغ، وريتشيل نيفي، وتوني بالادينو، وهنتنفتون بوتر، ورشارد روبرتس، وكاثلين سويذر، وجون تروجانوف斯基، وبول وتكنر، وبروس يانكنر، وتابعى سيبايا السابقين، وكل من قدم خبراته.

نقدم عرفاناً أيضاً لمجموعة العاملين في قسم المجموعة الخاصة في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، لتوفير الأوراق الخاصة بجورج غلينر؛ ولبرنامج التاريخ الشفهي، قسم المجموعة الخاصة في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس لسماحه بالاعتماد على مقابلة التاريخ الشفهي التي أجرتها مع روبي لمنحة بيوجامعة في مشروع التاريخ الشفهي والأرشيف للعلوم الطبية الحيوية لرعاية بيوجامعة في المكتبة الملبيين بالمساعدة في مكتبة كاونتني الطبية في جامعة هارفارد و في مكتبة بوسطن العامة.

يستحق أعضاء وحدة الوراثة والهرم في مشفى ماساتشوستس العام التقدير والثناء لا لمساعدتهم المبذولة فحسب، بل أيضاً لإفساح المكان لهذا المشروع. نقدم الشكر لكل منكم، وبلما واسكو، ودورا كوفاكس، وأشلي بوش، ودونا رومانو، وتاي - وان كيم، ديردي كوتور، ودينيس مك دوغول.

لحسن الحظ، فإن أحد أعضاء المجموعة السابقة كان روب موار، وهو عالم في كيمياء البروتينات تدين الكثير من صفحات الكتاب لموهبة الرائعة في رسوم الكمبيوتر.

تبعد حقيقة أن هذا الكتاب قد أخذ شكلاً ثلاثي الأبعاد من الجهود الغيورة لثلاثة ناشرين. شكرأ لك، جيفري روينز لتحمسك لهذا المشروع ولتبنيك له. شكرأ لك، دو كوفر، عميلاً فائق الفطنة والاحتضان. وشكراً لك، أماندا كوك، لقراراتك الحكيمية حول المحتوى ولكونك محررة من الطراز الأول. لقد مكن فريق إنتاج الكتاب، الذي ترأسه ماركو بافيا، الكتاب من أن يتمتعن إلى الوجود: شكرأ جزيلاً لجميع جهودكم.

عندما لوحت كلمة المستحيل بالتهديد، فهرتها الأسرة والأصدقاء الخالص. نرغب إليكم أن تعلموا - كل واحد منكم - كم يعني لنا صمودكم معنا.

د. اي. ت و آ. ب. ب

مقدمة

لا يقارن إلا النادر من الكوابيس في هذه الحياة بالرعب الذي يجعله داء ألزهايمر. إن أكثر المظاهر الغدارة حقاً لمرض الدماغ المميت هذا هو أنه لا يمحق دماغ الشخص فحسب، بل أنه يفعل ذلك قبل أن ينهي حياته بسنين. ذلك أن أعراضه المبدئية بالنسيان وتبدلاته الشخصية تقترب كثيراً من الحالات الطبيعية بحيث أنها كثيراً ما تمر دون أن تلاحظ؛ وحتى عندما تلاحظ، فإنها تبقى لفترة طويلة دونما تفسير. عندما يبدأ المريض بإدراك ما يحصل، فإن ذلك لا يجعل إلا إرباكاً معدباً لكل من المريض والقريبين منه. ماذا يمكن أن يكون أسوأ من أن تشاهد شخصاً عزيزاً يتهاوى فكريأً، إلى أن لا يستطيع في النهاية أن يعرف على الوجه أو المحيط أو حتى نفسه؟

إن الحد الأكثر صرامة من المعاناة الجسدية في داء ألزهايمر هو الألم العاطفي الذي يحس به المريض والمشاهدين العاجزين حوله. تقول جولي نونان - لوسرن: «لا يمكن لمن لم يقاسي من المأساة أن يفهمها، ولا حتى خلص صديقائي».

شاهدت جولي، مع شقيقاتها الأربع وأشقائها الخمسة، أمها جوليا تاترو نونان تقضي نحبها بسبب شكل نادر من داء ألزهايمر يصيب الشخص في منتصف العمر ويعبر إلى 50 في المئة، وسطياً، من الأبناء. وبالتالي فإن جميع أولاد جولي العشرة، والذين تتراوح أعمارهم الآن من ست وثلاثين إلى ثمان وخمسين سنة، يحملون عبءاً أنهم معرضون وراثياً للخطر.

كان متبلوراً في ذكرياتهم لأمهم كم كانت تحب أن تغنى. بينما هم يكبرون، كانوا ينحشرون في السيارة في أيام الصيف الحارة، يرتدون ثياب السباحة، يقودهم غناء جوليما بجذل أغنية بعد أخرى وهي تصدح على طول الطريق إلى شاطئ مانوميت في ساحل ماساتشوستس الجنوبي. عندما كانت جوليما في بداية الأربعينات بدأت بدون تفسير تغنى أقل وتنحدر في مزاج اكتنابي، وتبعها أولادها إلى مستنقع من القلق، والمشاكل، والأذى. كانت أغنتها الضائعة أغنتتهم الضائعة.

كان ارتكاس عائلة نونان للمرض هو ألا يقفوا متفرجين. مما يتبرأ الإعجاب بهم، وكذلك المئات من العائلات الأخرى المعرضة للخطر، قدموا مساهمات لا تقدر بثمن للأبحاث، فساعدوا الآلاف منا الذين نشكل المجتمع العلمي لداء ألزهايمر في محاولة نبش الجذور الجزيئية للمرض. بدون مساعدتهم فإن السرد التالي للتقدم الهائل الذي أنجزناه في وقت قصير بشكل

ملحوظ لم يكن ليوجد لكي يسرد. حين واجه خطر احتمال أن يجري المرض كالثور الهائج عبر أجيال من عائلتهم الكبيرة، وضعت عائلة نونان د.ن.أ. أفرادها تحت تصرف الباحثين في مشفى ماساتشوستس العام في بوسطن. هناك تحت ذلك السقف بشكل أساسي، عملت على البحث في أسباب داء الزهايمر منذ بداية الثمانينيات، وأنا أعمل الآن كمدير لوحدة الوراثة والهرم في المشفى. على الرغم من أن الكلمات تعجز عن أن تصف بالكامل المخاوف والخسائر التي تواجهها العائلة المصابة بداء الزهايمر، فإن شيئاً يسيراً من أحاسيس عائلة نونان يظهر بين سطور هذه الفصول.

عندما اكتشف طبيب مرض جوليما في سنة 1967، كان يظن أن ذلك النمط من الخرف محدود في الأشخاص في منتصف العمر. لم يمض الكثير من الوقت حتى تم إدراك أن الآفات النموذجية - اللويحات النشوانية النموذجية والكتل المتشابكة من الألياف العصبية التي تهيمن على نسيخ الدماغ - تظهر أيضاً في الأشخاص المتقدمين في السن الذي يعانون من الخرف الشيفي، ويترکار منذ بالخطر. منذ ذلك الحين صار ينظر للمرض بمظهرتين اثنين. النوع النادر جداً، والذي يبدو أول ما يبدو في الأشخاص دون الستين من العمر، يعرف بداء الزهايمر ذو البداية الباكرة. وهذا هو النوع الذي أصاب عائلة نونان. عندما تحل نفس إمراضية اللويحات والكتل المتشابكة

على الأشخاص في عمر الستين أو أكثر، فإنها تسمى بداء ألزهايمر ذو البداية المتأخرة. إن النوع الأخير شائع جداً لدرجة أنه يصيب في هذا البلد (الولايات المتحدة) 20 في المئة من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم من خمس وسبعين إلى أربع وثمانين سنة، وقد ذكر أنه يصيب أكثر من 40 في المئة من الذين تبلغ أعمارهم خمس وثمانين سنة أو أكثر. لا يحصد أي مرض عصبي تنكسي مثل هذا العدد من الأرواح.

على الرغم من أن أعباء المرض صارت واضحة، فحتى الثمانينيات كان داء ألزهايمر يعتبر مرضًا غير جدير بالاهتمام، مرضًا لا يستجذب الكثير من الاهتمام في مجال الأبحاث. بدأ أولئك الذين يدرسون المرض يصلون إلى الاعتقاد بأن الشكل المبكر وراثي، وبالتالي فهو نتيجة لخطأ في الجينات. أما الحالات ذات البدء المتأخر، فقد كان يعتقد من ناحية أخرى أنها تسبب من مؤثرات بيئية، وليس عن طفرات في الجينات.

بشكل عام، فإن إصابة داء ألزهايمر للمتقدمين في السن أطفال اهتمام الباحثين. للأسف كان الرأي يقول: لماذا العمل على مرض ضحاياه على حافة القبر على أي حال؟ والأدق من ذلك، فإن التكنولوجيات التي كانت متوفرة لاكتشاف المعقد الغامض للدماغ البشري كانت محدودة. حتى اليوم، على الرغم من مرور عقدين على الخطى الجبار في العلوم العصبية، فإن التناقض الجوهرى لا يزال مستمراً. لقد زين الدماغ البشري

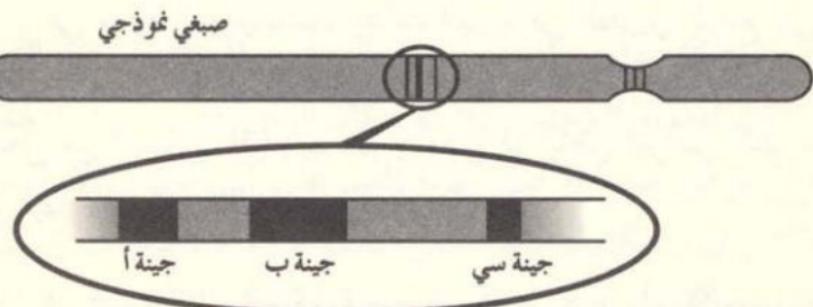
العالم بالأشياء الرائعة التي صنعتها - الكومبيوترات فائقة السرعة، والطائرات النفاثة، والأبنية التي تناطح السماء، والأدوية القوية - حتى بالمساحات الفعالة مثل التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير الطيفي المحوري التي تقدمت بمحاولاتنا لفهم الدماغ كما نفهم القلب والرئة.

مع ذلك، وكما يقول ستيفن فنسنت، وهو عالم أعصاب في مشفى مك لين خارج بوسطن، بشكل ملائم جداً: «إن دماغنا يقضي وقتاً صعباً وهو يحاول أن يفهم ذاته. وهو لا يزال جاهلاً تماماً بالكيفية التي يعمل بها كعضو موحد يجعلنا أفراداً متميزين». يلاحظ فنسنت أنه حتى دماغ البزاق، وكيف يمكن البزاق بأن تكون بزاقاً، يغير العلماء. إذا كان من الصعب فك شفرة أغاز الدماغ السوي، فتخيل الصورة المحببة التي يقدمها الدماغ المريض.

في بداية الثمانينيات، بدأت الثورة في الطريق الرائع إلى داخل عنصري العالم الأحيائي الحيويين - الجينات والبروتينات - تجعل من الممكن القيام ببحث يفحص في باطن أمراض البشر، بما فيها تلك التي تستولي على الدماغ.

إن الجينات، المكونة من جزيئة الـ د.ن.أ - (الحمض النووي الريبي ناقص الأكسجين)، هي أساس جميع الخلال الموراثة في جميع العضويات الحية على سطح الأرض. إن كل

جين هو نص كيميائي خطى، رسالة خاصة مشفرة مؤلفة من الأسس النوكليotide الأربعة - أدениن A، غوانين G، تيمين T، سيتوزين C. وكل من الجينات هي جزء ومغلف من خيط د.ن.أ. أطول بكثير - هو الصبغي. لذلك فإن الجينات ببساطة هي عبارة عن رموز لمعلومات موروثة منشورة بشكل متقطع على الصبغي. يملك الإنسان ثلاثة وعشرين زوجاً من الصبغيات - واحد من كل زوج موروث من الأم وواحد من الأب - مما يعطينا نسختين من حوالي 100,000 جين. توجد المجموعة المتكاملة هذه داخل نواة جميع الخلايا تقريباً. على الرغم من أن كل منا يرث نسختين من كل جين نوعي، فإنه يوجد في الواقع أنماط مختلفة كثيرة من كل جين يتواجد في مجمع الجينات العام في المجموعة السكانية، يمكن لأي منها أن يورث. يمكن أن تختلف الأنماط الكثيرة من نفس الجين بعض الأسس القليلة فقط.



الشكل 1.1 الجينات المنتشرة على طول الصبغي
رسم: روبرت د. موار

حيث أن الجينات والبروتينات أساسية جداً في القصة التي ستتلى، تصور، كما أفعل أنا كثيراً، بأنها عبارة عن شخصيات في مسرحية، كما هي حال الملوك، فإن الجينات نوعاً ما تبقى متوضعة على عروشها داخل نوى الخلايا. ولكن كل جين تقريباً تعطي رمزها الحيوي لصنع بروتين ما، مع كون البروتينات مثل العبيد في عالم الأحياء. حالماً تصنع البروتينات بناء على شفرة الجينات فإنها تقوم بكل عمل مهم تقريباً في نجاة العضوية. يتراوح هذا العمل في الإنسان من صنع نسج للأعضاء، إلى صنع أنزيمات تحدث تبدلات كيميائية من أجل هضم الطعام وال حاجات الأساسية الأخرى، إلى كل شيء آخر عملياً يحافظ على الترليون خلية في الجسم سعيدة وعاملة.

الأهم من ذلك هو أن الجينات تعطي التعليمات للبروتينات. لذلك فإن بينة الجين وبروتينها الموافق مترباطان. إذا حدث أن احتوت جينة على خطأ فادح، أي طفرة، في تسلسل أسمها، فإن صنع البروتين الموافق قد يتغطّل. ولكن، في بعض الأحيان، قد ينجو البروتين المعيب، وتمارس بنية الحموض الأمينة المعيبة نشاطها الاعتيادي. حسب مقدار الانحراف عن الطبيعي، يمكن أن يؤدي ذلك إلى حصول مرض معين.

في سنة 1980، في ضربة حظ وتوفيق موفقين، صدف أن دخلت في فريق انتطلق ليظهر تكنولوجيا غريبة لإيجاد جينات المرض وبروتيناته. في ذلك الزمن، لم يكن قد حدد إلاً عدد

ضئيل جداً من الجينات البشرية. ذلك أن هذه الجينات تتوضع في سواد نواة الخلية، صغيرة إلى أبعد حد وغامضة. بالنسبة إلى شخص في العادي والعشرين من عمره والذي كان مفتوناً أساساً بالجينات، فإن الواقع على اعتاب هذه المهمة (التي يرأسها جيمس غوزيلا في مشفى ماساتشوستس العام) كان أبعد من كل ما حلمت به عن مستقبلي المهني. تضمنت هذه التجربة محاولة تحديد العيب الجيني الذي يكمن وراء داء هنتنغيتون، وهو مرض تنكس عصبي، والذي ربما مثل داء ألزهايمر قد آذى البشرية منذ أمد سحيق. إن الحصيلة المذهلة لم تضع جينة هنتنغيتون وعيها في متناول اليد فحسب، ولكنها علمت الباحثين أيضاً طريقة انطلقوها بها في ملاحقة الجينات المعيبة التي تكمن وراء آلاف من الأمراض الأخرى.

وبالمصادفة، مباشرة على أعقاب النصر في داء هنتنغيتون، حصل فتح في داء ألزهايمر تزامن مع مسار من الأبحاث كان مشروع هنتنغيتون قد ساقني إليه. لقد وجدت نفسي فيما بدا وكأنه موقف مثالى. كنت متأكداً، وكلى طاقة وحماس، بأنني لو طبقت نفس الطريقة التي تعلمتها من مشروع هنتنغيتون، فإني سأستطيع أن أحدد الجينة الطفرة المسؤولة عن الشكل النادر ذي البدء المبكر لداء ألزهايمر - وهي خطوة أولى قد تؤدي إلى علاج كل من الشكلين الباكر والمتأخر من المرض.

لم نكن أنا ولا أحد آخر يعمل في نفس الأبحاث ندرك

عمق المستنقع الذي كنا نتجه نحوه. لم يكن عمل التحرير في داء ألزهايمر منذ ذلك الوقت، ذلك العمل الذي يقوم به عدد متزايد من العلماء من اختصاصات مختلفة وقارات مختلفة، لم يكن سوى عملاً سوياً. مع ذلك في أقل من عقدين انتقلنا من معرفة القليل فقط عما يسبب خرف ألزهايمر - والذي هو التعبير الظاهر على تنكس الخلية الدماغية الشديد - إلى معرفة ما يجري بشكل غير سوي على عدة جبهات. لكن لا نزال مع ذلك في حيرة عن الكيفية الدقيقة التي تحصل فيها الأمور.

إن الخطير الرابط لهذا الكتاب هو التطور خطوة بخطوة، لنظرية معينة لاقت دعماً واسعاً. تقدم هذه النظرية تفسيراً يسهل تصديقها ليس فقط إلى الحد الذي جعل المئات منا يبيعونها أنفسهم، بل إن كل شركة أدوية كبيرة تقريباً وعدد لا يحصى من شركات التكنولوجيا الحيوية بصدق أن تصمم جيلاً جديداً من الأدوية بالاعتماد على مبدأ النظرية الأساسي. مع بداية سنة 2000 فإن أول هذه العلاجات، بعد أن أظهرت نتائج مشجعة على الفئران، قد بدأ بالتحدي الأقصى - الاختبار على البشر. حتى نحن الذين ساهمنا في بناء أساس النظرية نميل لأن نهر عجبًا. حتى وقت قريب، كانت فكرة احتواء الضعف الذهني عقيمة مثل محاولة كبح تيار نبع من التفجير. إن كوننا الآن في نقطة اختبار أدوية مشتقة من هذه النظرية العجيبة أمر يبدو وكأنه معجزة.

هناك نظرية تناول الكثير من الاهتمام، وقد ترسخت في علم الجزيئات الوراثي، وهي تتعلق باللويحات النشوانية التي هي توضّعات من البروتين التي تغمر النسيج الدماغي لمريض ألزهايمر بشكل غير طبيعي. إن المقدمة المنطقية للنظرية النشوانية هي أن هذه التوضّعات - أو الليفات التي تشكّل وحدة جزئية منها - ملوّنة مباشرة بالضياع الوحشي للعصيّونات. تمثّل هذه النظرية وجهة نظر مهيمنة، ولكن يجب أن نذكّر أنّها لا تزال مجرّد نظرية. قد تظنّ أنه بسبب تلقيها مثل ذلك الدعم القوي فإنّ هناك اتفاقاً عاماً حولها، لكن الأمر ليس كذلك. لا يزال الكثير من الخبراء من داخل وخارج الحقل ينظرون إلى أي نموذج دوائي ينشأ عنها على أنه رمية بعيدة ضالّة.

مع أنّ النظرية النشوانية تبقى أكثر تفاصير داء ألزهايمر شعبية، فقد بُرِزَ الكثير من النظريات الأخرى وما نتّج عنها من تصميم لأدوية لا تزال قيد الأبحاث والتطوّير. مع أنّ كتاب فك شفرة الظلام هذا يبحث ويفحّص هذه العلاجات الكامنة بعمق أقلّ، فإنه يحاوّل أن يظهر أنّ هذا المجال الغني من المنظورات هو في الواقع الجائزة الحقيقة. لقد كان هناك زمان انتقد فيه حقلنا بأنّه ينبع دائمًا عن مدى قربه من الوصول إلى دواء فعال. أما اليوم، فقد أصبحت إزالة جлад المرض احتمالية قائمة وليس مجرد حلم عابر.

وأخيراً، فإنّ حقل أبحاث داء ألزهايمر قد اكتسب سمعة

معينة بأن أعضاءه متقددون ومشakisون ومندفعون - وهناك لحظات مر فيها مثل ذلك. لكن ما لم يتكلم عنه ويكتب عنه هو مدى الصداقة الحميمة التي نمت عبر السنين بين الكثيرين منا. مع أنها قد لا تتوافق دائمًا طوال الوقت، فإننا قد حشرنا معاً ضد عدو أكبر بكثير. تحية قلبية لجميع الزملاء الكثرة، ونرجو من الله أن نصل قريباً إلى الجواب.

أذاع الوالد الفخور الأباء عبر الهاتف لعائلته وأصدقائه في أغواان، ماساتشوستس وفي كل مكان آخر. «إنهما توأم، بارك الله فيهما، لقد وضعت ليلى توأمًا من ابنتين متطابقتين». لم يمض وقت طويل حتى كانت الصغيرتان جوليا وأغنيس تعثران في خطواتهما الأولى وتجران بعضهما إلى اللعب الشقي. لقد كانتا نسختين طبق الأصل، من خصلة الشعر الذهبي المفتول إلى الركبتين المدورتين - عدا عن غمازة عميقة كانت عند جوليا على الخد الأيسر بينما كانت عند أغنيس على الخد الأيمن. كان الزمن في العشرينيات من القرن العشرين، وهي الأيام التي ظهرت فيها اسطوانات التسجيل الدوارة الجديدة وسيارات تي الرياضية، والتي كانت فيها حقيقة الطبيب السوداء تحتوي أولاً وأبداً على سماعة وزجاجات من المورفين. كانت ذراع الطب لا تصل لأبعد من الجلد؛ وكان مصدر معظم الأمراض أعقد من أن يدرك. لقد كان الناس يعلمون عن الجينات - في حالة التوأم الحقيقي، أنها جينات متطابقة - لكن الجينات كانت بعيدة المنال

مثل الحمم في مركز الأرض، ولم يكن أحد يعلم مم تركب أو مدى جودة أو سوء مجموعة المورثات التي ورثها الشخص. ولذلك، مع أن جوليا وأغنيس تاترو أزهرتا فتاتين جميلتين مفعمتين بالحيوية والنشاط تنطلقان أبعد من الحياة، فإن أحداً لم يكن ليشك بالذى يكمن تحت السطح. ولم تظهر ولا أي إشارة لما سيحصل. تقدم المرض شيئاً عبر مساره المؤذى بصمت مطبق، تماماً مثلما كان يفعل حتى قبل أن تعلم أمهما أنها حامل بهما.

1

اشطر، الصق، الطخ، اسبر

جاءت كوميضم البرق، كبلهام من السماء.

ادوارد او. ويلسون، «الطبيعيون»، في تعليقه على اكتشاف واتسون
وكريك سنة 1953 لبنينة الد.ن.¹

عندما كنت في العاشرة والعشرين من العمر، وقد تخرجت
للتوي من الجامعة، كنت قد أودعت في نفسي الفلسفة الطاوية
بأنه كلما كان تدخلك في سير الطبيعة أقل، كلما كان الاحتمال
أكبر بأن تجد طريقك الحقيقي في الحياة. جاءت هذه الحكمـة
من قصاصة من كتاب اكتشفته في المرحلة الثانوية - التاو تي
شنغ. إذا رجعت بالنظر، فإنه يبدو أن سماحي لنفسي بأن
«تنطلق حسب الأقدار» قد أثمر، لأنه في ذلك الخريف، ودونما
مؤشر سابق، قدمت فرصـة العمر نفسها لي، وهي فرصة عرفـتي
على الطريقة العلمـية الجديدة المذهلة ودفعـتي لاحقاً للعمل في
الأبحاث على العلل الوراثـية في داء ألزهايمـر.

كان السبت يوماً غائماً من شهر أيلول/سبتمبر سنة 1980، وبعد الصيف الهايدي بدا أن بوسطن قد تحفظت بعودة الخريف. كانت شوارع منطقة بيكون هيل الضيقه مكتظة بالسيارات، وكانت أبنيتها ذات الطوب المعوج مليئة بالسكان والطلاب الذين بدوا مشغولين في عملهم. حتى القوارب على نهر تشارلز التي تعبر الخط المائي بين بوسطن وكامبريدج كانت تسرع باندفاع. بعد عدة أبنية شرقاً في شارع بلوسوم، والذي كانت تتحنى خلف مشفى ماساتشوستس العام، كان أنا وأعضاء فرقة فانتاسي الموسيقية نتحرك مثل مركب حمل بضائع ثقيلة. على الرغم من أننا كنا قد حرمنا النوم ولا نزال نترنح من آثار حفلة الليلة الماضية، فإننا مع ذلك استطعنا بمساعدة المصعد أن ننتقل أدوات الفرقة الموسيقية إلى صالة الآلة الطائرة، وهي المكان الليلي في قمة فندق الهوليدي إن الذي كان يجذب جميع الناس بدءاً من البحارة البرتغاليين الزائرين إلى مثقفي الطبقة العليا أحياناً.

قبل أربعة أشهر، في أيار/مايو 1980، كانت جامعة روتشستر قد أرسلت بي إلى خضم العالم مزوداً بما كنت أأمل أن يكون زاداً كافياً - شهادة البكالوريوس في كل من التاريخ وعلم الأحياء. ملائني الأولى، بزمنها السحيق، بانطباع لا يمكن أن يمحى عن الأنماط والميول التي امتدت عبر القرون المؤرخ لها. بينما تركتني الثانية، التي تشرق من المستقبل، مجفولاً أمام

أبي الهول وهو يحلق من الحاضر - ثورة علم المورثات الجزيئي. كان أفق علم الأحياء مليئاً باحتمالات معقدة فاقت كثيراً خيال صائدي الجراثيم أصحاب الأعمال اللمعية مثل لويس باستور، وروبرت كوخ، وبول إيرلخ.

في أثناء دراستي التاريخية، التهمت كتاب توماس كوهن بنية الثورة العلمية التهاماً وتبنيت نموذجه القيمي. تترقى مجموعة من المعتقدات مع مرور الوقت، ثم تهوي تحت وطأة الأزمات التي تقود حتماً إلى نظام آخر من المعتقدات يصعد ومن ثم يهوي بدوره، وهكذا إلى أن تتضخم الصورة، كموجة تتدحرج نحو الأمام، بحيث يمكنك أن تستقر في طبيعة الأزمة التالية والرؤى الجديدة التي ستتخض عنها. الآن وقد أصبحت عالماً، أصبحت أكثر إدراكاً بأن النماذج التي نؤمن بها هي في معظمها خاطئة. في يوم من الأيام سيكون الدهر قد عفا عليها مثل الفكرة التي تخيلها فرانس ميزمير في القرن الثامن عشر، عن الكيفية التي يمكن تخلیص الناس بها من الأمراض: صفهم مقابلين لأشخاص أصحاء في أنبوب من الماء، ودع كل مجموعة تمسك سلسلة معدنية طويلة، ودع القوى الإيجابية للمغناطيسية الحيوانية تتدفق من الأصحاء إلى المرضى، شافية إياهم بشكل معجز. لكي تنطلق الثورات العلمية، يجب أن توضع تساؤلات حول النظريات الحالية، وأن يمزق الوضع الحالي. منذ السنين التي قضيتها في روتشستر كنت دائمًا أرغب

في إحداث الأزمة التالية، وأن أقدم الإلهام المسبب للتحول التالي في النموذج العلمي. ذلك هو التحدي العملي - طرح العقائد القديمة والاقتراب أكثر من الحقيقة.

لكن الثورة العلمية كانت أبعد شيء عن ذهني في يوم السبت ذلك على قمة فندق الهروليدي إن. لقد كنت في غمرة أزمة وجودية بعد انتهاء حياتي في الكلية. لماذا وجدت أنا؟ ما هي الحياة؟ كان يبدو أن العيش كموسيقي منفوش الشعر مبتذل والعزف مرة أخرى مع أصدقائي الموسيقيين من أيام الثانوية هو أفضل طريقة لاستعادة بعض المنظور. عندما كنت في العاشرة من عمري، سمع لي عمي جون بأن أنشر وأضم الأوكروديون الأحمر الذي كان يعزف عليه في المراكز القديمة في أرجاء مدینتنا كرانستون في ولاية رود آيلاند، ومنذ ذلك الوقت التصقت بمقاتيح البيانو والأدوات الموسيقية والحساسات الكهربائية. كنت أعزف البلوز والجاز والروك والبوب والإمبروف وبعض العزف الكلاسيكي. كان كل شكل يغذي الآخر. أصبحت أدرك أنني عندما كنت أعزف الموسيقى كل يوم - حتى ولو بشكل غير رسمي، كما كنت أفعل طوال مرحلة الكلية - كانت الحياة دائماً أفضل بالنسبة لي. وعندما لم أكن أعزف. كانت المصيبة تحل بشكل أو بأخر.

مع انتهاء الكلية، ملأت الفراغ على لوحة المفاتيح الموسيقية في الكثير من فرق أصدقائي الموسيقية. ليلة بعد ليلة،

وأحياناً سبع ليال في الأسبوع، كنا نغنى وندور في الحانات المليئة بالدخان وفي النادي المترفة المليئة بالمرأيا المتشرة بين ساحة كنمور في بوسطن وناحية بروفيدنس الشرقية. بعد جمع الأدوات المروع، وقرباً من الفجر، انقلبت عائداً إلى منزل والدتي في كرانستون للحصول على القليل من ساعات النوم الثمينة. إجمالاً، لم أكن أرى الكثير من ضوء النهار. على الرغم من أنني كنت أتخيل في أحلامي اليقظة أحياناً أن يكون لي مستقبل مهني في الموسيقى إلا أن ذلك لم يكن محتملاً. منذ حادثة فقدت فيها وعيي على المسرح عندما صدمتني الستراتوكستر القاسي الذي رماه رتشي بلاكمور من فرقة الشهرة البنفسجية العميقة، بدأت أفكر في مستقبل آخر.

كان عرض فرقة فانتاسي في فندق هوليدي إن ترينينا لجان ودين على أغانيتهم القديمة التي لا تزال جميلة. لا بد أن رائحة الخريف في الهواء قد أيقظت في الرغبة بالمزيد من الثبات في حياتي، لأنه حالما رتبنا أشياءنا، مشيت في نزوة هوى عبر زاوية الطريق للنظر في إعلانات الوظائف في بناء بلفنش في مشفى ماساتشوستس العام. لفت نظري إعلاناً معيناً: «مطلوب مساعد في دراسة تبحث في وراثيات الأمراض العصبية. تلزم خبرة في الارتباط الجيني والهضم بالأنزيمات المقيدة. اتصل بجيمس غوسيلا»..

عندما كنت صبياً كنت أنظر إلى مشفى ماساتشوستس العام على أنه الجبل الأولمبي الذي يسكنه أنصاف القديسين الذين يرتدون المعاطف البيضاء أو الخضراء، والذين عليهم أن يهربوا إلى مكان ما. كان والدائي يديران خدمة سجلات طبية، وكثيراً ما كانا يأخذاني مع شقيقتي التوأم آن معهما عندما كانا يحضران أو يوصلان التقارير الطبية في المشفى. كان أحد الأماكن التي تبدو من عالم آخر والتي زرتها في مشفى ماساتشوستس العام هو مدرج قبة إيثر، والذي يوجد في قمة عدد ضخم من الدرجات المقرضة. هنا في هذا المكان، بعد أول عرض سنة 1846 للتخدير وهو نعمة الله التي أسبغها على الجراحة، أعلن جون كولنتر وارن، «أيها السادة، ليس هذا بدجل!» سمعت أنه في مكان ما من المشفى توجد المشرحة، والتي كان يشار إليها على أنها «شارع ألن»، وهو الاسم السابق للشارع خارج بابها. كما كتب لويس توماس في شعر يحمل ذلك الاسم، لا يموت أحد أبداً في مشفى ماساتشوستس العام؛ بدلأً من ذلك فإن المرء «يتنهد ببساطة، ويدير عينيه، ويذهب إلى شارع ألن». لا يزال حتى يومنا هذا، يردد أحياناً في المشفى تعبير لطيف يصف الموقف البغيض، عندما «ترسل شخصاً إلى شارع ألن» فإن ذلك يعني أنه قضى نحبه بالفعل.

منذ عمر باكر، وبدون شك بسبب تأثيري بمهنة والدتي، كنت أتخيل أنني سأكون طبيباً. طبيب قلب. كيف يتحقق ذلك

القلب دون أن يكون متصلاً بـمأخذ كهربائي في الحائط؟ ولكن بعد أن بدأت الدراسة في الكلية، اختفت فكرة أن أكون طبيباً بسرعة، حيث جذب اهتمامي حقل علم الوراثة الجزيئي الذي كان يحيط بي من كل جانب. كان يمكن للمرء أن يحس بأن هناك شيئاً ضخماً على وشك الوقوع. كانت بذور هذا العمل قد بذرت قبل قرن من الزمن من قبل الناـسـكـ الأـوـغـسـتـيـانـيـ غـرـيـغـورـ مـانـدـلـ، والـذـيـ اـفـرـضـ سـنـةـ 1865ـ بـعـدـ سـنـينـ منـ التـهـجـينـ الصـبـورـ لـلـبـازـلـاءـ فـيـ حـديـقةـ مـعـبـدـهـ فـيـ مـورـافـياـ، أـنـ زـوـجاـ مـنـ الـمـكـونـاتـ الصـغـيرـةـ جـداـ وـالـمـخـتـفـيـةـ فـيـ الزـرـعـ يـفـسـرـ كـيفـ يـنـقـلـ جـيلـ منـ الـأـجـيـالـ خـلـالـهـ. القـشـرـةـ الـمـلـسـاءـ أوـ الـمـجـعـدةـ، اللـونـ الـأـخـضـرـ أوـ الـأـصـفـرـ - باـحـتمـالـيـةـ يـمـكـنـ حـسـابـهاـ لـلـبـازـلـاءـ الـبـنـاتـ.

الارتباط الجيني. الأنزيمات المقيدة. يعود الفضل إلى طليعة من علماء الجزيئات في روتشستر في أنني تعلمت أداتي التعامل مع الجزيئات هاتين. فهما من بين الأدوات الأساسية التي تمكّن العلماء من الوصول إلى داخل الد.ن.أ، وهو الجزيء المكون للجينة، مع أنه لم يعزل حتى الآن إلا عدداً قليلاً من الجينات من العضويات. الارتباط الجيني - حقيقة علمية جميلة استنتاجت في مخابر توماس هنت مورغان في جامعة كولومبيا في أوائل القرن العشرين - كان أساس علم الوراثة الماندلي. إذا كانت أي قطعتين من الد.ن.أ. تستمرا في أن يتوازآن معاً خلال أجيال متعددة، فإن ذلك يدل على أنهما قريبتان بنوية في المجين. ساعدت هذه الملاحظة العلماء على

رسم خارطة موضع الجينات على الصبغي، وهو شريط الد.ن.أ. الذي تتوضع الجينات على طوله كما تتوضع علامات الإنشات على طول مسطرة القياس - معظم ذلك في جينات العضويات الصغيرة. طبقت في روثستر تحليل الارتباط عدداً لا حصر له من المرات لكي تتبع وراثة جينات معينة في الجراثيم. كان الأمر يتطلب عدداً لانهاية له من الأجيال. تضمن العمل إطعامآلاف من المخلوقات الصغيرة، وجعلها سعيدة ومستعدة للتزاوج، فارشاً على الصفائح مزارعها المتکاثرة ومن ثم فارشاً المزارع من جديد، يفصل بين الجيل والأخر حوالي عشرين دقيقة.

الأنزيمات المقيدة، وهي أداة أخرى لا غنى عنها، تطبق على الموجة الأحدث من علم الوراثة - الهندسة الوراثية. تتألف هذه الأنزيمات من مواد كيميائية دقيقة مهدمة تعمل كمقص، شاطرة الد.ن.أ. تأتي الأنزيمات التي يستعملها العلماء في معظمها من الجراثيم. إذا غزا فيروس جرثوماً، فإن أنزيمات الجرثوم المقيدة تقطع الد.ن.أ الفيروس في أماكن محددة، وبالتالي «تقيد» من قدرته على التضاعف والسيطرة على الجرثوم. تجند الجراثيم المقيدة في جهازنا الهضمي، على سبيل المثال، هذه الأنزيمات لكي تعطل العناصر الممرضة المهددة للجسم. عندما عزل العلماء هذه الأنزيمات من الجراثيم لأول مرة في السبعينيات، كانت الفكرة وراء ذلك هي أنه باستعمال الأنزيمات المقيدة لقطع ووصل الد.ن.أ، فإن الجراثيم يمكن

أن تستخدم لهدف آخر: يمكن للعلماء أن يدخلوا الجينات البشرية إلى داخل الجرثوم، وحيث أن الجراثيم تتضاعف بسرعة، فإنها يمكن أن تشكل مقادير كبيرة من نسخ إضافية للجين البشري، وبالتالي كميات كبيرة من البروتينات البشرية العلاجية مثل الأنسولين لعلاج داء السكري وهرمون النمو لعلاج اضطرابات النمو. ولكن حين صار العلماء ضليعين أكثر في تقسيم الشرايطة الطويلة من الد.ن.أ إلى قطع صغيرة، بدا أيضاً كفكرة مفيدة أن تدرس ببساطة الجينات التي تنتهي للمجين البشري.

في روتشرست، حيث انجذبت إلى الهندسة الوراثية، تعلمت كيفية استعمال الأنزيمات المقيدة لقطع - أو هضم - الد.ن.أ، وكيفية لصق قطع الد.ن.أ مع بعضها بأنواع أخرى من الأنزيمات؛ وكيفية قياس أطوال مختلفة من الد.ن.أ. بالإضافة، اكتسبت احتراماً مطلقاً للمنطق الراسخ لعلم الوراثة. استطاعت القياسات أن تستبدل التخمين في العلم بدرجة عالية من إمكانية التنبؤ الصحيح.

في يوم الاثنين التالي لليلة الهوليدي إن الشاذة، ذهبت إلى مكتب الموظفين في مشفى ماساتشوستس العام للبحث عن وجود مكان شاغر في مخبر جيمس غوسيلا. بعد أن وجهوني

نحو وحدة علم الوراثة وجدت نفسي وجهاً لوجه مع غوسيلا نفسه. كان رجلاً طويلاً القامة ضخماً، ولم يكن يبدو أكبر كثيراً في السن مني وأنا في العادمة والعشرين، لكن شعره البني القصير، ونظاراته السوداء ثخينة الإطار، وبنطاله الجينز الجديد، وسلوكه العلمي الجدي كانوا على تقىض كبير مع شعري الأسود الكثيف الأجدد البالغ إلى الكتفين، وشاربي الأشعث، وبنطال الجينز المهترئ، وقميصي القطني قصير الأكمام الذي يحمل رسم «الموت الممتن» - كنت قد استبدلت العنصرتين الأخيرتين بيذلة في ذلك اليوم - بحيث أني قدرت مباشرة أنه من المحتمل ألا أنتلأع وأني لن أحصل على الوظيفة.

كان غوسيلا من أوتاوا كما علمت، ولقد حصل على شهادة الدكتوراه في علم الأحياء من مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا في شهر حزيران الماضي. بحماس واضح، وصف لي التجربة التي كان يديرها، والتي، إذا توفر التمويل الكافي، ستتطلب عمل الكثير من الفنيين. كان تصميم التجربة عظيماً، حيث أنها كانت تشمل على طريقة عبقرية مختصرة لإيجاد وتحديد الجينات - أو بشكل أدق العيوب في الجينات - المرتبطة بأمراض البشر. حيث أن تكنولوجيا تحديد مكان جينة الجرائم التي كنت قد تعلمتها في روتشستر لا يمكن أن تطبق على البشر - لا يمكن مد الآلاف من البشر على صفحة بترى الخاصة بزرع الجرائم ولا تظهر أجيال جديدة كل عشرين دقيقة - فقد بدت

طريقة غوسيلا المختصرة بالغوص مباشرة وراء جينه بشريه ما معقوله بشكل فاتن بالنسبة إلي. من الواضح أن تشعبات المشروع في المستقبل بالنسبة لعلم الوراثة البشري وللطلب ستكون هائلة، خاصة وأن الباحثين كانوا قد بدأوا لتوهم بإدراك العدد الكبير من اضطرابات البشر التي تنشأ عن جينات معيبة.

الطريقة التقليدية التي حاول فيها المجتمع الطبي أن يفهم أصل المرض كانت من خلال الأعراض ومن خلال تهتك الأنسجة والأعضاء. ولكن في الحقيقة، إن كل منها بعيد عن نقطة نشوء الأمراض الموروثة بعد نقطة المطر المرشوشة من السحابة السوداء. المداخلة الأحدث، والأكثر دقة، ولكن المحدودة، هي عزل البروتين الذي يتراافق مع مرض محدد ومن ثم العودة للوراء من بنيته لتحديد الجينه التي أنشأته. تحدد البروتينات المرتبطة بمرض بفحص السائل أو النسج المتأثر بالمرضية وملاحظة البروتينات التي هي غير طبيعية في كميتها أو/ وفي طبيعتها. إذا كانت الجينه الموافقة للبروتين معيبة، فقد تكون الجينه هي المحدثة للمرض. إن الجينه المصابة بطفرة في فقر الدم المنجلی على سبيل المثال قد تم التوصل إليها بهذه الطريقة، بالتعقب بداية من بروتينها المترافق مع الخضاب.

ولكن هناك عائق في عمل علماء الوراثة وهو أن البروتينات المتعلقة بمعظم الأمراض الوراثية لم تحدد بعد. لذلك يستحيل عزل جيناتها. الأكثر من هذا فإن المرض يمكن

أن يشوه تنظيم أنواع كثيرة من البروتينات كأثر ثانوي. كما يلاحظ جيم غوسيلا اليوم: «إن فارقاً معيناً في بروتين ما لا يعد بأن يوصلك إلى الجينة المسئولة بشكل أساسي عن أول وأهم تبدل معيب». أما عن المجاهر، فحتى مع أن قوتها تتحسن بسرعة، فإنها لا تزال ضعيفة جداً لأن تشاهد بها الجينات. لكن الجينات مع ذلك ساعدت على كشف المشاكل الصارخة المتعلقة بالصبغيات، مثل عندما يسبب وجود نسخة إضافية من كل أجزاء من الصبغي 21 تناذر داون.

«إنها فكرة قوية وثورية بشكل هائل»، ذلك مقاله لي غوسيلا خلال مقابلة الوظيفة - «إيجاد جينة المرض بدون أي معلومات سابقة سواء عن بروتينها أو مكانها في المجين البشري». لكن الفكرة لم تكن قد وضعت بعد قيد الاختبار، وكانت تلك هي النقطة الحاسمة في المشروع - محاولة تحديد العيب الجيني الكامن وراء مرض موروث فاس معين كداء رقص هنتنغتون، والذي يعرف اليوم بداء هنتنغتون. هل كنت أعرف الكثير عن هنتنغتون؟ أعترف بأنني لم أكن أعرف الكثير، مع أنني كنت أدرك أن أحد أبطالي القدامي، المغني الشعبي وودي غوثري، قد توفي بسببه.

شرح لي غوسيلا بأن داء هنتنغتون، القاتل الذي لا علاج له، يخرب خلايا الدماغ المرتبطة بالتحكم بالحركة، مما يسبب اضطراباً حركياً يسوء بالتدرج. تسيطر حركات قلقة غير إرادية

إرتجاجية على ذراعي الشخص ورجليه ورأسه وجذعه. ومن هنا جاء تعبير الرقص الذي وصفه الطبيب جورج هتنغتون سنة 1872. من بداية المرض حتى الموت، يستمر المرض عادة لمدة عشر سنوات أو أكثر، ويبقى المريض مدركاً تماماً لحالته. على العكس من داء الزهايمير، فإن الخرف في داء هتنغتون لا يأتي ليعتق الدماغ إلا في المراحل المتأخرة. الشيء الوحيد الجيد في داء هتنغتون هو أنه نادر نسبياً، كما يشير غوسيلا، على الرغم من حقيقة أن الشخص إذا حمل طفرته الجسدية السائدة المسببة دائماً للمرض، فإن كل من أولاده معرض لخطر وراثة الطفرة وبالتالي السقوط ضحية للمرض بنسبة 50 في المئة. وحيث أن المرض لا يظهر نفسه عادة حتى عمر بين الثلاثين والخمسين، فإن الشخص سيكون قد أوجب أصلاً ومرر الجينة إلى أولاده بدون علم.

إن محاولة التنقيب عن جينة هتنغتون المعيبة، كما علمت من غوسيلا، كانت بشكل أساسي بسبب العمل الأساسي المبكر الذي حققه أرملة وودي غوثري، مارجوري. بعد إنشاء هيئة مكافحة داء هتنغتون سنة 1967، عملت دون كلل لكي تجذب الاهتمام إلى المرض، وتساعد أولئك المعرضين له، وتستجذب مساعدات الدولة. كان من بين أولئك الذين هبوا لمساعدتها عائلة ليونور وكسلر، وهي امرأة ذات موهبة خاصة أوجج تعرضاً للمرض المقعد همة عائلتها. قبل وفاة ليونور سنة 1978

بكثير، أسس زوجها ملتون وكسلر مؤسسة مرض هنتنغتون بهدف دعم المجتمع العلمي ليختبر علاجاً مفيداً، حتى ولو كان تجريبياً جداً، لإيقاف داء هنتنغتون .

في سنة 1979، ابتدع ديفيد هاوسمان وهو عالم الأحياء الجزيئية في مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا، والذي عرف بإنجازاته الباهرة في أبحاث السرطان، ابتدع طريقة في الاتجاه مباشرة إلى د.ن.أ. جينة مريض. كانت المداخلة النظرية، كما أخبرني غوسيلا، تختتم في مخابر كثيرة منذ السبعينيات. اشتملت هذه المداخلة على إيجاد واسمات في الجين يمكنها أن تكشف على أي صبغى يتوضع الجين المحدث للمرض. إن الجين البشري مشابه بشكل كبير عبر النوع البشري. لكن لوحظ أن الانحراف يمكن أن يبرز أحياناً على نحو غير متوقع في أنسنة التي يبلغ عددها 3 بليون أساس. يمكن أن يكون الانحراف صغيراً إلى حد ضياع أساس واحد أو زيارته أو استبداله؛ أو أن يكون طويلاً إلى درجة أن يمتد إلى الآلاف من الأسس المتكررة الزائدة. يمكن أن تقع الانحرافات في الجينة بذاتها. (ذلك هو السبب في أن كل جينة بشارية توجد بأشكال متنوعة كثيرة جداً، أو شكل مختلف، حيث أن الاختلاف المنفرد يؤدي إلى نمط مختلف). أو يمكن أن تحصل الانحرافات في الد.ن.أ. غير الجيني، أي الامتدادات الواسعة عبر الصبغى التي لا ترمز لبروتين معين (انظر الشكل 1.1).

يعتقد العلماء بأن هناك بعض الانحرافات غير مؤذية في الد.ن.أ. ذلك أنها لا تسبب المرض. لكن هناك انحرافات أخرى تسبب المرض. شرح غوسيلا بأن الفكرة الجديدة البسيطة جداً، كانت استعمال الاختلافات البريئة لتعقب النمط المؤذن. لا يمكنك بسهولة أن تعرف طفرة المرض؛ لم يقرأ إلا القليل جداً من المجين البشري بحيث أن التسلسل المعيب لا يبزr متميزاً عن التسلسل السليم.

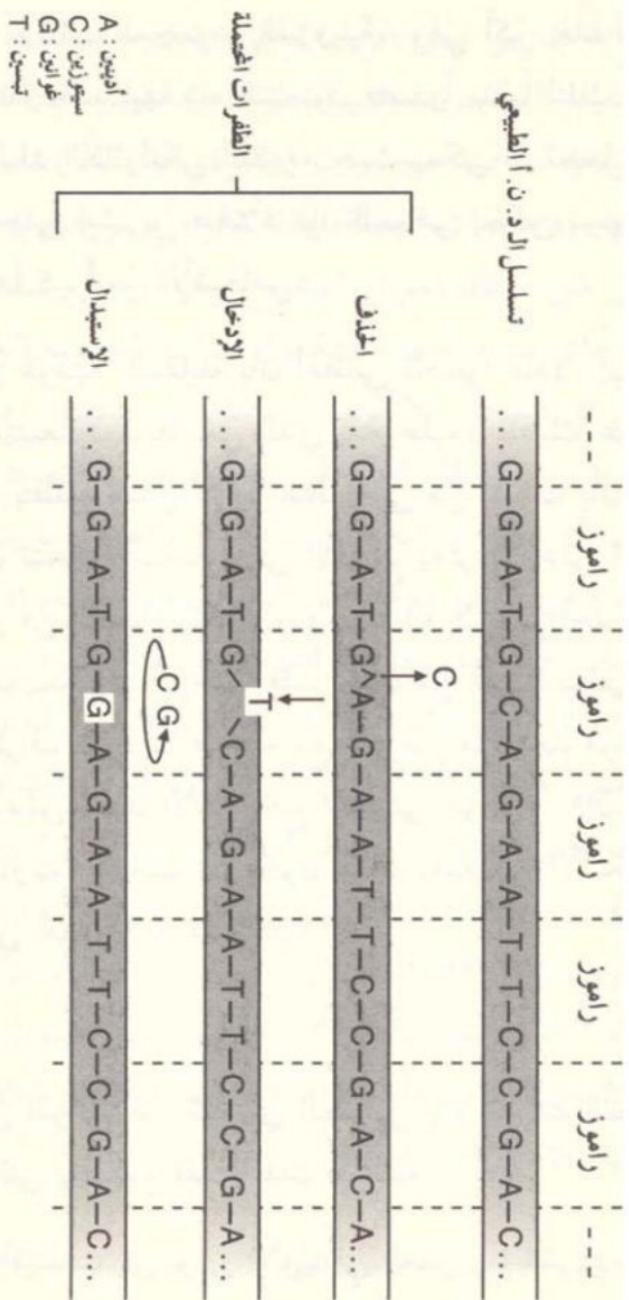
لكن ربما يمكنك أن تكتشف الانحرافات العشوائية في الد.ن.أ. بمقارنة مجین أشخاص من المجموعة البشرية. وإذا وجدت، عبر التحليل الجيني، تغيراً عشوائياً يحصل دائماً تقريباً في أجيال من أفراد العائلة الذين حصل لديهم المرض، ولكن كان هذا التغير غائباً في معظم الحالات في أفراد العائلة الآخرين الذين لم يصابوا بالمرض يمكنك عندها أن تستنتج أن التغير الذي وجد يقع قريباً من طفرة المرض في مدى ثابت من أسس المجين.

عاد إلى ذاكرتي عمل الارتباط الذي كنت أسيـر له في روتشرست جارفاً: إذا استمرت قطعتان من الد.ن.أ. - مثلاً جيتستان، أو كما في النموذج الذي يصفه غوسيلا، انحراف في الد.ن.أ. وطفرة الجين - بأن يورثا معاً عبر الأجيال المتلاحقة، فإن ذلك يدل على أنهما يقعان قريباً من بعضهما بدنياً في المجين. إنهم يجلسان قريباً من بعضهما - على نفس الشريط

ذاته من الد.ن.أ - بحيث أنهما نادراً ما يفترقان في الانقسام المنصف، وهو النقطة التي تنقسم فيها النطف أو البيوض وتقدم فيها نسختا الشخص من الصبغيات للتبادل ويعاد جمع المادة الوراثية من الآبوبين، ويمرر فيها هذا المجموع إلى الأبناء.

أشعل اقتراح هاوسمان في صيد الجينات ، والذي عرضه على عائلة وكسلر وكذلك على جوزيف مارتن ، الذي كان في ذلك الوقت رئيس قسم الأمراض العصبية في مشفى ماساتشوستس العام ، ناراً عارمة. كان مارتن حريصاً جداً على العرض ، وكذلك كانت نانسي وكسلر ، إحدى بنات ليونور التي سرعان ما أصبحت مديرية مؤسسة الأمراض الوراثية. أصبح المشروع حقيقة حالما قدمت مشفى ماساتشوستس العام طلباً للتمويل ونالته من المؤسسة القومية للصحة حيث أن التمويل وجد بسبب المبادرة من الكونغرس بدعم التقدم في مواجهة داء هنتنغيتون. أوصى هاوسمان إلى مارتن بأن يكون تلميذ هاوسمان البارز - جيم غوسيلا - الباحث الأساسي في هذه المغامرة.

في نفس الوقت كانت نانسي وكسلر على دراية بعائلة كبيرة في فنزويلا تحمل في تاريخها الإصابة بداء هنتنغيتون. تبرعت بأن تقود فريقاً إلى أمريكا الجنوبية لجمع عينات الدم من أفراد العائلة. إن الكمية الكبيرة من الد.ن.أ المغربلة من الخلايا الدموية لأفراد العائلة الهنتنغيتونية - من كل من الأفراد المصابين وغير المصابين - تكون أكثر المواد الخام أهمية



الشكل 1.1 ثلاثة أمثلة عن انحرافات يمكن أن تحصل في الد. ن. أ. رسم: روبرت د. موار

للمشروع، وكانت المجموعة الفنزويلية، وهي أكبر بعده أضعاف من أي عائلة حدد فيها داء هنتنغتون مصدرًا مثالياً لتلك المواد. في ذلك البلد الكاثوليكي الفقير، حيث يمكن أن تحمل المرأة عشرة أو حتى عشرين طفلاً، فإن المرض يمكن بسهولة أن يصيب عدداً كبيراً من الأشخاص.

أنهى غوسيلا المقابلة بأن أعطاني تحذيراً عادلاً. إن مجرد ربط داء هنتنغتون بالصبغي الذي يقع عليه، ناهيك عن عزل جينته، قد يتطلب سينين كثيرة. هناك حتى من يشكك بأن الفكرة يمكنها أن تتحقق أساساً. حتى الآن لم يعثر إلا على انحراف غير مسمى من المجين البشري، وحيث أنه لا يعلم أحدكم من الانحرافات يمكن أن يوجد، فقد يكون من غير المنطقي توقيع وجود انحراف يتوازى صحبة مع المرض مرة بعد مرة. لكن غوسيلا أعلن وكان الأمر واقع «لكتبني مؤمن». «إن د.ن.أ. الناس يتفاوت، ويجب أن يكون هناك تعدد في الأشكال في مكان ما في جوار جينة هنتنغتون».

على الرغم من شعرى الطويل والإشارات المعادية للمجتمع التي يعطيها، فقد أخذت الوظيفة.

كما اكتشفت في يومي الأول في العمل - 1 تشرين الأول / أكتوبر 1980 - فإن قاعدة غوسيلا العاملة المكونة من غرفتين في

الطبق الثالث من مبني الأبحاث في مشفى ماساتشوستس العام كانت قليلة التجهيزات كثيراً ومملوءة بالغبار. كان في متناول أيدينا ثلاثة من أندية مختبرات قصيرة، قلنسوة لشفط الروائح الكيميائية، وحجارات معقمة مغلقة بالزجاج لزراعة الخلايا. كان ذلك كل شيء. كان تمويل المشروع زهيداً جداً، لذلك لم نكن قادرين على شراء أجهزة التكنولوجيات الحيوية الغالية التي تستعمل في المخابر الأخرى. وحيث أنني كلفت بمهمة تجهيز المخبر بنبيوياً، لذلك كان علي اللجوء إلى الاقتصاد. بدلاً من استعمال الصوانى الغالية التي تستخدم عادة في ما يسمى لطخ سثيرن - وهي عملية تمكنا من التعرف على الانحرافات ونتبين ما إذا كان أحد منها يتنقل متراافقاً مع عيب هتنتغتون - كان علينا في البداية أن نتدبر الأمر بقواعد أقصاص الهمستر القديمة. ولكي نلتقط صوراً فوتوغرافية الد.ن.أ. والتي تؤكد أن اختباراتنا كانت متوجهة نحو الهدف، أحضرت آلة تصوير بولارويد عتيقة مصنوعة سنة 1966 من المنزل. تعتمد وحدتي اليوم على نظام كومبيوترى بقيمة 20,000 دولار لتسجيل هلام الد.ن.أ. ولكن في ذلك الوقت كان يكفي لأداء العمل آلة تصوير بولارويد بسعر 25 دولاراً وشريط خلات أحمر مأخوذ من أجهزة فرقتي الموسيقية للاستعراض الصوئي.

أحضر غونسيلا مساعدين آخرين. ميري آن أندرسون، كانت أول من وصل، وكانت متمرة على زرع النسج، وهو فن

إطعام وتنمية وتغذية الخلايا البشرية. كانت خبرتها في هذا المجال أمراً أساسياً، حيث أن تعقبنا لطفرة هنتنغيتون كانت تتطلب تأسيس المئات من الخطوط الخلوية - كل منها عينة من خلايا دم الشخص التي يمكن أن تتكاثر بشكل غير محدود. يجري ذلك بإدخال فيروس سرطاني عادة فيروس إيشتاين - بار. تؤمن الخلايا المتتكاثرة مصدراً غير محدوداً د.ن. أ. عائلتين مصابتين بداء هنتنغيتون ستأخذ تجربتنا منه - المجموعة الفنزويلية الكبيرة إضافة إلى عائلة أصغر بكثير من أيابا، والتي جمعت عيناتها الدموية من قبل مايكل كونيالي، وهو عالم في علم المورثات في كلية الطب في جامعة إنديانا.

كان الشخص التالي الذي حضر هو بول وتكنر، وهو طالب طويل القامة من طلاب ديفيد هاوسمان في مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا. جعلته رسالة الماجستير التي يجريها - إيجاد طرق تحديد انحرافات الد.ن. أ. بالخاصة على الصبغى 21 - إضافة مثالية للفريق. بينما كنا معاً نعمل على تحضير المكان والأجهزة، كان غوسيلا يصارع في التصميم الفنى للمشروع. إذا كنا سنتحقق بعض التقدم على طول طريق المجين اللامتناهي، كان يجب على اختباراتنا على الد.ن. أ. أن تجرى على نطاق أوسع بكثير مما كان يجري في تلك الأيام. كان غوسيلا وهاوسمان - اللذان كان يلقبهما وتكنر «بشكلين متقدمين من أشكال الحياة» يجتمعان بانتظام لإيجاد حلول للعقد.

كما أشار غوسيلا، فإن أغرب شيء حول البحث في داء هنتنغتون هو أننا نبحر في بحر الد.ن.أ. البالغ 3 بليون أساس بدون أي فكرة عن موضع جينه هنتنغتون أو حتى بدون أي بوصلة. كان لب كامل التجربة هو أننا سنحلل قطعاً عشوائية من د.ن.أ. المجموعة السكانية العامة بحثاً عن انحرافات، وحالما نجدها، سنتعقب وراء كل من هذه الواسمات في د.ن.أ. عائلات هنتنغتون. ولكن من المحتمل أن يظهر أن جميع الشكوك صحيحة. حتى ولو نقينا الانحرافات، فإننا قد لا نجد أيّ منها أبداً قريباً بدنياً من طفرة هنتنغتون بحيث يرشدنا إليها.

بدأت وبول وتكنز العمل بأقصى سرعة متصدرين الانحرافات، ومستشرين غوسيلا في كل خطوة نخطوها. كنا نطبق الطريقة المبتكرة التي أقنعت هاوسمان وغوسيلا أنه يمكن إيجاد الانحرافات. كانت الخدعة الأحدث في المصلحة تعتمد كثيراً على فعل المقص الذي تقوم به الأنزيمات المقيدة، حيث أن المكان التي تختار فيه هذه المركبات الدقيقة أن تقص الد.ن.أ. هو المكان الذي ستظهر فيه الانحرافات. يتعرف كل نوع من الأنزيمات المقيدة على موقع معينة من الد.ن.أ. ويقصها، مما ينتج عنه قطع من الد.ن.أ. لها أطوال يمكن توقعها. ولكن إن وجد انحراف في د.ن.أ. الشخص، فقد تنتج قطع من الد.ن.أ. بأطوال أقصر أو أطول، ويمكن لهذه القطع الشادة أن تشير إلى وجود انحراف.

إن العملية متعددة الخطوات لإطلاق الأنزيمات المقيدة على الد.ن.أ، ومن ثم التعرف على نتائج العمل الذي قامت به، تشكل ما يسمى بلطخة سثيرن - ابتكار سنة 1975 لادوين م، سثيرن. يشتمل إحداث اللطخ على قطع د.ن.أ ستة أشخاص، مثلاً، مختارين عشوائياً بأنزيمات مقيدة معينة، وإدخال القطع الناتجة في هلام، ومن ثم كهربة الهلام بشحنة كهربائية، حيث تنفصل قطع الد.ن.أ حسب الطول. حالما تنقل القطع إلى مرشحات صلبة، يصبح عندك هيكل شبه دائم ولطيف من القطع ذات الأطوال المختلفة. تختار عندها بشكل عشوائي قطعة د.ن.أ من مكتبة المجين - وهو مجین شخص مجهول الهوية قطع إلى آلاف من القطع. تحول تلك القطعة إلى مسبر يجعلها وامضة شعاعياً، ثم تمرر القطعة السابقة على د.ن.أ الأشخاص السته المقطع،سامحاً للمسبر - الذي يمكن أن يكون قد أدى فعلياً من أي مكان في المجين - أن يتهمن، أو يتحدد، مع القطعة التي تشبهه. عندما تقوم بهذا، فإنك تعلم نفس التسلسل القصير من المجين عند جميع الأشخاص السته. عندما تضع هذه القطع المعلمة على صورة (صورة ومضان ذاتي)، فإن كل منها يبدو كشريط أسود - وهذا دليلك البصري. إذا اختلف طول الشرائط عند أي من الأشخاص السته، فقد تكون قد وجدت انحرافاً يحصل في المجموعة السكانية العامة.

إن تطبيق لطخ سثيرن عدة مرات، لكن هذه المرة على

د.ن.أ عائلة مصابية بهنتنغتون، سيؤدي في النهاية لقراءة أليل كل شخص، أي نسختي الجينات، ويخبرنا بما إذا كان هناك انحراف معين في أليل يحصل بعدد أكبر في الد.ن.أ أولئك المصابين بالمرض وما إذا كان العيب يورث من الآباء المصابين إلى الأولاد المصابين.

فشل الكثير من محاولاتنا الباكرة في لطخ سثيرن، مما أضاع أياماً من العمل وكمية قيمة من مواد التفاعل، خاصة الد.ن.أ. تداعت مرشحاتنا الرديئة، أو أن حبيبات الد.ن.أ. الشمية وقعت من نهاية أنبوب الاختبار وسقطت إلى الأرض. كان على أندرسون أن تزرع الد.ن.أ من جديد.

كان هذا الفشل الباكر مدعوة للإحباط، حيث أنه من المفترض تحديد المئات من الانحرافات قبل أن نعثر على الانحراف الذي يصادف أنه يقع قريباً من جينة هنتنغتون المعيبة. كانت الخطة المباشرة هي أن نلتقط عدداً من هذه الانحرافات، إن أمكن، ونختبرها مقابل د.ن.أ عائلة هنتنغتون من آياوا. كان على وشك الوصول إلى المختبر أول شحنة كبيرة من دماء الفنزويليين، التي كانت تجمعها نانس وكسلر وفريقيها، وكنا سنختبر أي انحرافات مكتشفة مقابل د.ن.أ أولئك الأقارب.

كان غوسيلا، على الرغم من العبء الكبير من المسؤوليات الإدارية والفنية، كثيراً ما يعمل معنا مقدماً نصائح

قيمة. اختفى بسرعة قلقى من العمل مع شخص يبدو مختلفاً جداً عنى. كان لديه قدرة خارقة على التقاط الأفكار المعقدة ومعرفة النظرية التي تفرضها المعلومات المجموعة. كان مثيراً لنفس الإعجاب في مداركه الفطنة المتعددة على فهم أي موضوع تقريباً، من علم الوراثة إلى السياسة إلى كرة القدم، البيسبول. لقد جذبه العطش إلى المنطق بالأساس إلى العلم، وكان ذلك الولع للمنطقى والمعقول، هو الذي عبر بنا منذ البداية فوق الكثير من العوائق. سيخبرك اليوم أن كامل فلسفته في الحياة مبنية على كتب الأطفال لولتر برووك «فريدي الحيوان الصغير»، الملائكة بطبعها بالمارسات العملية الخيالية المنطقية. إن إحدى قصص فريدي المفضلة لديه هي عندما يأتي حيوان آخر من المزرعة لزيارة فريدي ويسأل عن سبب كون نوافذ فريدي قدرة جداً. كان جواب فريدي - الذي يشبه كثيراً أجوبة غوسيلا الذي أصبحت أعرفه - هو أنه لو كانت نوافذه نظيفة، لعرف من هو قادم إلى منزله وأفسد المفاجأة الرائعة التي تحصل عندما يقرع الباب.

على الرغم من أن غوسيلا كان في المختبر كالسمكة في الماء، إلا أنه كان خجولاً جداً وغير مرتاح في الحشود الاجتماعية. لو أنه كان في هايدلبرغ في اجتماع عن الجينات، فبدلاً من أن يحضر حفل الكوكتيل المسائي على سبيل المثال، فإنه كان يفضل أن يأخذ سيارة ويجول البلدة، متوقفاً لأكل

البيـزا أو ذـاهـباً إـلـى مـطـاعـم مـكـ دونـالـد لـلـطـعـام السـرـيع فـي الـبـنـاءـ الزـهـري الشـهـير فـي هـايـدـلـيـرغـ، مـتـجـنبـاً مـطـاعـمـ الفـخـمةـ بـأـيـ حـالـ منـ الـأـحـوالـ.

في بـداـيـة رـبـيع سـنـة 1981 كـنـتـ وـوـنـكـنـزـ مـفـعـمـينـ بـالـسـرـورـ.ـ منـ بـيـنـ الـمـسـابـرـ الـخـمـسـةـ الـتـيـ اـسـتـعـمـلـنـاـهاـ مـنـ مجـينـ شـخـصـ مـجهـولـ،ـ أـظـهـرـ أـربـعـةـ مـنـهـاـ -ـ جـيـ 3ـ،ـ جـيـ 6ـ،ـ جـيـ 8ـ،ـ جـيـ 9ـ -ـ انـحرـافـاـ فيـ أـسـاسـ وـاحـدـ فيـ دـ.ـنـ.ـ أـ المـجـمـوعـةـ السـكـانـيـةـ الـعـامـةـ.ـ فيـ الـحـقـيقـةـ،ـ أـظـهـرـ جـيـ 8ـ الـذـيـ كـانـ يـتـأـلـفـ فـيـ طـولـهـ مـنـ عـدـةـ آـلـافـ مـنـ الـأـسـسـ ثـلـاثـ انـحرـافـاتـ!ـ وـحـيـثـ أـنـاـ شـاهـدـنـاـ مـثـلـ هـذـاـ العـدـدـ الـكـبـيرـ مـنـ الـانـحرـافـاتـ بـهـذـهـ السـرـعةـ،ـ فـلاـ بـدـ أـنـ غـوسـيـلاـ مـصـيبـ -ـ لـاـ بـدـ أـنـ مجـينـ مـحـشـوـ بـهـذـهـ الـانـحرـافـاتـ،ـ مـاـ زـادـ فـيـ إـيمـانـنـاـ أـنـاـ فـيـ النـهـاـيـةـ سـوـفـ نـعـثـرـ عـلـىـ انـحرـافـ يـتـرـافقـ فـيـ وـرـاثـتـهـ مـعـ عـيـبـ هـتـنـغـتوـنـ.

لمـ يـدـعـ الـعـلـمـ فـيـ الـعـلـمـ نـهـارـاـ وـالـمـوـسـيـقـىـ لـيـلـاـ أـيـ وـقـتـ لأـيـ شـيـءـ آـخـرـ.ـ كـثـيرـاـ مـاـ كـنـتـ أـتـرـكـ الـمـخـتـبـرـ مـعـ غـرـوبـ الـشـمـسـ،ـ وـأـتـعـلـقـ بـفـرـقـةـ الـتـونـزـ -ـ وـهـيـ فـرـقـةـ لـمـوـسـيـقـىـ روـكـ الـبـنـكـ انـضـمـمـتـ إـلـيـهاـ وـكـانـتـ تـعـزـفـ مـزـيـجـاـ مـنـ الـأـلـحـانـ الـجـديـدةـ مـعـ الـبـلـوـغـرـاسـ -ـ عـائـدـاـ إـلـىـ الـمـنـزـلـ فـيـ سـاعـاتـ الـفـجـرـ لـأـنـامـ فـتـرـةـ قـصـيـرـةـ قـبـلـ أـنـ الـحقـ بـالـكـادـ بـيـاصـ بـرـوـفـيـنسـ إـلـىـ بـوـسـطـنـ السـاعـةـ

7.20 صباحاً، زاحفاً إلى المختبر قبل أن يكون أول إيريق من القهوة قد صار جاهزاً. كثيراً ما كنت أبهج العاملين معي في المختبر بالقصص المروعة من الليلة الماضية - وأكثر القصص تشويفاً كانت في الليلة التي كادت فيها قنابل البارود المؤقتة بالموسيقى تحرق الصالة المليئة بالرافقين. كلما سمحت اللحظات الحرة كنت ألجأ إلى التأليف الموسيقي. كان شريكاً في كتابة الأغاني كولن ويلر وشارلي لافيل يضيفان كلمات الشعر الغنائي وكنا نرسل إبداعنا إلى محطات الإذاعة المحلية مثل محطة دبليو، بي، آر، يو في بروفينس، و دبليو، بي، سي، إن في بوسطن.

بحلول بداية سنة 1982 كانت ميري آن أندرسون، والتي كثيراً ما كان غوسيلا يساعدها، تستخلص كمية كافية من الد.ن.أ من خطوط الخلايا من عائلتي أبياوا و فنتزويلا للسماح لنا بهذه اختبار انحرافات الد.ن.أ الواسمة التي وجدناها مقابل د.ن.أ أولئك الأقارب. على الرغم من أننا كنا أكثر ثقة بأننا سوف نعثر على انحراف مفيد في داء هنتنغيتون، فإننا لم نكن قد التقينا إلا ستة انحرافات، لذلك فإن ذلك اليوم الموعود الذي سيأتي «يوماً ما» قد يكون لا يزال بعيداً بعد سنوات. طالما أن تمويلنا لم يستنزف، فإن بعد الزمن لم يكن ليؤرقنا. لم يكن أي فريق آخر يبحث عن الجينة في ذلك الزمن. وبالنسبة لكل منا فقد كان هذا الوقت وقتاً سحرياً بشكل أو باخر، ضمن العمل الرتيب

على منضدة المخبر كان يكمن تنبؤ مستمر وعلم بأننا لو نجحنا فعلاً في القبض على جينة هتنتغتون ذات الطفرة فإن مثالنا سوف يقذف بالبحث الطبي قذف المنجنيق إلى عهد جديد.

تذكر كاثلين أوتنيا، وهي عالمة كيمياء حيوية انضمت إلينا في بداية سنة 1982 أن «العمل صار عملاً على نمط خطوط التجميع في المصانع، كنا نحضر لتجربة اليوم، نسحب عشرة محاليل بأنابيب المص، ونعلم مئات من أنابيب الاختبار، ونصنع نسائل فرعية للد.ن.أ». لكنها تضيف «ولكن العمل كان ممتعاً للغاية ولقد أحببنا ناحية العمل اليدوي، وهو أمر فقدته المختبرات الآلية العاملة في يومنا هذا. كان هناك رومانسية مرتبطة بالقيام بالعمل بتلك الطريقة. كنت مثلMari Kouri وهي تغلي معدن أكسيد البيرانيوم الأسود اللامع في مختبرها الموجود في حديقتها الخلفية لكي تستخرج الراديوم النقي».

في ربيع سنة 1982 وبفضل حملة جديدة ل manusi وكسلر ومجوتها إلى أمريكا الجنوبيّة، بدأت مئات من العينات الدموية من فنزويلا تزدحم في المختبر. بدأ المختبر بأن يشبه بارجة محبيّات تطلق العناد لمحركاتها إلى أقصى سرعة من العقد البحريّة عندما تصل إلى البحر المفتوح. تم توظيف فنيّين جدد للمساعدة في تحويل خطوط الخلايا، وقطع الد.ن.أ، ومتابعة لطخ سثيرن غير المنتهية التي كانت تساعدنا في الكشف تدريجيًّا عن الانحرافات في الد.ن.أ الطبيعي ويبحث ارتباطها بالد.ن.أ.

العامل للمرض. كان حقل نفوذني هو القيام بعملية لطخ سثيرن. بسبب ضربي أرضية مسرح ما بقدمي في أواخر الليل، كثيراً ما كنت على وشك أن أصاب برؤبة مزدوجة في وسط بعد الظهر، ولكي أبقى صاحياً، كنت أتخيل بأنني أنا نفس في أولمبياد لعلم الأحياء الجزيئي. لكي أتغلب على الخصم المنافس غير المرئي، كان علي أن أقوم بتحضير لطخة بعد أخرى بأسرع وأمثل ما يمكن.

بدأت أسئل عما إذا كانت قلة نومي تجعلني أقل دقة على منصة الاختبار، ذلك أنه قريباً من نهاية سنة 1982 بدأ شيء ملفت للنظر بالحدوث. أظهر اثنان من الانحرافات التي وجدناها في قطعة جي 8 الصغيرة من المجين إشارة بأنها ترتبط بمرض عائلة أيوا! كانت تلك هي الحصيلة التي علقنا آمالنا عليها، مع ذلك بدا الأمر غير معقول حيث أن الاحتمالات في هذه المرحلة الباكرة من اللعبة كانت ضد أن نستخرج الانحراف الذي يظهر الارتباط. حيث أن غوسيلا كان قد رفعني إلى باحث أول، فقد كنت أحس بمسؤولية مضاعفة عن أي خطأ. في نفس الوقت، كان غوسيلا يتآرجح بين الفضول حول النتائج وبين الشك بأن أحد منا قد أفسد التجربة فعلاً.

مع أن مسبر جي 8 كان مثيراً للاهتمام، فإن ارتباطه بداء هنتنغيتون لم يكن وثيقاً. كانت بيغي ويليس، وهي طالبة تخرج في مخبر مايك كونيالي في جامعة إنديانا تحسب علامه اللود

للنتيجة، حيث عالمة لود هي مقياس إحصائي يحسب ما إذا كان الارتباط بين نقطتين من الد.ن. أداً أهمية أم لا. وبالتالي، إن المقياس هو لوغارتم الاحتمالات. إذا كانت لود 0.3 أو أكثر فإن النتائج تعتبر عندها ذات أهمية بالغة. لكن جي 8 وصل إلى 1,8 فقط.

استمرت سلسلة الهلام، واللطخ، والتهجين، والتوصير الشعاعي الذاتي مرة بعد مرة ونحن نشق طريقنا لتحليل الانحرافات الأخرى التي سلطنا عليها الضوء. أدركنا أنه ربما لا يزال أمامنا الآلاف من الدورات - شطر، لصق، لطخ، سبر - قبل أن نحصل على واسم فعلي. كانت خطوط الخلايا تتجمع في المجمدة؛ كانت الرفوف مغطاة تماماً بالهلام، وصوانى اللطخ، وذرينت من الخليط، ناهيك عن عدد لا يحصى من الصواعد التي كانت تتشكل عندما كانت المحاليل الملحيّة المستعملة في لطخ سثيرن تنسكب وتنشف. يمكنك اليوم أن تطلب أي عملية أو أي كاشف - حتى الد.ن.أ. من عائلات مصابة بمرض معين - ولكن في ذلك الزمن كان يجب أن يحضر كل شيء تقريباً يدوياً وبصبر.

لم يمر الوقت دون تسلية. كان الفريق الذي لم يعد قابلاً للتفرقة حينئذ يتناول الغداء مع بعضه البعض، نافذاً بخار تعبه في كافteria الطابق الأرضي في مشفى ماساتشوستس العام، أو في كافteria مشفى ماساتشوستس للعيون والأذان حيث كان الطعام

أفضل، أو في مكاننا المفضل - مترو في شارع كامبردج. كثيراً ما كنت وغوسيلا نمشي بعد الغداء إلى قاعة بوسطن غاردن لألعاب الفيديو وتلعب بوكمان، أو زاكسون، أو هوكي الطاولة لأطول فترة يسمح بها الوقت - كان وتكنز بحلول ذلك الوقت قد أنهى دراسة الماجستير ونال وظيفة فني حيوي في ضواحي المدينة. عندما كنا نعود إلى منضدة المختبر، كانت المقارعات التافهة في المهارة متتصف بعد الظهر تساعد على التخلص من تناذر إعادة نفس الحركة المتكررة.

عندما أضيفت المعطيات من مجموعة جزئية صغيرة من الفنزويليين، ارتفعت درجة جي 8 إلى 2,2، مما يعطي ما يقارب احتمال 300 إلى 1 بأننا عثروا على جينة هنتنفتون. زاد تقوس الحاجب أكثر فأكثر اهتماماً. هل نخدع أنفسنا؟ أحد أول مسابرنا المستعملة، والذي سحب بشكل أعمى من أسس المجين البالغة 3 بليون، أعطى انحرافاً واسماً يعطي ما نرجوه؟ بقى غوسيلا حذراً، مقللاً من قيمة معطياتنا الارتباطية في جلسة المؤتمر الجمعية العالمية للأمراض العصبية في شيكاغو في شهر نيسان/أبريل سنة 1983. لم يكن أي شيء أقل من علامة لود باللغة 0.3 ليقنعه.

للوصول إلى أرض إحصائية أكثر ثباتاً، لم يكن لدينا سوى خيار واحد: أن نفحص جي 8 مقابل عدد أكبر من الفنزويليين. شطر، لصق، لطخ، سبر. لكن عدداً من التأخيرات

بدأ يبطئنا. حصل لدينا الكثير من المشاكل مع لطخ سثيرن؛ وكثيراً ما شوش التلوث بالمواد المشعة المستعملة في عملية التهجين الحزم السوداء المميزة في التصوير الشعاعي الذاتي والتي تحدد أيليا الشخص من الجينات. قد تكون أنا وغوسيلا في الغرفة المظلمة، على وشك تحميض دليل مهم، ولا يسعنا ونحن نرفع الفلم إلى الضوء الآمن إلا أن نرى - بدلاً من الحزم - سحائب سوداء تشوش الصورة على شكل «إيقاء القطة».

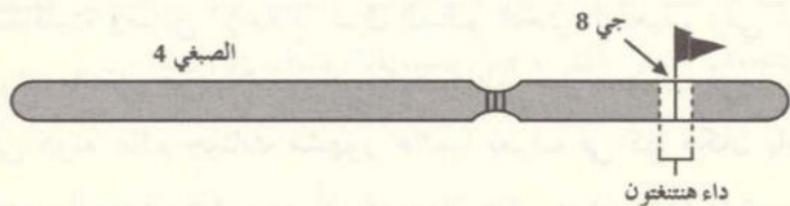
قررت وغوسيلا أن نزرع الد. ن. أ. جديداً من حوالي 150 من خطوط خلايا الفنتزوليبيين وأن نقوم بالقص واللقطخ والسرير بأنفسنا. يمكن لنا نحن الاثنين أن نحكم السيطرة على العمليات والتي كانت تضيع ضمن جهود المجموعة. في منتصف تموز / يوليو، على مدى عدة أيام، قمنا بجمع الخطوات اللازمية. واجتمعنا يوم الأربعاء لتحميس صور الإشعاع الذاتي، محاولين أن نكون صبورين وألا نسحبها من محلول التحميس في وقت مبكر. بينما كنا نرفع الأفلام نحو الضوء الآمن، كانت لحظة الحقيقة على وشك الحلول. يا لل Mage، لا يوجد إيقاء قطط، كانت الحزم سهلة القراءة. في وقت لاحق من ذلك اليوم، بينما كنت أقرأ المعلومات، كان غوسيلا يعلم بقلم الرصاص على النمط الجيني - من لديه الانحراف جي 8 ومن ليس لديه ذلك - على شجرة العائلة الفنتزوليبية وهو يتمتم أحياناً «حسناً، حسناً» بوجه لا تعbir فيه. كما لو أنه لم يرد أن ينحستا، لم يشاركا

بملاحظاته، ولكن أرسل المعطيات بالبريد السريع على الفور إلى بيغي ويليس في إنديانا لتجري التحليل بالكمبيوتر.

في تلك الليلة في منزلي، في شقة في منطقة بروفينس الشمالية التي كنت أعيش فيها مع خطيبتي جانيت، جلست متربعاً على سجادة في غرفة الجلوس وأنا أشاهد مسلسل سفينة الحب التلفزيوني وقد خفضت الصوت بينما أستمع بتركيز والمحطة المحلية تعد تنازلياً الأغاني العشرة المحلية الأوائل. كانت أغنية «الخطة الجديدة» التي ألفتها مع كولن ويلر قد ارتفت إلى المركز الخامس على القائمة، مما علا بي نحو السماء. كنت قد نشرت أمامي شجرة العائلة الفنزويلية، وبينما كنت أدرسها كنت أشاهد بنفسي أن كل فنزويلي مصاب بالمرض كان قد ورث الانحراف جي 8 من والديه المصابين؛ أما من لم يصب بالمرض فلم يرث جي 8. حقاً أفوز موسيقى علمي ساحق؟ هل يمكن أن يكون ذلك صحيحاً؟

يمكن أن يتطلب الأمر عدة أيام لمختبرات كونيتي للحصول على نتائج علامات لود. لكن غوسيلا الذي مسح صور الإشعاع الذاتي مسبقاً ببصره، يذكر ذلك «لم أكن بحاجة لانتظار حسابات الكمبيوتر لمعرفة أنها قد حصلنا على ارتباط». مضى هو وزوجته وطفله الصغير شمالاً إلى أوتاوا في زيارة قصيرة لأقاربهم هناك. «كان الطريق رائعاً» كما يذكر، «بينما كنا نعبر خلال جبال نيوهامبشاير، كان يصعب علي البقاء على

الطريق. كان من السهل أن ترى أن هذه الموجودات ستؤدي لانفجار في علم المورثات البشري». جاءت الكلمة الفصل من كونيلي: إن المعلومات الإضافية من 150 فنزولي رفعت عالمة لود إلى 6،0! إن ذلك يعني أن احتمال الحصول على ارتباط كان مليون إلى واحد.



الشكل 2.1 موضع ارتباط الواسم جي 8 بجينة هنتنغتون. رسم روبرت د. موار

تحدد سريعاً أن المسير جي 8 يأتي من الذراع القصير للصبغي 4. إصابة مباشرة، لا بد أن جين هنتنغتون يقع أيضاً على الصبغي 4. قد يستغرق الأمر شهوراً أو حتى سنين لمعرفة أي من المتهة جينة أو ما يقارب ذلك معيب في داء هنتنغتون ومن ثم تحديد عيب الد.ن. أ بدقة. مع ذلك فإن تحديد الصبغي لوحده كان فتحاً تاريخياً. لأول مرة أمكن إيجاد المكان التقريري لجينة مرض بشري بدون أي فكرة مسبقة إطلاقاً عن عنوانها الجيني. لقد أثبتت مداخلتنا مصداقيتها. فتحت دراسة

علم أحياء الأمراض البشرية على مصراعيها، وأصبح المجنين البشري جزءاً من التشريح يمكن دراسته مما يسمح بكشف النقاب عن الجذور الجينية لآلاف من المشاكل الموروثة الأخرى.

نشرت مجلة الطبيعة البريطانية تقرير غوسيلا وجو مارتن عن الفتح العلمي في عدد 17 تشرين ثاني/نوفمبر 1983. وتناقلت وسائل الإعلام حول العالم الخبر السعيد. وفي ليلة غراء، انتقل غوسيلا من أن يكون قاطناً غير معروف في أوتاوا إلى كونه عالم جينات مشهور عالمياً يعرف في كل مكان باسم «جيم المحظوظ» - مع أن غوسيلا حتى يومنا هذا يدعي أن الوصول إلى جي 8 باكراً جداً في المشروع كان حظاً موفقاً، فإنه «حظ فيه منطق جيد، لأننا كنا قد حضرنا له».

إن كتاب تعليمات الحياة، المليء بزليونات من الأسرار، قد فتح على دفتيه للاستكشاف. أما أنا فقد صرت عاشقاً للموضوع. إن القدرة على الكشف المباشر للأسس الجينية لمرض ما تجعل حلم كل باحث طبي أقرب للحقيقة - تحويل المعلومات العميقية عن مرض موروث إلى معالجة فعالة أو شفاء. بعد أن صرت أسيراً لأسر هنتنغتون، وجدت اعتقاداتي تمتد وتتوسع. جعلني النجاح جائعاً، ولكن إلى ماذا؟ لم أكن واثقاً إلى ماذا.

خلال ربيع 1983، بينما كان جيم غوسيلا ونحن من في المختبر نحاول جاهدين أن نحصل على صورة أوضح لارتباط جي 8، كان طبيب في التشريح المرضي في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو يشق طريقاً غير مسبوق في الصراع مع مرض عصبي قاتل مختلف تماماً. من الغريب، من نواح كثيرة، كم كان التقدم في هذين التطورين المنفصلين متقارباً في الوقت. في وقت قريب من الزمن سيتلاقى المنحجان، حيث أصبح الاكتشاف الثاني أكثر وعداً بسب الاكتشاف الأول.

كانت جولي تاترو في الخامسة عشرة من عمرها عندما رأت لأول مرة المنقذ الأشرف الشعر الأزرق العينين في مسج كاميلو في بروكتون، في ماساتشوستس. كان اسمه جوني نونان، ولم يمض وقت طويل حتى كانت قد أغرمت به وجذبت اهتمامه - هذه الفتاة الأنثى من توأم عائلة تاترو والتي كان قوامها بطول خمسة أقدام وثلاثة إنشات مفعماً بالطاقة والتي رسمت ابتسامتها وضاحتها غمارة عميقa على خدتها الأيسر. كان كلاهما طالباً في ثانوية بروكتون، وبذلك أصبحا حميمين في الثانوية. كان جوني بطل غطس في نيوإنجلاند، وعندما كانوا يذهبان سوية للرقص، كان يدفع له ليقوم باستعراض غطس خلال فترة الاستراحة، مما كان يجعل جولي أكثر فخراً «بالبطل»، كما كان يسميه أصدقاؤه. تزوج العاشقان بعد المرحلة الثانوية. عمل جوني كعامل خطوط في مصلحة الهاتف، ثم تحول إلى شركة تأمين، وفي النهاية انضم إلى دائرة الإطفاء في ستونغتون حيث ارتقى إلى رتبة ملازم. رزق الزوجان بطفلهما الأول ثم الثاني. وبما أنهما كاثوليكيان ملتزمان فقد استمرا في إنجاب الثالث ثم الرابع فالخامس. كانت جولي تحب تربية الأولاد، كانت تشاهد خصوصية كل منهم تنمو، وتستمع إلى حديثهم. وبينما كانت عائلتهم تتسع، مالت متزفهم بالأصوات، كان أولادها يذكرونها وهي تغني، «يا جوني، يا جوني، كم تستطيع أن تحب!».

- 2 -

لب الموضوع

نحن نرقص دائرين في حلقة افتراضية،
لكن الأسر يجثم في الوسط علماً

- روبرت فروست، «السر يجثم»

عندما نظر جورج غلينر في عدسة المجهر المستقطب في صباح يوم من أيام حزيران/يونيو، كان تقييمه السريع شاملًا عاماً، وكانت موافقته فورية. إن الحقل المفعم بالحياة بلونه الأخضر التفاحي الذي كان شاخصاً أمام عينيه كان لاماً إلى الحد الذي تمناه أن يكون. كلما كان أكثر لمعاناً كلما كان أفضل. كان الفني الذي يعمل مع غلينر، كابيني ونغ، قد أضاف في الليلة السابقة ملوناً يسمى أحمر الكونغو لكرة من الأنفاس الرمادية المستخلصة من الأوعية الدموية لأدمغة أتلفها داء

الزهايمر. كان اللون الأخضر التفاحي الناتج يدل على أنه بعد أشهر من تحسين طرق العمل نجح العالمان في عزل عينة غنية من النشواني. إن النشواني الذي ينظر إليه غلينر على أنه «مادة سيئة للغاية»، هو بروتين صمغى يتجمع بشكل غير طبيعي وبدون هواة في أدمغة ضحايا داء الزهايمر. إن انتزاع العالم الكهل والعالم الشاب للقليل منها بشكل حر يعتبر تقدماً أكيداً. ولكن كما كان غلينر يعرف حق المعرفة فإن ذلك التحرير كان بعيداً كل البعد عن غايتهاما الأكبر، وهي فك شفرة الأجزاء المكونة لهذا البروتين، أي حموضه الأمينية.

في ذلك الوقت - ربيع سنة 1983 - لم أكن قد سمعت بعد بجورج غلينر. في الواقع، لم أكن قد علمت عن النشواني إلا منذ وقت قريب. حصل التعارف عندما حضرت أنا وجيم غوسيلا محاضرة ألقاها الباحث في داء الزهايمر المتوقع له النجاح والازدهار - دينيس سيلكوي، و الذي كان يعمل آنذاك في مشفى مك لين خارج بوسطن. عندما يصاب الشخص بفقدان الذاكرة وعدم التوجّه والأعراض الأخرى المميزة لداء الزهايمر فإن الملايين من اللويحات المجهرية من النشواني تكون دائمةً في تشكيل وتتوسيع بين خلايا الدماغ مثل الحجارة المدوره المنتشرة في المناطق الأساسية من القشر الدماغي. يتجمع النشواني أيضاً في الأوعية الدموية الدماغية، ملتتصقاً بجدرانها مثل الدبق. تحدث سيلكوي عن اكتشافه الحديث لعدم انحلال

النشواني العجيب؛ كما أنه عكس الكثير من البروتينات كان يصعب جداً تحطيمه في المحاليل، مما أعاد محاولات معرفة تركيبه الكيميائي. ولكي يوضح نقطة البحث، عرض صورة الاسكندر الكبير وهو يقطع العقدة الغوردية. قال سيلكوي «نقرأ في مجموعة الأساطير اليونانية عن هذه العقدة شديدة التعقيد التي لا يستطيع أحد أن يفكها». «وجاء الاسكندر الكبير وفي انقضاضة قاطعة بسيفه قطع العقدة، ولم يكن أحد قد فكر أن يحلها بتلك الطريقة». ادعى سيلكوي أن الأمر مماثل فيما يتعلق بالنشواني. بما أنه ليس من السهل حله، فإنه يجب الهجوم عليه بحزم إن أراد المرء أن يقرأ تسلسله ويعرف تكوينه.

ترك حديث سيلكوي عندي انطباعين قويين عن النشواني الدماغي. على المستوى الأحيائي لم يكن هناك شك بأن هذا البروتين غير القابل بعناد للانحلال هو أكثر الدخلاء في داء ألزهايمر فضاعة. ومن المحتمل جداً أن شيئاً ما في هذا النشواني قد يكون حتى مسبباً لداء ألزهايمر، مع أن سبب انتشاره المسعور في الدماغ قد حير الباحثين لوقت طويل جداً.

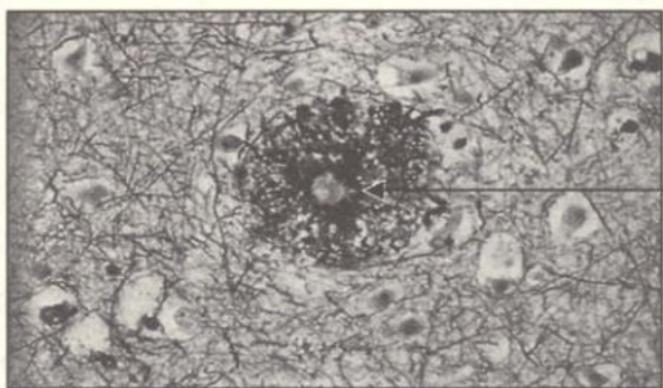
كما كنت سأتعلم في السنين اللاحقة، فإن جورج غلينر كان يعتقد جازماً أن النشواني يلعب دوراً مركزياً في موت الخلايا الدماغية الواسع في داء ألزهايمر. لكن حدهه كان مجرد حدس. قد يكون الواقع هو أن توضّعات النشواني، أو اللويحات، ليست سوى مجرد «شاهد قبور»، كما أطلق عليها

بعضهم، أي توضّعات يطرّحها المرض بسبب آلية مرضية لا علاقّة لها بالنشواني. إنّ أفضّل طريقة للحصول على بعض الإجابات، كما قرر غلينر، هي القطع والملاحة - نقب البروتين من الدماغ لتحليل تكوينه الكيميائي. ليس من العجب أن العلماء الآخرين قد أبصروا بشكل مماثل الفوائد العظيمة التي يمكن أن يقدمها ذلك للطب. كانوا أيضًا يحاولون أن يفكّوا بروتيني الزهايمر الغادر من عينات من دماغ الجثث بعد الوفاة، ومن ثم تحديد ترتيبها. لكن تلك المهمة لم تكن أبداً مهمة سهلة.

اعتبر غلينر أن النشواني هو أحد أعظم الغاز الطب على مدى الزمن، لقد حاول لعقود من الزمن بعناد ووسواس أن يفهم كل ما يستطيع عنه. لكن النشواني الذي أمضى معظم سنين مهنته متفرغاً له، لم يكن هو النوع الموجود في الدماغ في داء الزهايمر. بدلاً، فحص عدداً هائلاً من الأنواع الأخرى التي تحصل في الأعضاء الأخرى في الجسم، والتي تترافق دائمًا تقريباً مع عواقب مرضية.

كان غلينر قد ولد في بروكلين في نيويورك في 17 أيلول/سبتمبر 1927، ونشأ على الخط الأساسي خارج فيلادلفيا. تابع غلينر دأبه لتحقيق أحلام طفولته في الطب بالتخرج من كلية الطب في جامعة جونز هوبكينز سنة 1953. كان ينوي أي يصبح

جراحًا، ولكن خلال تمرينه كمقيم في مشفى جبل سيناء في نيويورك بدأت تراوده شكوك جدية حول حقله الذي اختاره. عندما كان في الثامنة من عمره، أصيب بالتهاب سحايا تركه يسمع جزئياً بأذن واحدة فقط. وعلى الرغم من أنه كان يضع سماعة أذن في الطرفين ويستعمل سماعة طبية مخصصة لمن لديه نقص في السمع فإن طرشه زواه في الحقل السريري. كان يكرر دائمًا «أعد ما تقول مرة أخرى». إضافة إلى عجزه السمعي، فإن أجور الجراحين العالية جعلته يبذل الجراحة. كان يصعب عليه أن يتخيل أن يكلف المريض ذلك القدر الضخم من المال ليحسن حالته.



لـ
لويحات
كيف

الشكل 1.2 صورة مجهرية لللوبيحة التشوانية في القشر الدماغي.

مثل الكثير من الآخرين الذين دخلوا الطب في فترة ما بعد الحرب العالمية الثانية عندما كان الزخم نحو العناية الصحية

الذي يدفعه الشراء الحاصل غزيراً، وعندما كانت اللقاحات الجديدة والأضداد المناعية تزيد التفاؤل بأن الكثير من الأمراض المعندة يمكن أن تعالج، فإن غلينر كان يحس بإغواء البحث بشكل أعمق في عالم الخلايا عن إجابات حول الأمراض. إن حصوله على شهادة الطب البشري سنة 1953 يتساير مع الآمال المبنية المتزايدة التي كان الجو حوله يعيق بها. في تلك السنة قلب جيمس واتسون وفرانسيس كريك - عالم أحياء أمريكي وعالم فيزياء إنكليزي - عالم علم الأحياء على عقبه عندما اكتشفا بنظرة إلى صورة أشعة الد.ن.أ. أخذها روزاليند فرانكلين المصور البلوري التكوين الحلزوني ذو الشريطين الد.ن.أ.

أعطى علم التشريح المرضي، الذي تحول إليه غلينر في متصرف الخمسينيات وتمرن فيه، أعطاء المجال لمحاولة الوصول إلى قاع الأضطرابات المميتة وبروتيناتها الخائنة. حيث أنه كان قد درس الكيمياء كمادة أساسية في الكلية وقوتها خلال دراسته الجامعية للطب، لذلك لم تكن الحموض الأمينة العشرين التي تكون جميع بروتينات الإنسان غريبة بالنسبة إليه. في معظم السن والعشرين سنة التي أمضاها في المؤسسة القومية للصحة في بيتسدا، بداية كمساعد أبحاث شاب في مختبر التشريح المرضي والكيمياء النسجية، ومن ثم كرئيس لفرع الكيمياء النسجية، وأخيراً كرئيس لقسم التشريح المرضي الجزيئي في المؤسسة القومية للصحة، كان يغوص أكثر فأكثر في المجال المجهرى.

ركز بالخاصة على صفات تزايد البروتينات النشوانية داخل الأعضاء المختلفة، وهو تجمع شديد جداً بحيث أنه يمكن أن ينفع الكبد مثلاً إلى ضعف حجمه الطبيعي.

هناك حتى اليوم ميل للنظر إلى الأمراض النشوانية على أنها أمراض نادرة نسبياً. وهي في معظمها نادرة فعلاً. مع ذلك، إذا أخذنا كامل الطيف بعين الاعتبار، بما فيها الحالات الكثيرة المترافق مع النمط ॥ من الداء السكري وداء الزهايمير، فإن هذه الإндراضية يمكن أن يقال عنها عند ذلك أي شيء سوى أنها نادرة. في بعض الحالات، تظهر آفات النشواني الواسعة على أنها نتيجة ثانوية لالتهاب - مثلاً في الرئة المصابة بالتلليف الكيسي أو في غضاريف الركبة المصابة بالتهاب المفاصل الرئيسي. في حالات أخرى، يشكل النشواني نفسه المادة المسببة الأساسية للمرض، كما هو الحال في حالات الداء النشواني القلبي حيث يسمك النشواني من جدران الحجرات القلبية ويقطن الأوعية الداخلية والخارجية من القلب مع عواقب مميتة عادة. عند معرفة كامل الموضوع نجد أنه لا يبدو أن هناك أي نسيج أو عضو منيع على إلحاح النشواني. يمكن له أن يتراكم في الكلويتين والكبد والمعتكللة والقلب والطحال والرئتين والمثانة والأمعاء والقضيب وحتى العينين، ناهيك عن الدماغ. يمكن أن يتندب الجلد، بما فيه جلد الوجه، بسبب آفاته. يمكن أن تتبدل بسببه حتى الحال الصوتية وبالتالي الصوت.

أثمرت محاولات غلينر في كشف صفات النشواني خاصة في سنة 1968. يوجد الكثير من أنواع البروتينات النشوانية، وبالتعاون مع ديفيد إينس، وهو زميل لغلينر في المؤسسة القومية للصحة، اكتشف غلينر أن كل واحد من هذه البروتينات قاطبة مطوي بشكل واحد من أكثر أشكال البروتينات الثلاثية الأبعاد شيوعاً الموجودة في الطبيعة - الصفيحة المطوية من نمط بيتا، وهو نموذج يشبه اللحاف المطوي. نشر لأن كوهين، وهو حجة في النشواني يعمل في كلية الطب في جامعة بوسطن بعد فترة وجيزة نتائج مشابهة. في البشر، عندما يبدل بروتين طبيعي قابل للانحلال له شكل حلزوني «الغا» شكله إلى شكل «بيتا» المطوي بشكل خط متعرج، فإنه يصبح بخيث عديم الانحلال، مما يفسر لماذا أنه حالما يتجمع النشواني، فإن الجسم لا يستطيع أن يحطمه ويتخلص منه. يمكن أن يكون التكوين من شكل بيتا المطوي موجوداً بزيارة في الطبيعة، لكن من الواضح أن تجمع الكثير منه في الجسم يمكن أن يسبب مشكلة. وحيث أن البروتينات النشوانية قد اشتركت في هذا التكوين العام، فقد نظر إلى الأمراض المترافقية بها كلها على أنها تشبه التناذر.

منذ عقد مضى من الزمن كتب عالم التشريح المرضي البارز رادولف فيرتشو يقول «فقط عندما نكتشف الطريقة التي نعزل فيها المادة النشوانية، سنتمكن من الوصول إلى استنتاج أكيد حول طبيعتها». يعود الفضل إلى العمل الرائد الذي قام به

غلينر وآخرون - خاصة إيرل بندت من جامعة واشنطن في سياتل، وإدوارد فرانكلين من جامعة نيويورك، وألان كوهين من جامعة بوسطن - في أنه قد اكتشف عدد من البروتينات النشوانية المتراقة مع أعضاء مريضة مختلفة. يوحد اليوم نحو عشرين نوعاً محدداً، على الرغم من أن البروتينات النشوانية تختلف في تابع الحموض الأمينية من مرض إلى آخر، فإن كل منها يتبع نفس السير المخرب في أعضاء الإنسان: مع تزايد عدد الآفات، فإنها تتزاحم حاصرة الخلايا المحيطة إلى درجة تعطل أو تخرب عمل الخلية الطبيعية. إن السؤال الرئيسي الذي يطرح نفسه بالنسبة لداء ألزهايمر هو هل أن النشواني الزائد في الدماغ يقوم بنفس الشيء؟

لم يحول غلينر تركيزه نحو التوضّعات النشوانية في دماغ ألزهايمر حتى سنة 1977 عندما دعي للحديث عن النشواني في مؤتمر على داء ألزهايمر في المؤسسة القومية للصحة في بيتسبرغ - وهو أول اجتماع واسع من نوعه في الولايات المتحدة الأمريكية جمع الباحثين في داء ألزهايمر. أدرك أن هنالك داء نشوانياً لم يبحث فيه إلا القليل، وهو ابن عم الحالات النشوانية في الأعضاء الأخرى. في نفس الوقت، كان معظم أطباء الأمراض العصبية حول غلينر قد أغروا بأبصارهم. حيث أن مجال خبرتهم كان في الجهاز العصبي المركزي، فقد رأوا النشواني في ألزهايمر بالمنظار المحدود كمشكلة متعلقة بالدماغ.

يلاحظ دينيس سيلكوي الذي هو الآن طبيب أمراض عصبية في جامعة هارفرد للطب والمدير المساعد في مركز الأمراض العصبية في مشفى برغهام والنساء في بوسطن «أن الحقل كان بحاجة إلى جورج غلينر الذي لم يكن يعرف الكثير في الحقيقة عن الجهاز العصبي، ولم يكن بحاجة لذلك، لكي يوضح فكرة أن هذا المرض في الدماغ كان شبيهاً جداً بالتجمع النشواني في الطحال أو نقي العظام. قد يتطلب الأمر أحياناً شخصاً من الخارج بذلك على الطريق».

نشرت تقارير عن الأعضاء المريضة التي تتضخم بسبب تجمعات مجهرية غريبة منذ أيام شكسبير. أطلق فيرتشو سنة 1853 ذلك الاسم على تلك المادة الغريبة بعد أن درس النشواني من نسج مختلفة. (بعد سنتين جاءت ملاحظة فيرتشو الشهيرة بأن الخلايا الموجودة تنقسم وتنتج خلايا جديدة، وهي نظرية طفت في شهرتها على إمعانه النظر بالنشواني). لقد اختار الكلمة النشواني من الكلمة اللاتинية للشاء، لأن التوضّعات بدت شمعية جداً وبيضاء، وتحولت إلى اللون الأزرق تماماً مثلما يتلون نشاء الخضراوات عندما يعالج باليود. تبانت الأدلة على أن المادة النشوانية كانت في الحقيقة مشتقة من البروتين، ولكن اصطلاح فيرتشو استمر في الاستعمال، كتسمية خاطئة مقبولة. كما أشار آلان كوهن، فإن الفعل البسيط بتسمية مادة لم يكن لها اسم قد خدم «كتوة موحدة بديعة» للدراسات اللاحقة. صار مرض تجمع

المادة النشوانية يسمى الداء النشواني.

إن **الشكل الخطير** من الخرف الذي وصفه طبيب الأمراض العصبية والنفسية البافاري ألواس ألزهايمر في 4 تشرين الثاني/نوفمبر سنة 1906 في اجتماع للأطباء النفسيين في توبينغن في ألمانيا، كان بنفس الشكل حالة تحتاج إلى تسمية. وصف ألزهايمر - الذي كان رجلاً ضخماً أنيق الملبس امتاز بملحوظاته الدقيقة جداً على الكثير من الأمراض العصبية - السلوك المتمرد الذي يبدو مجنوناً لأوغست د. إحدى مرضاه، في السنين التي سبقت وفاتها: ذاكرتها المتردية، عدم توجهها، وهذيانها وهلوساتها من آن إلى آخر، وغيرتها المسعورة على زوجها. كان ألزهايمر قد فحص السيدة أوغست د. في تشرين الثاني/نوفمبر سنة 1901 عندما أدخلت في عمر الواحد والخمسين إلى مشفى المرضى العقليين والمصروعين، وهو مصح في فرانكفورت حصل فيه ألزهايمر على أول وظيفة كطبيب. على مدى السنين اللاحقة تابع انحدارها المستمر حتى وفاتها بعمر السادسة والخمسين. استمر يخبر ساميته فوصف تشريح الجثة المرضي لدماغها الذي أظهر أموراً غريبة فظيعة. بمساعدة المجهر الضوئي والتلوين بالفضة المبتكر حديثاً، لاحظ ألزهايمر وجود «بؤر دخنية» واسعة الانتشار، أوآلاف وآلاف من التجمعات الدقيقة متشرة في قشر أوغست د. الدماغي. على ما يبدو فإنه لم يدرك أن هذه التوضيعات كانت نشوانية. كما أنه لاحظ عدداً لا حصر

له من الخلايا العصبية، التي كانت مخنوقة «بحزم كثيفة من الليففات»، كما ذكر تقريره المنشور فيما بعد. اليوم نسمى هذه العقد من الليففات، والتي تترافق مع أمراض دماغية أخرى كثيرة الكتل المتشابكة الليفية العصبية.

كان هناك إذاً دليل على أساس أحیائی لشكل من الجنون - كان الخرف في تلك الأيام يعتبر عادة على أنه ذهان، وهو اضطراب في الذهن يصنف مختلفاً عن الاضطرابات التشريحية. إن ما أثار استغرابي دائماً حول قصة تقديم أواسز ألزهايمر أنه عندما انتهى، لم يكن لدى مستمعيه أي سؤال. وعندما تفرقوا، هل كان أي منهم يفكّر في هذا الدليل على المرض البدني الذي يكمن وراء العقل المريض؟ أو أن بعض المرضى الذين كانوا يزدحمون في مصح المجانين في تلك الأيام كانوا يعانون من نفس أوسع الدماغ المريبة هذه؟ هل ضاع المضمون في الغرفة، أم أن أهمية موجودات ألزهايمر كانت واضحة إلى حد أنه لم يوجد أي داع للسؤال.

في حين كان آخرون قبل ألزهايمر قد لاحظوا وجود تجمعات غريبة في أدمغة الأشخاص المصابين بالخرف، فإن رؤية ألزهايمر للكتل المتشابكة داخل العصبونات القشرية كان أمراً جديداً. بعد أربع سنوات من تقديم ألزهايمر في توينغن، سمي إيميل كرابيلين، وهو طبيب نفسي ألماني رائد، المرض على اسم صديقه الأصغر ربما لأن أحداً قبل ألزهايمر لم يدرس

التshireح المرضي بشكل دقيق مثلما فعل أللزهايمير. بسبب عمر أوغست د. والآخرين الذين أصيروا بنفس الحالة، افترض الكثير أن المرض هو خرف قبل الشيخوخة، خرف يصيب الناس قبل أن يتقدموا بالعمر. في نفس السنة - 1910 - الذي سمي كرايبيلين المرض «داء أللزهايمير»، نشر غايتانو بيروسيني، وهو طبيب وزميل لأللزهايمير كان قد تلقى وقرأ التقارير السريرية للمشاكلة الشبيه بتمرد أوفيليا (الشخصية المسرحية في مسرحيات شكسبير التي تفقد عقلها بعد أن يرفضها هاملت وتغرق نفسها) التي أصابت أوغست د.، نشر تلك التقارير في مقالة طبية. تصف السطور المقتبسة التالية مريضة الواس أللزهايمير في الأيام الأخيرة من سنة 1901، وهي السنة التي كانت فيها تحت رعايته للمرة الأولى.

(ما اسمك؟) «أوغست». (اسم عائلتك؟) «أوغست». (ما اسم زوجك؟) «أوغست، حسبيما أعتقد»... . كانت قد تناولت لغدائها قرنبيطاً ولحاماً؛ عندما سئلت عما كانت تأكل، أجابت؛ «سبانخ»... . عندما طلب منها أن تعد حروف الهجاء، وصلت إلى حرف جي..، وعندما طلب منها أن تتبع قالت «أنا لا أرتدي اللباس الملائم لذلك»... . كانت تتصرف وكأنها عمياً، وتتحسس المرضى الآخرين على وجوههم وعندما سئلت ماذا تفعل، أجابت: «يجب أن أرتب شؤوني»... . وأثناء الفحص قالت فجأة: «لقد نادى طفل لتوه»... . وعندما دخل الطبيب

الغرفة طلبت منه أن يبقى بعيداً؛ وفي مرات أخرى كانت تستقبله وكأنه ضيف عزيز. «خذ راحتك، حتى الآن لم أجد الوقت الكافي». بعد قليل انفعلت مرة أخرى وصارت تصرخ بشدة، كطفل صغير.

سرعان ما أدرك العلماء أن اللوبيات التي تترافق مع داء ألزهايمر كانت مكونة بشكل أساسى من النشواني. ولكن المادة الأساسية للافقة النموذجية الأخرى للمرض - الكتل المشابكة الليفية العصبية - بقيت لغزاً. لمدة عقود، حتى عبر الخمسينيات، لم يكن لدى الباحثين الطرق لكشف الأسباب العميقه للمرض لأي حد من الحدود، كما كان الأمر بالنسبة للكثير من الأمراض العصبية. لم يوقف ذلك النقاش حول القذارة الغريبة الغزيرة المتجمعة في الدماغ. هل تتشكل اللوبيات المعلقة بين العصبونات أو الكتل المشابكة المشاهدة داخل العصبونات قبل أن تبدأ العصبونات بالموت أم بعد ذلك؟ هل إحدى الآفاتين مسؤولة عن أذية الخلايا العصبية؟ بما أن المرض كان لا يزال يصنف على أنه ذهان، فإن أولئك الذين كانوا يسبرون أغواره كانوا بشكل أساسى أطباء نفسيين، وقد حاولوا أن يحددوه من خلال سلوك الحرف الذي أطلق له العنوان. أما علماء التشريح المرضي العصبي فقد «كانوا مشغولين بشكل أساسى بتشخيص أمراض الدماغ لجراحي الأعصاب»، حسبما يقول روبرت تيري، وهو مشرح مرضي في جامعة

كاليفورنيا في سان دييغو، وأحد أصحاب الرؤى خلف أبحاث ألزهايمر في عصرنا الحديث هذا.

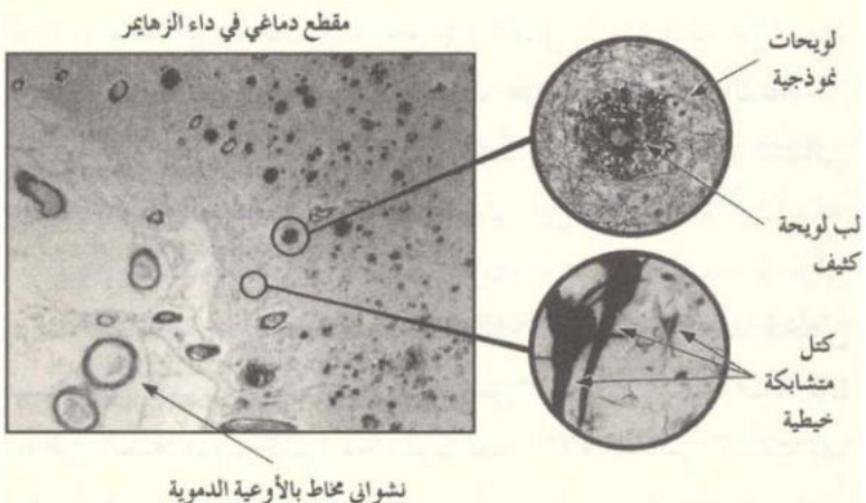
مع بداية السبعينيات، استطاع الباحثون أخيراً وقد زودوا بالمجهر الإلكتروني الجديد أن يلاحظوا دلائل إضافية عن المرض. أظهر المجهر الإلكتروني الذي اخترع في ألمانيا سنة 1930 واستعمل في دراسة النسج بعد عقدين من الزمن أشياء لم يرها أحد أبداً من قبل وأبهج الباحثين في داء ألزهايمر بالتفاصيل التي لا تقارن للويحات والكتل المتشابكة. كان اليوم الذي استطاع فيه تيري - والذي كان عندها في كلية ألبرت آينشتاين للطب ورائداً في تطبيق المجهر الإلكتروني على داء ألزهايمر - أن يسحب فيه العقد المتشابكة حتى يتمكن من رؤيتها يوماً مشهوداً بالنسبة إليه. كان النزول في هذه الأكومام غير الطبيعية داخل الخلايا الدماغية بالنسبة إليه - وهو المظلي في الحرب العالمية الثانية - مثل النزول في مناطق العدو.

ساعدت الدراسات المبكرة بالمجهر الإلكتروني في تأكيد البنى الفرعية الأدق للويحات وكتل ألزهايمر المتشابكة ووصفها بشكل أدق. كان مايكيل كيد، وهو مشرح عصبي في بريطانيا، سنة 1963 أول من لاحظ أن الكتل المتشابكة داخل العصبونات كانت مؤلفة من زوج من الليففات المفتولة بشكل غير طبيعي. في نفس الوقت كان تيري وفريقه يميزون الملامح الأساسية للويحات. في لب الويحات كانت ليفيات النشواني تتوضع

متلاصقة مع بعضها. كثيراً ما كان يلتصق بالحافة الخارجية كتل من الخلايا الدماغية الداعمة - الخلايا الدبقية. كانت تمتد إلى داخل اللويحات وحولها الاستطالات المتوذمة عشرة التصنع التي تشبه الأذرع للخلايا العصبية، أي العصبونات. هذه الألياف، التي هي رقيقة في الحالة الطبيعية، والتي يمدّها العصبون لتبادل الرسائل، تسمى بالاستطالات العصبية. وبسبب وجودها في الموضع المصايب سميت لويحات ألزهايمر النشوانية بلوبيحات الاستطالات العصبية. إن لوبيحة الاستطالات العصبية كتلة حقيقية - آفة معقدة من التوضع النشواني، محاطة بالأيدي والأرجل المتنكسة للعصبونات و الامتدادات الدبقية. لاحظ هنري فيسنيفسكي، وهو عضو بارز في فريق تيري الذي تطور لأن يصبح مدير مؤسسة الأبحاث الأساسية في جزيرة ستاتن، أن «المجهر الإلكتروني قد ساعد على معرفة أي جذر يتبع لأية شجرة». (توفي ويسنيفسكي الذي ينال الاحترام الشديد بسبب مساهماته الكثيرة لحقل عملنا في خريف سنة 1999).

على الرغم من أن المجهر الإلكتروني قد التقط الكثير من الحقائق، فإنه لوحده لم يكن ليأمل بحل لغز أي من الآفتين - اللويحات أم الكتل المتشابكة، أو وحداتهما الفرعية - تظهر أولاً على الساحة. وما إذا كان أي من الآفتين مسؤولاً عن ذبح المرض للعصبونات. كان الميل في الماضي هو لوم المرض على وجود الكتل المتشابكة، فقط بسبب الحقيقة البسيطة بأنها،

عكس اللويحات، تتشكل ضمن الخلايا التي ماتت. ولكن لم يكن يوجد دليل قوي على أن الكتل المتشابكة هي التي تقتل العصبونات. هل يمكن أن تكون الكتل المتشابكة أو اللويحات أو الأفтан معاً مجرد مخلفات تركها هجوم أساسي ما على الخلية؟ النقطة الأخرى المثيرة للاهتمام هي أن بعض الأدمغة الأقدم - السليم منها وتلك التي تنتشر فيها لوبيات الاستطالات العصبية - قد احتوت على كميات مذهلة من اللويحات «المنشورة». لا يوجد في هذه اللويحات لب من النشواني ولا دوامات من الأذرع العصبية المتاذية. هل تشكل هذه السحب المنشورة أصلاً للويحات الاستطالات العصبية؟ هل هي مؤشر على أن المرض سيأتي؟



الشكل 2.2 صورة مجهرية للويحات ألزهايمير والكتل المتشابكة فيه

بينما كان المجهر الإلكتروني يرفع الغبار عن هذه المجهولات ومجهولات أخرى، كان هناك تبدل جذري في مفهوم داء ألزهايمر يتكشف للوجود. منذ أن نشر أواس ألزهايمر الشذوذات العصبية المترافقية مع مرض أوغست د. في عمر السادسة والخمسين، كان الاعتقاد مستمراً بشكل عام أن المرض هو خرف قبل الهرم نادر الحدوث. إذا أصيب الشخص بنفس التدهور العقلي المريع في مرحلة أقدم في العمر، فإنه كان يظن أن أعراضه تنشأ لأسباب مختلفة تماماً. شك الكثيرون بدور قساوة الشرايين التي تحصل مع تقدم العمر، أي تصلب الشرايين، حيث تتضيق الشرايين مما يسبب حرمان الدماغ من الدم الغني بالأكسجين. لكن هذه التفسيرات بدأت تتلخص في الخمسينيات والستينيات بسبب الأدلة المتراكمة من دراسات الجثث بعد الوفاة بأن اللويحات والكتل المتشابكة من نمط ألزهايمر كانت موجودة أيضاً بكميات غزيرة في أدمغة المتقدمين في العمر، لا أدمغة الأقل عمراً فقط. يعزى الكشف النهائي لمجال العمر الحقيقي لداء ألزهايمر إلى ثلاثة علماء تشيرج مرضي بريطانيين - بيرنارد توملينسون، وغاري بليسد، ومارتن روث. في دراستهم الأساسية سنة 1968 نشروا أنه عند فحص النسج من الموتى المتقدمين في السن المصابة بالخرف، فإن 62 في المئة منهم كانوا يحملون نفس الآفات التي تندب بها دماغ أوغست د.

باختصار، لم يكن داء ألزهايمر نادراً! كان ذلك كشفاً

مذهلاً، كشفاً يتواافق مع زيادة وجود الخرف الذي يلاحظه الأطباء في المتقدمين بالعمر. بقي داء ألزهايمر خفياً طالما أن وسط معدل الحياة في المجموعة السكانية أبقاء مطرياً. مع بداية القرن، بينما كان بعض الناس يعيشون حتى الثمانين أو أكثر، كان معدل الحياة الوسطي المتوقع عند الولادة هو تسع وأربعين سنة فقط. (توفي ألواس ألزهايمر، على سبيل المثال، سنة 1915 بعمر واحد وخمسين سنة). حتى بحلول سنة 1950، فإن الناس في هذا البلد (الولايات المتحدة) كانوا يعيشون معدلاً وسطياً يبلغ الثمني والستين سنة. بعبارة أخرى، لم يصب الناس الأكبر سنًا في الماضي بداء ألزهايمر؛ لأنَّه قبل أن تفتح الفرصة للمرض بالهجوم عليهم، كانوا قد ماتوا بسبب شيء آخر.

بحلول سنة 1970 كان معدل الحياة المتوقع الوسطي قد زاد إلى 70 في الولايات المتحدة، مما يفسر حسب كل المعطيات معدل الزيادة الحاد في الخرف. إن الأطباء الذين انتبهوا لاكتشاف تومليسون، وبليسد، وروث بأن داء ألزهايمر يمكن أن يحصل في وقت متأخر من العمر عرفوا بأنهم لا يتعاملون مع مجرد «الجنون» أو «الهرم». لم تعد هذه المصطلحات القديمة ناجعة. لكن عادة إهمال ضياع العقل على أنه نتيجة حتمية لتقدم السن كان مغروساً إلى درجة أن بعض الأطباء لم يبدوا طريقة تفكيرهم أبداً. لقد استمروا في نبذ الخرف كأحد مخاطر الهرم، في حين أنهم، على الرغم من أن نمط ألزهايمر من الخرف ليس له علاج، كانوا يستطيعون

تحفييف وطأته من خلال التعاطف، أو المشاورة، أو الأدوية التي تخفف من هياج المريض. حتى اليوم، لا يزال نمط ألزهايمر من الخرف إضافة إلى الأنواع الأخرى منه في الأشخاص المتقدمين في السن يمر عابراً، في كل من عيادة الطبيب والمجتمع عامه. يلاحظ عالم النفس عند المتقدمين في السن بول رايا المدير المساعد في جمعية ماساتشوستس لداء ألزهايمر بأنه «يمكن لأحدهم أن يخبر طبيه بأن والده البالغ من العمر خمسة وسبعين سنة يضيع عندما يقود سيارته»، ويستجيب الطبيب «لا بأس، إنه مجرد التقدم في العمر!» يقول رايا بأنه لا يزال هناك الكثير من التخليط بين العجز الطبيعي للتقدم في السن وذلك الذي ينشأ بسبب المرض.

حالما أدرك مدى الضرر الذي يسببه داء ألزهايمر في السبعينيات، فإن الدوافع لفهم الأسباب الكامنة خلفه ازدادت بشكل كبير. ولكن الملاحظات بالمجهر الإلكتروني لم تتقدم بالبحث إلا إلى حد معين. لحسن الحظ، حصل فتح طببي في أواخر الخمسينيات جعل علماء الأعصاب ينحون منحى مختلفاً. ربط داء باركنسون بما يتضمنه من بطء في الحركة والكلام بفقد كبير للعصيوبونات في المادة السوداء، والتي هي منطقة صغيرة من الدماغ المتوسط تشكل المادة الكيميائية العصبية الدوبامين. يدعم الدوبامين منطقة أخرى أعلى في الدماغ، هي الجسم المخطط، والذي عصيوباته حيوية من أجل الحركة. عندما يحرم الجسم المخطط من الدوبامين فإنه يفقد فعله ويفقد الشخص حرکته الطبيعية.

فرض هذا التساؤل - هل يمكن أن يكون داء ألزهايمر والأمراض العصبية الأخرى مرتبطة بنقص مماثل في مواد كيميائية معينة في الدماغ، أي في النواقل العصبية؟ كان هناك الكثير الذي يجب أن يبحث. (في الوقت الحالي تحدد ما يقارب من خمسين ناقل عصبي). قرر القليل من مجموعات البحث أن يفحصوا الأستيل كولين، وهي مادة كيميائية دماغية تنتجهما العصبونات الكولينيرجية التي توجد بشكل أساسي في النواة القاعدية، وهي منطقة صغيرة في قاعدة الدماغ الأمامي. كان يُتخيل بأن الأستيل كولين يمكن أن يكون داعماً لمناطق الذاكرة في أقسام أخرى من الدماغ، حيث أن الدواء الذي يشط عمله قد ظهر أنه يضعف الذاكرة. في سنة 1976 ختمت ثلاثة فرق بريطانية المعطيات. لقد وجدت أن مستويات الأستيل كولين انخفضت من 50 إلى 90 في المئة في مرضى ألزهايمر، حسب مرحلة المرض، بينما بقيت النواقل العصبية الأخرى ضمن الحدود الطبيعية.

لقد أصبح أكثر وضوحاً أن العصبونات في مناطق الدماغ التي يضر بها داء ألزهايمر بقسوة تستعمل الأستيل كولين. صار يسهل تصديق أن عوز الأستيل كولين مساهم أساسي في المرض. ومن هنا نشأت «النظرية الكولينيرجية» - الملحوظة بالخاصة أنها كانت أول مرة يستشف العلماء فيه الدليل عن مرض مباشرة من لجه الكيميائي. جاء باحثوا باركنسون بدواء ل - دوبا، وهو دواء يحوله الدماغ إلى دوبامين. كان هناك أمل

في أن الأدوية يمكن بشكل مماثل أن تعاوض عن الأستيل كولين في مرضي داء ألزهايمر. يتذكر بيتر ديفيس، وهو عالم كيمياء دماغية ساعد في الحصول على الأدلة الكولينيرجية «أن ذلك كان بداية العلاج المنطقي».

مضت سنة 1976 إلى مدى بعيد في خلق جبهة قوية من الجهود ضد داء ألزهايمر، في كل من المستوى العلمي والجبهة القومية الأوسع. ظهرت في تلك السنة في مجلة سجلات في الأمراض العصبية، مقالة أنيقة كتبها روبرت كاتzman، وهو رئيس قسم الأمراض العصبية في كلية ألبرت آينشتاين، يؤكد بشدة حالة المرض الخطيرة «كرابع أو خامس أكثر أسباب الوفاة في الولايات المتحدة»، وكيف أن ممارسات معينة تساعده في إخفاء تفسيه، كما يحصل عندما يتتجاهل المشرحون للجثث وجود داء ألزهايمر ويعزون الموت بدلاً عنه إلى التهاب الرئة، أو التجفاف، أو أي حالة ثانوية أخرى قد تسبب بها داء ألزهايمر. عمل كاتzman، وزميله روبرت تيري، ودائرة مت坦مية من العلماء الآخرين لتبذل فكرة أن داء ألزهايمر أمر نادر. عقد بعد فترة وجيزة مؤتمر في المؤسسة القومية للصحة لوضع جدول لأبحاث ألزهايمر، وبعد ستين مهد اجتماع آخر في المؤسسة القومية للصحة الطريق لتأسيس جمعية داء ألزهايمر والأمراض القرنية منه سنة 1980. اختصر اسم الجمعية إلى الاسم المختصر جمعية ألزهايمر.

على طول الولايات المتحدة، كانت العائلات التي فيها

مصابون بالخرف يتحددون معاً في البحث عن تشخيص أكثر دقة، وطرق علاج، وتسهيلات في الرعاية، وتغطية طبية، ناهيك عن النصيحة المتعاطفة حول مشكلتهم. كانت صيحاتهم للمساعدة تقع عادة على آذان صماء. كان سير المرض طويلاً جداً - حيث يستمر من البداية إلى الموت في حوالي ثمان سنوات، وكثيراً ما يستمر أكثر من ذلك - بحيث أن المطاف ينتهي بالزوج أو الزوجة، أو الابن أو الابنة بأن يكون في كثير من الأحيان المقدم الوحيد للعناية المنهكة سنة بعد سنة مما يحسبهم في «جحيم حي» كما يسميه جورج غلينز. عندما كتبت «الملهوفة في نيويورك» رسالة قصيرة إلى كاتبة الأعمدة الصحفية أبيرجيل فان بورين في تشرين الأول/أكتوبر سنة 1980 باحثة عن النصيحة حول زوجها الذي يحتمل أنه يعاني من داء ألزهايمر، كان جواب «عزيزي أبي» هو اقتراح أن تتصل المرأة بجمعية ألزهايمر. عند قراءة هذه الرسائل القصيرة المتبادلة في صفحهم اليومية، غمر 30,000 شخص مكتب جمعية ألزهايمر المتواضع في مانهاتن في الأسابيع التالية بالاستفسارات عبر البريد سائلين عن المرض. كتبت فان بورين للمرأة تقول لها «أنت لست وحديك»، وبالفعل لم تكن لوحدها.

بعد سنة علم الأميركيون أن أروع ممثلات هولي وود - ريتا هيورث، «مثال الحب» المغربية - كانت مصابة بألزهايمر. روع ذلك الأمة وفي نفس الوقت فسر سلوكها الغريب في السنتين الأخيرة. في مجتمع يقدر الشباب ويعطي أولوية للشكل

والعقول اللامعة (فيما يسميه البعض اليوم أمة «فائقة الذكاء»)، زاد مرضها في عمق بشاعة ألزهaimer. عندما توفيت هبورث سنة 1987 بعمر ثمان وستين، قال الرئيس الأمريكي رونالد ريغان، الذي كان نجماً سينمائياً معها، بأن «شجاعتها وصراحتها وشجاعة وصراحة عائلتها قد قدموا خدمة للعالم تجذب الانتباه إلى المرض الذي نأمل جميعاً بأن يكون له شفاء قريباً». بقيت ابنة هبورث، الأميرة ياسمين آغا خان متيقظة منذ ذلك الحين حيث بقيت تقوم بحملة جمع تبرعات كل سنة لمصلحة جمعية ألزهaimer.

في الوقت الذي حول فيه جورج غلينر تركيزه إلى بروتين داء ألزهaimer النشواني في أواخر سنة 1970، كان المرض قد انتقل من كونه مجهولاً إلى كونه يعتبر كجائحة. يعتقد أن 100,000 أمريكي يفقدون حياتهم بسبب المرض. ذكر أن مليوني شخص قد أصيبوا به. حيث أن مطلع غلينر كان في برج العذراء، فكانما قاده الميل لأن لا يكون متأخراً أبداً ولا للحظة إلى موعد إلى أبحاث ألزهaimer تماماً في نفس التوقيت الذي كان فيه انتشار المرض المذهل وتقدم عمر المجتمع يصنعن مراجحاً من الانتقام. مع غلينر أو بدونه، كان العلم يحضر نفسه لمعركة مع العدو الشرير.

لو أن المرض بقى نادراً هل كان غلينر، ومع مرور الوقت، عدد كبير من العلماء الآخرين في المجتمع العلمي

سيتابعون بحثهم في ألزهايمر بعقل متفرغ؟ «عندما يبدأ شيء بالتحرك، فإن العلماء ذوي الرؤى يحبون أن يجدوا حيث توجد الأمور الساخنة - حيث توجد المتعة - حيث المشاكل صعبة ولم ينجح أحد» ذلك ما يقوله وليام كومر، وهو باحث بارز في الأدوية سيدخل القصة فيما بعد.

لا يوجد شك في أن غلينر أراد أن يكون حيث توجد الأمور الساخنة، حيث يمكن للالتزام بالبحث أن يتسلل الملايين من الأشخاص من مصير مظلم. عندما انتقل مع زوجته جوي إلى الشاطئ الغربي في سنة 1980، نظر غلينر إلى وظيفته الجديدة في قسم التشريح المرضي في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو على أنها بداية منعشة جديدة. عند افتتاحها في بداية السبعينيات كانت جامعة كاليفورنيا في سان دييغو أول جامعة أمريكية تؤسس قسماً في العلوم العصبية إضافة إلى إلحاقي برنامج دراسة الدكتوراه به. إن الاهتمام الحذر بحقن مازال في فجر بزوجه كان يعني أن غلينر كان يعمل في أقصى ما يمكن أن يحصل عليه باحث للدماغ من موارد في ذلك الوقت.

عندما وصل إلى مجمع لا جولا، كان غلينر يعتبر من قبل البعض على أنه الرجل الذي يعرف أكثر من أي إنسان آخر عن الداء النشواني وبروتيناته. مع ذلك عندما انتشر الخبر بأنه يحاول أن يعزل النشواني من الدماغ بهدف إلقاء الضوء على سبب داء ألزهايمر، كان هناك الكثير من المشككين. يقول فيتو كوارانتا، عالم في علم الأحياء الخلوي في مؤسسة سكربس للأبحاث في

لا جولا وصديق لغلينر بأنه «كان يحترم غلينر جداً؛ لقد كان شخصاً يحب العزلة ويفهم موضوع عمله. ولكن الناس لم يكونوا متأكدين حتى من أنه كان على الخط الصحيح - أو أنه كان هناك بروتين ليوجد ويسبب ذلك الضرر في الدماغ. أنا تفسي كنت أعتقد بأن فرصه كانت 50 - 50». على الرغم من أن النشواني كان قد تحدد كعنصر أساسي في الأنماط المنشورة في الدماغ قديماً حتى في العشرينيات، فقد لا يكون له أي تأثير في تسبب المرض. إذا كان هنالك شيء في هذه اللويحات له دور، فقد كان يعرف أن عشرات من البروتينات الأخرى تنغرس في تلك التجمعات، ولذلك فقد لا يكون النشواني هو أسوأ أفراد المجموعة. أو قد لا يكون للبروتين المحرض أي علاقة باللويحات على الإطلاق - بروتين علاقته الأساسية بالكتل المشابكة كما يخمن البعض.

مضى غلينر بطريقه الخاص، غير مبال بالقيل والقال. كان طويلاً ونحيلًا ذا شعر مموح فضي اللون وحواجب كثيفة وأنف طويل، وقد سماه أحد أصدقائه «بالشعلب الفضي»، وبالفعل فقد كان يتبع تفاصيل عمله بعيني ثعلب. بالإجمال، كان مشغولاً بمهمة مزدوجة، حيث أنه كان يحاول أن يحل لغز ألزهايمر، ويحاول أيضاً، كما سنرى فيما بعد، أن يهتم بأولئك الذين أصابهم المرض. كان شديد الالتزام بجدول زمني فرضه على نفسه، وكباحث كان يميل لأن يكون أكثر انعزالاً. لم يكن يتعاون كثيراً مع المختبرات الأخرى، ولكونه من المدرسة

القديمة، فبدلاً من أن يعطي عمل المخبر لحشد من طلاب ما بعد الدكتوراه، كان يفضل أن يلوث يديه على منضدة المختبر، وكان اعتماده على نفسه يصل إلى درجة نفح الزجاج لجعل الأنابيب مستدقة. كان يعتقد أن نقص سمعه قد ساهم في انعزاليه، وعلى الغالب، جعل نظره أكثر حدة.

مع شدة انشغاله، فإن أصدقاءه وزملاءه المقربين يذكرونـه كرجل حنون، حسن الطبيع بأخلاق كريمة تقليدية ونكتـم هادئـ، والذي كانت كنزـته الصوفـية من الكشمـير وستـرته الصوفـية السميـكة ذات رقـع المرـفـقـين - حصـيلة زـيـارتـه المتـكرـرة لمـتـاجر نورـدـستـورـم الرـخـيـصـة - تـدلـ علىـ أنهـ «ـرـجـلـ محـترـمـ». (ـتـذـكـرـ زـوـجـتـهـ جـوـيـ أـنـهاـ عـنـدـمـاـ رـأـتـ غـلـيـنـرـ لأـولـ مـرـةـ سـنـةـ 1976ـ أـنـهاـ «ـلـمـ تـكـنـ قـدـ اـجـتـمـعـتـ بـرـجـلـ بـمـثـلـ هـذـهـ الـوـسـامـةـ وـبـمـثـلـ هـذـاـ الـذـوقـ السـيـئـ فـيـ الـمـلـبـسـ»ـ).ـ منـ تـحـتـ هـذـاـ المـظـهـرـ الـخـارـجـيـ الرـسـميـ كانـ يـمـكـنـ أـنـ يـظـهـرـ بـعـضـ الـلـهـوـ.ـ كـانـ اـبـتـسـامـتـهـ الـعـرـيـضـةـ التـيـ تـنـتـقلـ لـلـآـخـرـينـ وـلـمـعـانـ مـعـيـنـ فـيـ عـيـنـيـهـ يـشـيرـانـ إـلـىـ أـنـهـ يـخـطـطـ لـأـمـرـ مـاـ.ـ فـيـ مـنـاسـبـاتـ أـخـرىـ،ـ كـانـ يـمـكـنـ لـهـذـاـ الـعـالـمـ الـمـشـغـولــ الـذـيـ يـعـتـبـرـ فـتـرـةـ الـغـدـاءـ تعـطـيـلـاــ.ـ أـنـ يـكـونـ فـظـاـ وـإـقـلـيمـيـاـ تـجـاهـ الـبـاحـثـيـنـ الـمـنـافـسـيـنـ.ـ تـقـولـ جـوـيـ أـنـ لـدـيـهـ سـبـبـاـ فـيـ ذـلـكـ.ـ مـنـذـ عـدـةـ سـنـوـاتـ،ـ أـحـسـ أـنـ زـمـيـلاـ عـزـيزـاـ قـدـ غـدـرـ بـهـ عـنـدـمـاـ رـاجـعـ عـمـلـهـ الـذـيـ يـرـيدـ نـشـرـهـ فـيـ مـجـلـةـ،ـ وـمـنـ ثـمـ قـامـ بـنـشـرـ نـفـسـ الـمـادـةـ الـعـلـمـيـةـ قـبـلـهـ.ـ مـعـ ذـلـكـ،ـ فـإـنـ غـلـيـنـرـ كـماـ تـقـولـ جـوـيـ كـانـ فـيـ أـعـماـقـهـ «ـمـثـلـ القـطـ الـوـدـيعـ»ـ.

«إن إتقان صنع الحلوي» كما كان يرى غلينر الأمر، يتطلب المثابرة والصبر. حتى ولو كان مخطئاً ولم يكن النشواني أمراً مهماً في داء ألزهايمر، فإن ذلك بحد ذاته سيكون من الموجودات المهمة. إن الطريقة العلمية، في أنقى أشكالها، تهدف إلى نقض النظريات القائمة بغية الاقتراب أكثر من الحقيقة. ولكن إذا كان النشواني لاعباً أساسياً، «فسيكون هناك أمر فائق» كما أخبر جوي، التي كان يشار إليها في تفاصيل جميع ما يحصل في المختبر. بداية، إن معرفة التركيب الكيميائي للبروتين النشواني في داء ألزهايمر، قد يجعل من المحتمل، كما يعتقد غلينر، أن يتم تشخيص داء ألزهايمر باختبار دموي؛ إذا كان مستوى البروتين عالٍ، فقد يكون مؤشراً على وجود المرض. حتى يحصل ذلك، فإن الطريقة الوحيدة لمعرفة ما إذا كان شخص حي مصاب بالمرض بدون شكل هي حفر نقب في الجمجمة وأخذ عينة من المادة الرمادية لتحليل كمية اللويحات والكتل المتشابكة.

تبقي اليوم هذه الطريقة هي الوحيدة لتأكيد التشخيص في الشخص الحي. كثيراً ما كان يدهشني أن الشخص الذي يحمل عبء الخرف يحتاج إلى هذا الرض الإضافي بحفر رأسه، وهو الذي تعنيه فعلاً العملية. حيث أن معظم الأطباء يفكرون بنفس الطريقة، فإن خزعة الدماغ لا تجري في العادة. الأكثر من هذا، فإنها قد لا تصيب النسيج المتخدم بالمرض، وبالتالي تعطي سلبية كاذبة. لذلك فإن الأطباء يصلون بدلاً عن ذلك إلى

تشخيص «محتمل» لألزهايمر عبر التقييم العصبي والذهني وباستبعاد حالات أخرى يمكن أن تؤدي إلى الخرف. يشكل خرف ألزهايمر والخرف الوعائي (تسبب الأخير عادة السكتة الدماغية) حوالي 90 في المئة من جميع حالات الخرف؛ ويشكل ألزهايمر لوحده حوالي 70 في المئة منها. مع ذلك يجب البحث في قائمة طويلة نسبياً من الحالات الأخرى المسببة للخرف - داء بيك، وداء باركنسون، والأمراض العصبية التنسكية الأخرى، والأمراض المناعية، والأمراض الإنترانية مثل التهاب السحايا ونقص المناعة الذاتية المكتسب (الإيدز - السيدا)، إضافة إلى أورام الدماغ، ورضوض الرأس، والاضطرابات الاستقلابية، والذيفانات، والأدوية والمشروبات الميتيلية، والاكتئاب، وهذا غيض من فيض. في بداية الثمانينيات، عندما كان يوضع تشخيص «احتمال» ألزهايمر، فإن احتمال خطأ التشخيص كان حوالي 10 إلى 30 في المئة.

كان يمكن الوصول إلى التشخيص الأكيد بعد الوفاة إذا رغبت العائلة في ذلك. كان يمكن للعينات المفحوصة بعد الوفاة أن تظهر الحالة الحقيقة للويحات والكتل المتشابكة عندما تؤخذ نسج من مكائن أو أكثر من مناطق الدماغ التي كثيراً ما يصيبها داء ألزهايمر. على سبيل المثال، إذا كانت منطقة الحصين ومنطقة القشر الدماغي عند شخص يبلغ الخامسة والسبعين من العمر تحوي على خمس عشرة لوبيحة أو أكثر في كل ميليمتر مربع، فإن ذلك كان يعتبر دليلاً واضحاً على داء ألزهايمر،

وكذلك لو كان الحصين مغموراً بالكتل المتشابكة. ولكن ما
فائدة التسخين بعد الوفاة للمريض؟

كما كان غلينر يدرك تماماً، أنه على الرغم من أن داء
الزهايمر لا علاج له، فلو استطعت أن تشخص المرض في
الأحياء، يمكن عندئذ على الأقل أن تقدم المعالجات التي
تنقص الهياج وتقوم بالتحضير للاستشارات. الأكثر من هذا،
يمكن للتشخيص الحالى بفحص الدم أن يحمي من خلط داء
الزهايمر بالخرف القابل للعلاج، بالإضافة إلى التخلص من
عقب استبعاد الحالات الأخرى. وعندما يأتي العلاج في يوم من
الأيام، فسيكون لدى الأطباء طريقة لمعرفة من يجب أن يعالج.

لكن الاختبار التشخيصي كان مجرد الطرف القريب لما
يمكن أن يحصل من فهم تالي الحموض الأمينة في النشواني.
على الطرف البعيد كان غلينر يتطلع إلى دواء مفيد لعلاج داء
الزهايمر. حتى أنه تجرأ في بعض الأحيان على ذكر كلمة
«الشفاء». قد يكون فك شفرة التركيب البروتيني كإيجاد مفتاح
يفتح باباً خارجياً ضخماً يؤدي إلى أبواب داخلية أصغر وإلى
حجرات خفية. من الممكن نظرياً أن تظهر إلى الأنوار الطفرة
في الجينة الموافقة للبروتين، ومن يدري، ربما جينات
وبروتينات أخرى مرتبطة بالأمراض. كان غلينر يميل إلى الاعتقاد
بأن الشدات البيئية يمكن بشكل ما أن تهيج عملية تقدم المرض.
مع ذلك إذا كان من الممكن إظهار ولو واحد من جذور العلة
في الجسم، فقد يمكن استهدافه بالأدوية، وبالتالي إبطاء، أو

إيقاف، ومن يدرى، ربما حتى عكس تخرُّب العصبونات.

كان عزل غلينر وونغ للبروتين النشواني الدماغي سنة 1983، والذي يدل عليه اللون الأخضر التفاحي الحي عبر المجهر المستقطب، قد اعتمد على نظرة غلينر لأعظم مصادر قوة العالم - التخيل «والقدرة على عدم التقيد بالمفاهيم الثابتة. بحيث يملك إمكانية تجاوز المنعطفات قبل أن يصل إليها». ولقد قام بذلك بالفعل وهو يجري وراء التوضّعات النشوانية في جدران الأوعية الدموية للدماغ، والتي ظهر أنها أسهل منالاً من النشواني في المادة الرمادية. ولذلك، وعلى فترة عدة أشهر، أتقن غلينر وونغ طرقاً محكمة لأخذ السحايا، وهي الطبقة الخارجية الحامية والتي فيها شبكة من الأوعية الدموية، وطحنتها، وانتزاع الأجزاء الوعائية وقطع النسيج الضام بحيث يبقى فقط النشواني. لم تكن الطرق التي استخدماها جديدة بالضرورة، ولكنهما طبقاها في حالات كثيرة بطريقة خاصة لعصر النتائج منها.

كما يذكر كابيني وونغ، «عندما كان جورج متھمساً، لم أكن أظهر أنا الحماس، وعندما كنت أنا متھمساً، لم يكن جورج يظهر الحماس، ولقد قمنا بذلك لكي نبقي أنفسنا تحت المراقبة المستمرة». كان وونغ، الذي حصل لتوه على شهادة في علم الاجتماع من جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، قد أبدى اهتماماً بالبروتينات بينما كان يكسب قوته بغسل الأدوات

الزجاجية في مختبر كيميائي. عندما أعلنت الوظيفة مع غلينر عن نفسها، اختار أن يضع علم الاجتماع على الرف الخلفي.

كان مما سهل الأمور، أن النسيج الدماغي الذي عمل عليه العالمان يأتي من بنك أدمغة يشغل زاوية من مختبر غلينر المؤلف من ثلاثة غرف. عندما أنشأ غلينر هذا المختبر في ربيع سنة 1981، كان من أوائل المخابر المتفرغة في العالم لأبحاث ألزهايمر، وكان مكوناً ببساطة شديدة من مجمدين مسطحتين ضخمتيں من نوع ريفاكو. إذا كان سيد الجواب «الجزيئي» لداء ألزهايمر، كما كان يشير إليه دائماً، فقد كان غلينر يحس بأنه من الضروري جداً سهولة الوصول الدائم إلى عينات طازجة. كانت سعة كل مجمدة ريفاكو حتى 200 دماغ، وبحلول سنة 1983 كان البنك أكثر من نصف ممتليء. يقولون ونحو ذلك «كان أفضل ميزة تمتنا بها». «إذا لم يكن لديك حقل فلن تستطع أن تكون مزارعاً». إن وزن الدماغ الطبيعي يبلغ حوالي ثلاثة أرباع الرطل - هذا صحيح حتى بأدمغة المتقدمين في السن العاقلين، والتي نادراً ما تفقد أكثر من 10 في المائة من كتلتها. بالمقارنة، فإن الدماغ الذي أذبله داء ألزهايمر قد ينقص حجمه إلى رطلين أو أقل. كانت بعض المقاطع التي فحصها العلماء مجردة من الحجم الخلوي إلى درجة أن الشقوق الدماغية، وهي الأثلام على طول سطح الدماغ، قد تحولت إلى أخدود سحيقة.

اتصلت العائلات من القاصي والداني بغلينر لكي يضع

تشخيصاً لعلة دماغ قريهم المتوفى بالتشريح المرضي بعد الوفاة. وضع غلينر الترتيبات لكي يجري فحص جثة مباشر، تحضر بعدها المقاطع النسجية لغرض التشخيص والأبحاث قبل أن يغلف الدماغ بكيس بلاستيكي سميك ويوضع في المجمدة. يمكن للتشخيص المبني على تشريح الجثة أن يقدم للأقارب معلومات مفيدة. يمكنهم أن يعرفوا أخيراً ما إذا كان المرض المميت هو فعلًا ألزهايمير - أو ربما داء بيكس، أو التهاب الجهاز اللمبي في الدماغ، أو بعض الحالات الأخرى المسماة للخرف. إن المساعدة في البحث بتقديم الدماغ يعطي شعوراً إيجابياً بأن العائلة تهاجم المرض، لا عن طريق أبحاث غلينر فحسب، ولكن أيضاً عبر عمل الكثير من العلماء على المستوى القومي والعالمي الذين يطلبون عينات من بنك الدماغ.

ولكن يمكن لتشخيص داء ألزهايمير في الشخص المتوفى في منتصف العمر أن يصبح هاجساً لأعضاء العائلة أحياناً. يمكن أن يشير ذلك الخوف من أنهم هم أيضاً يحملون الجينات ذات المصير المشؤوم. كان هناك منذ زمن طويل جدال مستمر في عالم الطب عن إمكانية أن يكون داء ألزهايمير موروثاً، وكانت التقارير المتزايدة عن عائلات يحصل فيها الكثير من الحالات ذات البداية المبكرة في جيلين متتاليين أو أكثر تقوي الرأي بأن الشكل الباكير النادر من داء ألزهايمير ربما كان يمرر من جيل إلى آخر عن طريق جين طافرة جسدية سائدة. لكن بعض الباحثين، لا يزالون يناقشون بصمود أن المخاطر البيئية وليس الموراثات

هي التي تحرض المرض. يترك هذا الخلاف الأبناء والأخوة مشوشين كالواقف على الأعراف.

كان للمرحلة التالية من بحث غلينر وونغ مظهراً محابلاً. لكي يستنتاج تركيب النشواني من الحموض الأمينة، كان يجب أن يحل النشواني الصلد فقط إلى الحد الذي يمكن معه سحب تسلسله الكيميائي، ولكن لا يحل بشكل زائد يخرب المادة ويختفي تالي الحموض الأمينة فيها. عندما بدأ العمل، كان الصيف في لا جولا يبدي كل الدلائل على أنه يتبع النمط التقليدي: «أيار/مايو رمادي، حزيران/يونيو كئيب، تموز/يوليو مميت». كان غلينر يترك المخبر المبرد عدة مرات في الأسبوع ويخرج إلى الحر، ويسير في طرقات المجمع يحيط به شجر الأوكالبتوس، وياخذ الباصن إلى منطقه هيلكريست في سان دييغو، ثم يمشي إلى الشارع الثالث. هناك كان يقع الكوخ الصغير، الذي امتلأت صناديق الأزهار على نوافذه بأزهار إبرة الراعي الزهرية اللون، والذي حوله هو وجوي حديثاً إلى واحد من أوائل مراكز الرعاية اليومية المخصصة لمرضى ألزهايمر.

حصلت حادثة واحدة في الصيف السابق كانت السبب في إحداث عائلة غلينر لمركز ألزهايمر العائلي تقريراً بين ليلة وضحاها. بعد أن تناولا طعام العشاء في منزلهما في لا جولا، ذهبا إلى مخبر غلينر، كعادتهما مساء كل يوم تقريباً. كان غلينر يحس دائماً بأن عليه أن يمضي للأمام وكان يحب أن ترافقه جوي من أجل الصحبة. كانت جوي - وهي ثانية زوجة لغلينر -

تشارك زوجها التزامه المطلق بحل لغز داء ألزهايمر، خاصة أنها قد رأت أمها تعاني من سنين من الخرف المسبب بالسكتة الدماغية. في المختبر، كانت تساعد في الأعمال الكتابية أو تنظيف الأدوات الزجاجية. حوالي الساعة الواحدة صباحاً، مباشرة قبل أن ينهايا عمل اليوم، تلقى غلينر مكالمة هاتفية من عجوز مضطرب جداً: «لن أخبرك باسمي، لأنني لا أريد أن توقف ما أريد أن أقوم به، ولكن عندما تصل الشرطة إلى هنا، فإنها ستجد رسالة تخبرهم بأن يتأكدوا من أن دماغ زوجتي سيصل إليك من أجل بنك الدماغ لديك حتى نستطيع أن نوقف هذا المرض المريع. سوف أقتل نفسي وإياها».

بينما حاول غلينر تهدئة الرجل، اتصلت جوي بمن تعقب مصدر المكالمة. كان المتصل عجوزاً في جوليان، وهي بلدة منجم ذهب قديمة على بعد ساعة من القيادة إلى الشرق من لا جولا. تم الاتصال بشريف جوليان، وعندما وصل إلى منزل الرجل، وجد الرجل والبندقية في يده، وهو لا يزال يتكلم على الهاتف مع غلينر، ووُجد في الغرفة المجاورة زوجة العجوز، وقد أنهكتها الخرف. في اليوم التالي ذهب غلينر وزوجته بالسيارة للقاء الزوجين. لم يكن الزوج، الذي كان هو نفسه بصحة سيئة، يريد أن يضع زوجته في منزل عنابة بالمسنين أو أن يرهق ابنهما بمشاكله. أما الابن، فحالما تم الاتصال به استيقظ على حجم المشكلة، وأحضر أبويه فوراً للعيش معه ومع زوجته.

تذكر جوي أن «تلك الحادثة كانت حادثة مريعة بالنسبة لنا»، وعندما كنا نقود السيارة نحو المنزل ذلك المساء، التفت إلى غلينر وقال، ياصغيرتي - كان دائمًا يناديني ياصغيرتي - ماذا ستفعلين غداً؟ فسألت لماذا. قال لأنه قد حان الوقت لكي نبدأ بالاهتمام بالأحياء. مباشرة في اليوم التالي بدأ بالبحث عن مكان يستأجره. وجد كوخ هيلكريست خلال أسبوعين، وخلال ستة أسابيع كان قد حصل على تمويل للتأسيس، وعلى رخصة، وعلى مجلس مدراء، وعلى وضعية اللامستفيد، وبمساعدة متطوعين أعاد تعمير الكوخ الذي كان يتداعى.

لم تجر الأمور يوم افتتاح المنشأة الجديدة كما خطط له غلينر وزوجته. بعد تحديد اليوم، تلقيا دعوة من البيت الأبيض لحفل موعده في اليوم نفسه، وكانت المناسبة هي توقيع الرئيس ريغان على إعلان يجعل أسبوع الشكر أسبوع وعي قومي لداء ألزهايمر. كان من البديهي أن يكون غلينر مدعواً وهو الذي كان سابقاً مشرحاً مرضياً بارزاً في المؤسسة القومية للصحة، ومنذ ذلك الوقت مستشاراً علمياً لجمعية داء ألزهايمر والاضطرابات المتعلقة به إضافة إلى كونه مؤسساً مشاركاً في فرع ألزهايمر المحلي في سان دييغو. الأكثر من ذلك، كما تذكر جوي، فإن غلينر كان هو الذي اقترح على عضو الكونغرس من كاليفورنيا وليام نوري أن يخصص أسبوع الشكر لداء ألزهايمر، وقدم نوري المشروع لموافقة الكونغرس. تذكر جوي أن ذلك «كان شيئاً لا نستطيع إلا أن نقوم به»، لذلك حزمما أمتعتهم وسافرا

شرقاً بالطائرة إلى اجتماع الغرفة البيضوية في البيت الأبيض، وقد تركا الباقيين مسؤولين عن حفلة غداء افتتاح مركزهما.

بعد عدة سنوات أخبر جورج غلينر صحفياً من سان دييغو عن حدثه ذلك اليوم من شهر تشرين الأول/أكتوبر مع الرئيس ريغان. «نظر الرئيس إلي وسأل، ما هو داء ألمانيا؟ شرحت له بأن الداء هو كتل متشابكة ولوبيات تتشكل في المادة الدماغية وتمتنع الخلايا العصبية من أن تناول ما تحتاجه من التغذية. حسناً، لقد نظر إلى وابتسم. كل ما أعلمه هو أن والدتي قد توفيت في منزل العناية بالمسنين ولم تعرف علي في النهاية». التقى صورة لغلينر مع ريغان، الذي ابتسامة مطمئنة.

كانت الزيارات إلى هلكريست بالنسبة إلى غلينر تبديلاً مرغوباً عن عمل المختبر الذي كثيراً ما كان يسير بنظم بطيء بشكل محبط. منذ أن فتح مركز العناية اليومي المؤلف من خمس غرف أبوابه لستة مرضى، كان التقدم مباشراً ومرضياً. بحلول تموز/يوليو 1983 كان هناك عشرون مريضاً وكان عدد كبير من المكالمات يأتي كل يوم. كان المركز الذي عملت به جوي - كمديرة للبرنامج - مع ممرضتين وعدد قليل من المتطوعين، يبقى «الجحيم الحي» كما يسميه غلينر بعيداً عن أعضاء العائلة الذين كان عليهم أن يتحملوا كل عبء للمرض تماماً مثل المرضى. وجد غلينر الذي كان المستشار الطبي لمركز العناية اليومية أن مشاهدة سير المرض المريع في هلكريست يقوي عزيمته في المختبر. في نفس الوقت، كان تعاطفه مع

المرضى وعائلاتهم أشد بكثير بسبب المجموعات المزعجة من اللويحات والكتل المشابكة التي يراها تحت المجهر.

يذكر دينيس سيلكوي الذي تعرف على غلينر في منتصف الثمانينيات عندما عملا كلاهما في الهيئة الاستشارية العلمية لجمعية داء الزهايمير والاضطرابات المتعلقة به، أن «غلينر كان محموماً لأن يساعد مريضه»، «كان يتكلم عن عمله السريري بنفس الإخلاص الذي يؤدي به عمله». أراد أن يقوم بالشيء المثالى في الطب - الذهاب من جانب سرير المريض إلى الشفاء في المختبر.

إن تعريف الكتب المدرسية لأعراض الزهايمير العقلية يشتمل على فقد لأربع قدرات أساسية - الذاكرة، والتوجه، والحكم، والتفكير المنطقي - وكما أصبح طاقم هلكريست يدركون فإن هذه العلل تشكل محيطاً لا نهاية له من العلاقات المهدمة بين المريض ومحيهه. يذهب العقل المعتل معه بالقدرة على إيجاد الكلمات والحديث، والقدرة على كتابة ملاحظة، أو قراءة كتاب، أو معرفة حافة عشبة أو سكين باللمس، أو معرفة شراب من طعمه، أو معرفة ما إذا كان الشيء الذي يطير فوق الرأس هو طائر أم غماماً! بدون تذكر المحتوى، فإن البصر والحواس الأربع الأخرى تصبح أدوات خاوية. يدعو فقدان الاتصال حصول الأوهام. يمكن أن يبدو داخل الخزانة المظلم كحفرة عميقة مظلمة. يمكن أن يسمع صفير القطار على أنه صراخ مثير للرعب. عند النظر للمرأة، قد لا تعرف المرأة على

نفسها وتتراءى شخصاً يأتي من أسوأ مخاوفها - عشيقه زوجها.
أو حتى الشيطان اللعين.

يمكن أن تظهر أكثر العواطف سوداوية إلى السطح، بما فيها الاكتئاب والقلق، والزورية، وهجمات الرعب، والعدوانية. يمكن أن يتطور الهياج والتشوش إلى الأهلأس، والتخيلات، وعدم النوم والعادة التي سماها المعانون بالمرض «تنادر غروب الشمس»، وهو ميل المرضى لأن يصبحوا أكثر تشوشاً وغير متوجهين خاصة في وقت متأخر من اليوم مع الميل للتجوال، خاصة في الأماكن غير المألوفة. حسب غلينر فإن هذا التصرف يحصل لأنه في نهاية اليوم، فإن قدرة المريض المتهالكة على التدبر تصبح أقل بسبب تعبه.

بالنظر إلى حالتهم، فقد يظن المرء أن الكثير من المرضى سيختارون الانتحار. مع ذلك، فبالمقارنة مع أولئك المصابين بأمراض أخرى معينة غير قابلة للعلاج - مثل داء هنتنغتون على سبيل المثال - فإن القليل من مرضى الزهايمر يتبعون ذلك المنحى، وليس سبب ذلك فقط أن المرض (في المراحل الأولى على الأقل) يجعلهم ينسون مرضهم.

في داء هنتنغتون، بينما تتدحر السيطرة الحرية للشخص باكراً في سير المرض، فإن دماغ المريض لا يتدهور، لذلك تبقى لديهم بصيرة عما يعني تدهور حالتهم بالنسبة إلى مستقبلهم، كما ترى ماريلين ألبرت، مديرة قسم أبحاث

الشيخوخة في مشفى ماساتشوستس العام وأستاذة في الأمراض النفسية والعصبية. على النقيض من ذلك، يمكن لداء ألزهايمر أن ينقص من البصيرة في مرحلة باكرة نسبياً. تقول ألبرت «يعاني مرضى ألزهايمر من مشكلة في التطلع إلى المستقبل ورؤيه عواقب المرض بعيدة المدى. يجب أن يكون لديك بصيرة عما يجري لك لكي تصبح كثيراً وتريد أن تتحرر»، قد ينكر المصابون حتى أنهم يعانون من مشاكل في الذاكرة، وهنا أيضاً، كما تقول ألبرت، ليس من الضروري أنهم منكرون. بل أنهم قد لا يكونون قادرين على القيام بالربط الذي يسمح لهم بأن يفهموا التغيرات التي يمررون بها.

هناك قول شائع بين العاملين في المجال الصحي مدلوله أنه ليس الشخص الذي يقول «يا ولاته، إنني أنسى الأشياء، لا بد أنني مصاب بداء ألزهايمر!» هو الذي يصاب بالمرض، بل أن الذي يصاب هو الشخص الذي ينسى الأشياء ولا يقول شيئاً.

فوجئ غلينر بالمرضى الذين، في المراحل الأولى من المرض، كانوا يتكلمون بعلم وطلاقه، وكانوا يبدون عقلياً أصحاباً جداً. كانوا يخفون عدم قدرتهم على التعامل مع الذكريات الحديثة وحفظها بالتنقيب في بئرهم العميق عن الذكريات القديمة العهد. على سبيل المثال، كانت هناك مارثا التي كانت تلبس بشكل نظيف - لوحدها كما تقول ابنتها -

وتتحدث بالتفصيل عن السنين الكثيرة التي كانت تدرس فيها التاريخ. ولكنها كلما تكلمت عن زوجها المتوفى حديثاً كما لو أنه كان ما زال على قيد الحياة، كان غلينر يحس أنه ينظر في جوهر المرض. في المراحل الأبعد، حتى بعد أن تندھور القدرات العقلية، فإن أدب المريض الاجتماعي يمكن أن يومض بطرق مدهشة، كما لو أن المرء يتمسك بقيم الكرامة الإنسانية هذه قبل أي شيء آخر. «إن الأخلاق هي أول شيء نتعلمه» كما تقول جوي غلينر، «إنها في الذاكرة طويلة الأمد وواحدة من أواخر الأشياء التي يفقدها الدماغ المتهاوي».

في أحد الأيام في هلكريست، انحنت ميري، إحدى الممرضات، لتضع مأخذ التوصيل الكهربائي للتلفاز، ففقدت توازنها، وسقطت. ففز ثلاثة من المرضى الذكور، وكلهم يعانون من مراحل متقدمة من داء ألزهايمر، من على كراسيهم وهرعوا بأسرع ما يمكنهم لمساعدتها. لم تملك ميري والعاملون الآخرون غير أن يدهشوا من هذا التصرف السلوكى. بدا الأمر مشجعاً جداً، خاصة وأن هؤلاء المرضى الثلاثة لم يعودوا قادرين على استعمال الهاتف، ولا قيادة السيارة إلى السوق، ولا حتى صنع شطيرة وأكلها بدون مساعدة.

في بداية الثمانينيات، لم يوجد بالكاد أي دليل يرشد عائلة غلينر إلى أفضل طرق العناية بالشخص المصاب بالخرف. ولكن مع مساعدة الأخصائيين بالشيخوخة ومقدمي العناية لكيار السن،

وضعوا برنامجاً يومياً أبقى المرضى أكثر ما يمكن نشاطاً وتوجهاً: تمارين حيوانية، ومشي في الهواء الطلق، وسرد قصص، وقراءة الجريدة بصوت عال (توجه للحقائق)، وعدد لا يحصى من الألعاب - قذف الحلقات، والكرة الطائرة، والغولف المصغر، والبنغو، وحدوة الحصان. كانت ساعة الموسيقى تجري عادة بعد الظهر عندما يصل غلينر. كانت ليديا ذات القوام المنتصب، والتي تبلغ الرابعة والثمانين من العمر، تجلس إلى البيانو الذي تبرعت به مؤسسة لورنس ويلك، وهي تعزف ألحانًا من أيام الأربعينيات الرائعة. كانت الموسيقى تعيد الكثير من المرضى إلى الأوقات الماضية السعيدة. يعود الفضل إلى ذاكرتها القديمة العهد القوية في أن أصحابها الرشيقه لا تخطئ أبداً في إشارة موسيقية، على الرغم من أنه، من ناحية أخرى، فإنها كانت تنسى أنها قد عزفت أغنية ما وقد تعيد عزفها مرة بعد مرة، إلى أن، وكما تصحح الأسطوانة عندما تعلق، يربت أحدهم على كتفها وتبدأ بلحن جديد. كان غلينر، الذي يسميه المرضى «الدكتور جي» يراقص المرضى واحدة بعد الأخرى حتى يراقصن جميع السيدات. كان يحس أن الوصال الاجتماعي مع المرضى له نفس أهمية الاستجابة لاحتاجتهم الطبية. وبينما كان يراقصهن كان يحنى قامته التي تبلغ ستة أقدام وإناثين لينظر في عيونهن. كان يعتقد أن تلك هي أفضل طريقة لأن يحصل على انتباهن ومواصلتهن.

تعلم العاملون بالتدريج ما يجب وما لا يجب فعله. أخبر أليس كم أتعجبت بمنحتها، حتى ولو كنت لا تعرف ما الذي تصنعه. لا تجبر الحقيقة على المريض. إذا كان هنري يعتقد أنه في مدينة طفولته في روزمونت، دعه يكون هناك. إذا كان سام يظن أن أحدهم قد سرق محفظته، أظهر له الرثاء والأسى. قدم طيفاً من الخيارات - ولكن ليس بشكل أسللة، لأن ذلك يسبب التشويش وقد يحرض ارتكاساً مأساوياً، ولكن عن طريق إعادة توجيه المرضى. إذا لم يرغبو في الذهاب للمشي، اعرض عليهم العمل اليدوي أو اللعب. في يوم من الأيام بعد الظهر سأل، متطوع لا يدرك الوضع، ولتر، الذي كان يبلغ السابعة والسبعين من العمر وقد مر عليه ست سنوات في المرض، من هو الشخص المحظوظ الذي سيحصل على بطاقة التهنئة التي يلونها. رسمت نظرة الصدمة على وجهه. تمت بصوت عال، مصدراً سلسلة من الأحرف اللينة بدون أحرف ساكنة، وبالحكم من النظرة المتورطة في عينيه، يمكن التخمين بأنه قد كان يحاول أن يقول، «أنا أفهم ماذا تسأل، ولكنني لا أستطيع أن أجيب، وأنا أحس بانزعاج بسبب ذلك». تعلم المتطوع بسرعة أن يقدر ليس فقط ما الذي لا يستطيع المريض أن يستجيب له، بل أيضاً الجهد الهائل المطلوب من قبله للاستجابة في المقام الأول.

كانت مشية ولتر شحطاً متعددًا. كان المرض قد ترقى لحد كاف يجعله يهاجم مراكز دماغه المسيطرة على الحركة. مع

مرور الوقت، كانت إعاقته الجسدية والفكرية يتحadan ليشكلان عجزاً عاماً. لقد كان ينسى، أو يصبح ببساطة غير قادر بدنياً على المشي أو رفع رأسه. وقد يكون مسبقاً غير قادر على الابتسام. أنهت أوغست د. مريضة الواس ألزهايمر أيامها وهي متنية مثل الجنين، ذلك الوضع الذي يتذكره الجسم أحسن ما يتذكر. كان هناك فرصة كبيرة بأن ولتر، مثل نسبة كبيرة من مرضى ألزهايمر، سيموت بسبب التهاب في الرئة. عندما تنسى أو تفقد كيفية البلع، يمكن للطعام أو الشراب أن يستنشقا إلى الرئة، منحبيين هناك ومحرضان للإنعاش.

أدرك العاملون في هلكرست أكثر فأكثر أن أفضل ما يمكن أن يقدموه للمرضى هو محاولة إزالة أي شدة أو حاجة لاتخاذ قرار أو مواجهة مجهول قد تشكل عبئاً على دماغ المريض الضعيف. أصبح الهدف الرئيسي من عنایتهم هو تأمين الأمان، والأكثر من ذلك المحبة. تقول جوي غلينر «بأننا قد اكتشفنا أنه يوجد فعلاً علاج لداء ألزهايمر، إنه صمع يسمى الحب»، يمكن أن يكون لديك مريض غير متوجه أبداً ومشاكساً، ويمكن للمحبة أن تساعدك بأن يهدأ». يقول عالم النفس بول رايا، «في الأحوال العادية تعتمد حقيقة حياتنا اليومية كثيراً على قنوات الذاكرة والتعلم في الدماغ، ولكن عندما يغلق داء ألزهايمر هذه القنوات، تصبح جذور الحقيقة لدى الشخص مغروسة فيما يرى وفيما يحس. تصبح تجربتهم العاطفية هي حقيقتهم». ولذلك،

فإن الحفاظ على عواطف إيجابية هو التحدي الأول للمعتنى بالمريض».

اتصلت ابنة أحد مرضى هلكرست لتسأل لماذا كانت والدتها تعود إلى المنزل من مركز العناية اليومية كل يوم وقد امتلاً ظهر كنزتها بالبقع. فكرت جوي والعاملون وفكروا، إلى أن أدركوا فجأة: كانت البقع من الأيدي، أيدي جميع المرضى الآخرين وكذلك العاملين، الذي كانوا يلمسون ويعانقون ويواسون بعضهم البعض عبر مسيرة اليوم.

كانت الحرارة في شهر تموز/يوليو في لا جولا لهيباً بينما كان غلينر وونغ يحضران خطة لحل النشواني الذي حصلا عليه. كم سيكون الأمر بارداً لو أنهما وصلا إلى هذا الحد ولم يستطعوا أن يقرأا مخطوطة الحموض الأمينة للبروتين. أدرك غلينر أن بنية الصفيحة المطوية بيتا للبروتينات النشوانية، والتياكتشف أن جميعها تشترك بها، جعلتها شبه منيعة ضد الهجوم. يمكنك أن تضع النشواني في الماء وتخلطه مع أكثر محلات والمنظفات فاعلية - حتى صوديوم دودسيل السلفات الرهيب - ولا يعدو النشواني على أن يبقى مكانه، معنداً على الانحلال.لكي يزيد من حلولية النشواني، كانت خطة غلينر هي تعديل بنية الماء إضافة إلى مظاهر كيميائية معينة للبروتين النشواني.

للقيام بهذا العمل الفذ، والذي كان يلجأ إليه عادة في الكيمياء الحيوية، كان العالم يغمس النشواني في ماء يحوي على شاوتروب، وهو ملح خصوصي.

بالتقدم الحثيث وصلا إلى محطة أعلى. ولكن وجدا هنالك شوكة مفاجئة في الطريق. عندما جريا بمحلول النشواني على عمود الفصل، اكتشفا أنه ليس لديهما بروتين واحد فقط عالق في المحلول، ولكن اثنان. كان كلاهما قصير التالي. لا تصنع الجينات عادة مثل هذه البروتينات القصيرة، لذلك شكّا على الفور بأن كل من جزيئيهما كان بيتيداً - قطعة من بروتين. لم يكن واضحًا أي من البيتدين كان يشكل قمامنة النشواني التي تلتتصق بجدران الأوعية الدماغية، لذلك قررا أن يمضيا قدماً بالبيتيد الثاني الذي وجداه، ولذلك سمياه «بيتا» - الحرف الثاني من الأحرف اليونانية. اختاراه ببساطة لأنهما قد عزلا كمية أكبر منه، حسبما يقولون، وفي غضون ذلك وضعا البروتين الذي سمياه «ألفا» بالانتظار.

لم يكونوا واثقين أبداً مع ذلك بأن بروتينهما بيتا كان هو المكون الأساسي لبروتين ألزهايمير النشواني - المادة الأساسية لكل من التوضّعات في الأوعية الدماغية والمادة الرمادية. إذا صمد البروتين أمام المزيد من التحاليل، فإن «بيتا» سيكون اسمًا ملائماً له، خاصة إذا أخذت بعين الاعتبار تركيب النشواني في الأجزاء الأخرى من الجسم على شكل صفائح بيتا.

لم يجرؤ غلينر ولا وونغ في اليوم الذي انطلقا فيه لقراءة النتائج على أن يكونا متفائلين، حيث أنه يمكن أن يجدا بأن الوحدات التي تتشكل منها غير قابلة للقراءة بشكل لا يقهر. «إن سلسلة الحموض الأمينية التي كنا نتابعها كانت مثل سلسلة من الخرزات، وكان لكل خرزة لون مختلف». فقط عندما تسحب أول خرزة ويعرف لونها، أي تركيبها الكيميائي، يمكن أن تحدد الخرزة التالية، وهكذا. تركت المهمة لجهاز بيكمان وهو محلل للحموض الأمينية. أدى التعرف على الحمض الأول - حمض الأسبارتيك - إلى تحديد الخرزة الثانية - الألانين، واستمرت العملية خرزة فخرزة، إلى أن استطاع جهاز بيكمان في نهاية اليوم، فيما بدا بأنه معجزة، من أن يكسر قوقةة تسلسل البيبيدي! كان الامتداد الذي ظهر عبارة فقط عن أربعة وعشرين حمضًا أمينيًّا. تذكر جوي غلينر «أن جورج وصل إلى المنزل في وقت متأخر ذلك المساء، وكان أول شيء قام به صعوده إلى الغرفة في الطابق العلوي ومد رأسه إلى غرفة النوم. قاتلاً، أحضرى الشراب، لقد فعلناها، لقد فعلناها!».

لم ينشر تقرير غلينر وونغ عن فتحهما، والذي كان عنوانه «داء ألزهايمر، تقرير مبدئي عن تنقية وتحديد صفات بروتين نشواني غريب في الأوعية الدماغية»، حتى الربيع التالي، حيث ظهر، مع جمععة قليلة، في عدد 16 أيار/مايو 1984 في مجلة، نتائج أبحاث كيميائية حيوية وفيزيائية حيوية. لم يقدم غلينر،

حسب ونغ، المقالة للمجلة الشهيرة العلوم، لأنه قبل ذلك بستين رفض محرروها نشر مقالة له كان يعتبرها قابلة بشكل خاص للنشر. ولقد وجد أيضاً أن المراجعين الأنداد في مجلة العلوم - يجب على المقالة أن تحصل أولاً على موافقة باحثين آخرين - كانوا جماعة مغلقة. لقد أحس بأنه يلقي بالطعام إلى منافسيه من أسماك القرش.

فشل الآخرون الذي حاولوا أن يعزلوا بروتين *ألفزهايمير* النشاني من لويحات المادة الرمادية بشكل أساسي لأن لويحات النشاني أقل حلولية من النشاني الذي يقع في الأوعية الدموية للدماغ. كان اختيار غلينر «هو الاتجاه حيث الضوء أسطع» كما يقول ونغ اختياراً أنجع.

بقي مجهول كبير. هل وصل العلماء إلى تسلسل البروتين الصحيح - المادة الأساسية في كل من توضّعات الأوعية الدماغية والمادة الرمادية التي تحصل في داء *ألفزهايمير*? لجأ غلينر إلى صديقه فيتو كوارانتا في سكريبس، والذي، بالتعاون، أنتج أضداد مناعية للبروتينين بيتا والتي، شكرأ لله، تعرّفت على الأنماض المتراكمة في كل من المكانين، ولكن ليس في الكتل المتشابكة. أصبح من الممكن لغلينر وونغ أن يكونا واثقين من أن قطعهما المعزولة بيتا تمثل مادة لب اللويحات. في حوالي نفس الوقت سنة 1985، كان فريق يرأسه كولن ماسترز في أستراليا وكونراد بيروث في ألمانيا قد خطوا خطوة أبعد. عندما

عزلوا النشواني مباشرةً من لب اللويحات في الأدمغة المصابة بداء ألزهايمر وتناولوا داون - اضطراب آخر يتراكم فيه النشواني في الدماغ - حصلوا على بيبييد مماثل لبيبييد غلينر. قدم ذلك تأكيداً أكبر على أن غلينر قد استخلص الجزيء الذي كان يتعقبه.

لم تذكر مقالة غلين وونغ في مجلة نتائج أبحاث كيميائية حيوية وفيزيائية حيوية إلا بالندر اليسير في وسائل الإعلام. مع ذلك فإن تشعباتها الهائلة لم تغفل في المجتمع العلمي. بعد حوالي ثمانين سنة من المظهر الغريب الذي رأه أنواس ألزهايمر في القشر الدماغي لأوغست د.، أصبحت هويته الكيميائية في متناول يد العلماء.

ما انفكـت جوليا أن تكون سيدة مليئة بالطاقة المستمرة والمرح، إلى أن أصبحـت في التاسعة والثلاثين من العـمر وحملـت بطفلـها العـاشر. حيث أنها كانت منـعـمسـة: الأـعـمال الـيـوـمـيـة الـرـوـتـيـنة وكانت تـجـول بأـطـفـالـها في أـنـحـاءـ الـبـلـدـة، فإنـها لم تـكـنـ تـقـرـفـ أـبـداـ. كانت تـغـنـي طـوـالـ الـهـارـ مثلـ القـبـرـةـ، إلى درـجـةـ أنـ أولـادـهاـ تـرـبـواـ وـهـمـ يـظـنـونـ أنـ جـمـيعـ الـأـمـهـاـتـ يـغـنـيـنـ بشـكـلـ مـتـواـصـلـ عـنـدـمـاـ يـعـلـقـنـ الغـسـيلـ عـلـىـ الـحـبـلـ أـنـ يـكـوـنـ الشـيـابـ أوـ يـخـبـزـنـ. وـحيـثـ أـنـ أـبـاـهـاـ كـانـ خـبـازـاـ، فـإـنـ مـهـارـتـهـ تـجـلـتـ عـنـدـهـاـ، وـكـانـتـ تـبـعـثـ دـائـمـاـ مـنـ مـنـزـلـ عـائـلـةـ التـونـانـ رـائـحةـ الـأـرـغـفـةـ الـمـخـبـوـزـةـ، أـوـ الـبـسـكـوـتـ الـبـنـيـ الغـنـيـ جـدـاـ الـذـيـ يـعـرـفـ كـلـ أـطـفـالـ الـجـيـرانـ، نـاهـيـكـ عـنـ وـجـةـ مـسـاءـ الـأـحـدـ الـخـاصـةـ. الـكـعـكـةـ الـمـقـلـيةـ. كـانـ هـوـاـهـاـ فـيـ الـأـطـفـالـ. كـانـتـ تـحـبـ أـنـ يـكـوـنـواـ حـولـهـاـ، سـوـاءـ كـانـواـ أـطـفـالـهـاـ، أـوـ أـطـفـالـ أـخـوـتـهـاـ، أـوـ أـطـفـالـ أـخـوـاتـهـاـ، أـوـ أـصـدـقـاءـ أـطـفـالـهـاـ فـيـ الـمـدـرـسـةـ، أـوـ أـطـفـالـ الـجـيـرانـ، وـفـيـ كـلـ يـوـمـ كـانـ هـنـالـكـ طـفـلـ أـوـ طـفـلـانـ زـيـادـةـ عـلـىـ طـاـوـلـةـ الـعـشـاءـ. لـوـ أـنـهـاـ وـضـعـتـ الـكـفـوـفـ أـوـ مـفـاتـيـحـ السـيـارـةـ فـيـ مـكـانـ خـاطـئـ أـوـ أـنـهـاـ نـسـيـتـ موـعـدـهـاـ مـعـ طـبـيـبـ الـأـسـنـانـ، فـإـنـ ذـلـكـ كـانـ يـعـتـبرـ أـمـراـ طـبـيـعـاـ جـدـاـ بـالـنـسـبةـ إـلـىـ اـمـرـأـ مـشـغـلـةـ إـلـىـ ذـلـكـ الـحدـ.

- 3 -

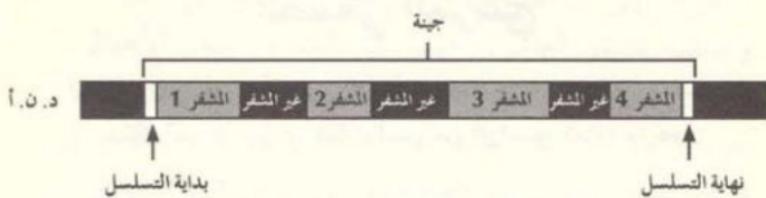
الصبغي المرشح

هناك أمر ما يجري هنا، وليس من الواضح تماماً ما هو

- ستيفن ستلن، «عما يعني»

في بداية الثمانينيات، كانت صبغيات البشر، والحمار الوحشي، والبطاطا، والنمل، وأشجار الصنوبر، وكل الأشياء الحية الأخرى تقع غير مكتشفة وكأنها كواكب بعيدة. كان العلماء قد صوروا شرائط الد.ن.أ. المحلزنة تلك، ولكن لم يبعث إلا القليل في مهمات لرسم أراضيها بعمق. أما فيما يتعلق بالجيني البشري، فقد كان ثلاثة وعشرون زوجاً من الصبغيات يقبعون مغلفين داخل نواة كل خلية تقريباً - وكل صبغي هو رواق طويل بشكل غير معقول من الجينات (والتي ترمز للبروتينات) إضافة إلى امتدادات فاصلة من الد.ن.أ. «القمامدة» (التي لا ترمز للبروتينات). في الحقيقة، إن 95 في المئة من

الد.ن.أ في البشر، مكون من امتدادات غير مرمزّة توجد في كل من داخل وخارج الجينات. لم يحدد بعد ما هو الهدف من كل هذه الأراضي غير المستمرة. قد تستخدم بعض المناطق كمنظمات للجينات، والبعض الآخر قد يشكل هيكلًا للصبغي.



الشكل 1.3: جينة والامتدادات الفاصلة من الد.ن.أ المشفر (إكسون) وغير المشفر (إنترون) على طول الصبغي. رسم: روبرت د. موار

من الطبيعي أن أكبر مشكلة في استكشاف الصبغيات وعزل جيناتها هو حجمها المتناهي في الصغر. إن شريط الد.ن.أ من أي نوع حي لا يتجاوز في سماكته أكثر من مجرد جزء من ترليون جزء من الإنس. لا يمكنك أن تجلس وتقرأ تسلسل الأسس الأربع في بها - الأدنين A، والتيمين T، والغوانين G، والسيتوزين C، بنفس الطريقة التي تقرأ فيها محتوى الأحرف لرواية الحرب والسلام. (لو أنها كتبت، فإن حروف المجين البالغة 3 بليون أساس تحتاج إلى ما يقارب 1,000 مجلد، كل منها بحجم رواية كلاسيكية لتولستوي). لكن إذا أراد العلماء أن يطلعوا على أسرار التفسير الجيني للكيفية التي تنشأ فيها أجنبحة عند النسور والخفسae المرقطة، أو لماذا يستطيع بعض الناس

أن يلووا ألسنتهم ولا يستطيع الآخرون ذلك، أو لماذا يملك الشبوط اثنين وخمسين زوجاً من الصبغيات بالمقارنة بالثلاثة والعشرين زوجاً عند البشر أو الاثني عشر زوجاً في البندورة، أو ما الذي يفصل بين اليراعة والجزرة، أو لماذا يصاب بعض الأشخاص بداء ألزهايمر بعمر الأربعين بينما يستطيع آخرون أن يتقنوا الكمبيوتر بعمر الثمانين - لو أنها أردنا الإجابة عن أسئلة كثيرة حول الكيفية التي تعمل فيها، أو لا تعمل فيها، الحياة على المستوى الجزيئي - فإن كتاب الد.ن.أ. وما يخص منه كل نوع حيواني يجب أن يقرأ من الغلاف إلى الغلاف.

إن الجزرة واليراعة، اللتان غزلتا من نفس نسيج الد.ن.أ.، تشتريان أكثر على المستوى الجزيئي مما تراه العين. خذ مثلاً كيف استطاع العلماء أن يزرعوا جينـة «إضاءة» ذبابة الفواكه في جزرة، منتجـين جزرة مضـيئة. إن المواد الكيمـيـائـية الأساسية في الحياة قابلـة للمـبـادـلة بشـكـل كـبـيرـ، وهذا أمر بـدـيعـ - ولكن إذا لعبـنا بها كـثـيرـاً، فهـنـاك خـطـرـ كـامـنـ. لقد وازـنـ اللهـ في الطـبـيـعـة خـصـائـصـ الدـ.نـ.أـ. العـضـوـيـاتـ عـبـرـ الـدـهـورـ، ولـيـسـ منـ الـوـاقـعـيـ أنـ نـدـركـ أـبـدـاـ الحـكـمـةـ خـلـفـ هـذـاـ التـصـمـيمـ. إـذـاـ دـخـلـنـاـ هـنـاكـ، وـهـنـاكـ وـهـنـاـ، أوـ حـذـفـنـاـ الـكـثـيرـ مـنـ الـجـيـنـاتـ، فـإـنـ المـطـافـ قدـ يـتـهـيـ بـنـاـ لـأـنـ نـصـبـعـ مـثـلـ الـبـحـارـ الـذـيـ عـنـدـمـ اـطـمـأـنـ إـلـىـ أـنـهـ يـعـرـفـ الـبـحـرـ، وـقـعـ فـيـ الـمـصـائـبـ. إـنـ مـجـمـوعـ الـأـجـزـاءـ هـائلـ بـشـكـلـ مـذـهـلـ وـمـجـهـولـ.

في غمار مشروع هنتنغتون، طرح جيم غوسيلا أمامي فكرة مثيرة. كنت وغوردون ستيفارت - وهو زميل بحث جديد في مختبر غوسيلا - وبول وتكنر، الذي كان يعمل في شركة الوراثيات المتحدة للتكنولوجيات الحيوية، مستمرين بالعمل على كشف الانحرافات على الصبغي 21 في غمار جهتنا لأن للعثور على واسم يرتبط بداء هنتنغتون. باستعمال هذه الواسمات، لماذا لا أبدأ أنا برسم خارطة الصبغي 21؟ حتى الآن لم يتقط أي انحراف في الد.ن. أ.جينة هنتنغتون. وكما سنكتشف، فإنها بالطبع لن تلتقطها، حيث أن علة هنتنغتون تقع على الصبغي 4. ولتكنا كما نجمع انحرافات كافية على الصبغي 21، واقتراح غوسيلا بنظرته الثاقبة، أن رسم الخريطة يمكن أن يلقي الضوء على تناذر داون.

كان تناذر داون الذي يوجد فيه ثلاثة نسخ من بعض أو كل الصبغي 21 بدلاً من النسختين في الحالة الطبيعية يعطي طفأً واسعاً من الملامح المميزة - من التغيرات في الوجه، إلى مشاكل الرئة والقلب، إلى التخلف العقلي. إذا اكتشفنا أين يقع كل من الانحرافات في الد.ن. أ. التي وجدناها نسبة إلى أحدها الأخرى على طول الصبغي 21 فقد يساعد ذلك على تحديد أي من الأجزاء ذات النسخ الثلاثة يتواافق مع أي مظهر من مظاهر داون. قد نجد على سبيل المثال أن أحد الأقسام الثلاثية من الصبغي - وبالتالي الجينة الثلاثية فيه - تؤدي إلى آفة في القلب، أو إلى تشوهات هيكلية أخرى.

دون أي علم منا، بينما كان جورج غلينر في كاليفورنيا يستعد لعزل النشواني من الأدمغة التي خربها داء ألزهايمر، وقع أيضاً على تناذر داون وعلاقته بالصبغي 21، ولكن لسبب آخر تماماً. عدا عن داء ألزهايمر، فإن تناذر داون كان هو الحالة الوحيدة الأخرى المعروفة أنها تتبع كمية زائدة واضحة من النشواني في كل من المادة الرمادية والأوعية في الدماغ. كان يجب على غلينر أن يتتسائل، كما تساءل الكثيرون: بما أنه قد نتج عن هذين المرضين كل هذه الكمية من النشواني، هل يمكن أن يعني ذلك، بأن داء ألزهايمر، مثل تناذر داون، قد نشأ من شذوذ في الصبغي 21؟ كان هو وزوجته الأولى قد رزقا بثلاثة أطفال، واحدة منهم كانت قد ولدت بتناذر داون. لم يكن يتحدث عنها كثيراً في المختبر إلا نادراً، ولكنها كانت دائماً في مخيلته. ماذا لو كان البروتين النشواني في تناذر داون وألزهايمر متماثلان كيميائياً؟ هل يعني ذلك أنها إضافة إلى عاهتها الحالية، ستقع في المستقبل ضحية لداء ألزهايمر؟

في مشفى ماساتشوستس العام كنت سعيداً بفكرة تعقب صبغي بشري. أبحر جون ويسللي باول وهنري هدسون وعبروا في المياه الواسعة، لكن أحداً لم يبح في بحار النوع البشري. كانت توجد خرائط علاقات جزئية لصبغيات جراثيم مختلفة، ولكن لم يكن يوجد بالكاد أي خرائط مفصلة للصبغي البشري. بدأ عدد لا حصر له من المجموعات الأخرى، وقد نظروا إلى

بحثنا في جينة هنتنغتون، بالبحث عن انحرافات في الد.ن.أ قد ترتبط بجينات مرض ما، وأصبحت تشعر أن قارة المجين البشري الضخمة المظلمة قد بدأت تكشف تدريجياً لضوء النهار. سرعان ما ازداد الطلب على خرائط الواسمات على طول الصبغي.

إن الصبغي 21 هو أقصر الصبغيات البشرية، لذلك كانت فكرة وضع خريطة له أكثر سهولة في التطبيق. كانت الأزواج الثلاثة والعشرون من الصبغيات قد رقمت في الأصل حسب حجمها - حيث أطولها الصبغي 1. ولكن أحداً ما أخطأ القياس حيث أن الصبغي 21 أقصر في الحقيقة من الصبغي 22، ومع ذلك فإن الترميم الأصلي أبقى كما هو. (إن حجمي عنصري الزوج الثالث والعشرين - الصبغي الجنسي، والذي يعطي فيه التزاوج XX، كما يرمز له، أثني، بينما يعطي التزاوج XY ذكرآ - استثناء للقاعدة. إن الصبغي X كبير إلى حد أنه يماثل في حجمه الصبغي 6، بينما Y في صغر الصبغي 21). إن السبب في نجاة الأطفال المصابين بتناذر داون عند الولادة هو صغر حجم الصبغي 21. إن الصبغيات الأكبر، إذا تضاعفت بشكل خطأ، فإنها كثيراً ما تسبب إجهاضاً لأن الجنين غير قادر على تحمل الفعالية الزائدة لعدد كبير من الجينات الزائدة والبروتينات المشفرة.

كان مشروع هنتنغتون يستنفذ كامل الوقت في المختبر،

لذلك بدأت ببناء خارطة الصبغي 21 في رحلة الباص ذهاباً وإياباً بين بروفيدنس وبوسطن. كنت أستخدم انحرافات الصبغي 21 التي وجدت بشكل أساسى عند الفنزويلىين. كان الأمر بشكل أساسى وكأنه حل أحجية كلمات متقطعة لا نهاية لها. من خلال الحسابات الرياضية والتقييم البصري لشجرة العائلة الفنزويلىة، كنت أتابع وراثة انحرافات الواسمات وأملاً الأماكن الفارغة. كنت أجلس في آخر الباص وقد تكونت على حضني أشجار العائلات وصور الومضان الذاتي، وكانت أكبس الأرقام بجنون في الحاسبة الآلية التي أضعها في جيبي، ثم كنت أكتب الأرقام مثيرةً فضول المتنقلين معى في الباص. كانوا حتى أكثر فضولاً عندما أخبرهم بأننى أضع خريطة للصبغي البشري. «تفعل ماذا؟» كنت أحاول أن أريهم. «ترقب لترى ما إذا كانت الانحرافات الدقيقة قي الد.ن.أ. التي توجد في زوج شخص ما من الصبغيات تبقى مع بعضها أم تتفرق في الأجيال المتعاقبة من العائلة الواحدة. إن تعداد تكرر توارثها المشتركة يترجم إلى مسافة جينية تفاس بالستيمورغانات. إن السينتيمورغان يعادل تقريراً حوالي 1 مليون أساس من الد.ن.أ، لذلك يمكنني ببطء أن أحدد مدى تقارب أو تباعد المناطق المختلفة على الصبغي».

إذا لم تلمع عينا المسافر، ألقى المزيد من التفاصيل. «افتراض أنه يوجد أبوان عندهما اثنا عشر طفلاً»، كما يمكن أن يكون الحال في العائلة الفنزويلىة. «حيث أن عند كل من

الأبوين صبغيين، فلكل طفل هناك أربع قطع منفصلة من الد.ن.أ التي يمكن أن تنتقل من الأبوين إلى الطفل؛ لذلك لاثني عشر طفلاً، لديك ثمانية وأربعين قطعة من الد.ن.أ. الأبوي. افترض أنك تابعت صبغي أحد الوالدين، ووجدت أنه من بين حوادث الانفصال الأربع والعشرين، انفصل اثنان من واسمات الانحراف بحوادث التأشيب ثلاث مرات خلال مبادرات الانقسام الخلوي، فإن ذلك يعني أنك لاحظت ثلاث حوادث من بين أربع وعشرين - حوالي 12 في المائة حادثة تأشيب بين هذين الواسميين، ويترجم إلى اثنى عشر ستيمورغان من المسافة الجينية بين هذين الواسميين، أو حوالي 12 مليون أساس من الد.ن.أ.

بعد السماع لهذا التفسير، فإن معظم الناس يختفون بأدب عائدين إلى جرائهم. ولكن عدداً قليلاً من المتنقلين بالباص الذين كان لديهم نفس المواعيد اهتموا فعلاً بتطور عملية التخطيط. «أهلاً رودي، كيف تجري عملية التخطيط؟» وكنت أعطيهم تقريراً عن آخر التطورات. «النهاية الجنوية أصبحت على وشك التمام». أُعترف بأنه كان يسرع من عملي، علمي بأن فريقاً في جونز هوبيكتز كان يعمل على خريطة مشابهة. في النهاية لم يصلوا أبعد من وضع جينة على الصبغي 21 مع عدد قليل من الواسمات التي سحبناها أنا وبول وتكتنز من أجل أبحاث هستنغتون.

بسبب التقاطنا لموقع جينة هنتنغتون التقريري على الصبغي 4 في صيف سنة 1983، تباطأ عملنا على الصبغي 21 إلى حد الزحف. كان هناك إغراء بأن نصرخ إعلاناً عن ثورة هنتنغتون من على قمم الجبال، ولكن كان على المختبر أن يتلزم الصمت إلى أن يوجد دليل أقوى على موقع الجينة. عندها فقط كان يمكن نشر هذا الفتح. لم يكن إبقاء شفتاي مطبيتين واحدةً من صفاتي القوية عندئذ، خاصةً أنني قد ولدت في عائلة إيطالية ثرثارة، كثيرة العلاقات. لكن حقل عالم العلوم الجزيئية علمني أكثر فأكثر حداً لا بأس به من السرية، لأنك لو أخبرت الأوز، فإن الأوز قد يخبر الحصان، الذي بدوره قد يخبر الماعز الذي قد يخبر الخروف الذي قد يخبر الجرذ، وإذا حصل ذلك فستقع فعلًا في ورطة، لأن كامل المعلومات الجديدة التي عملت عليها بجد واجتهد لن تعود ملكاً لك. ي يريد المختبر أن ينشر المعلومات بأسرع ما يمكن لكي يتقدم بالعلم، ولكن يجب عليه أولاً أن يتتأكد من أن المعلومات دقيقة وأنها سوف تجمع مقداراً كافياً من التقدير من أجل الحصول على المنحة القادمة، أو أن المختبر قد يجد نفسه عاطلاً عن العمل.

بعد أن أذيع خبر النصر الهنتنغتوني في ذلك الخريف، استمر تقدمنا المتواضع في متاهة الصبغي 21 الخطية. كان هناك سبب يجعلنا، نحن، المجموعة التي تتضمن عدداً من فنيي

غوسيلا الذين نخيط قطع الخارطة إلى بعضها، فخورين بأنفسنا. كانت جهودنا من بين الجهود الأولى التي تنتشر بالواسمات على كامل طول الصبغي البشري - ثلاثة عشر واسماً في حصيلة الأمر. نشرت الخارطة في المؤتمرات، وإلى أن جاءت أصابير أغنى بالمعلومات، كانت خارطي كدليل سياحي لعلماء الجينات الذين أرادوا أن يسافروا على طول الصبغي 21، وذلك في معظم الأحيان لكي يؤكدوا أو ينفوا رابطة جينية لمرض محدد بالصبغي . 21 عندالطلب، يتلقى المتعاونون الخارطة وكامل البطاقات المهمة - مسابر الد.ن.أ التي ترتبط بامتدادات معينة على الصبغي والتي تحتوي على انحرافات معينة. عندها يمكن لاختباراتهم أن تأخذهم «مشياً» سابرين الجينات أعلى وأسفل الصبغي - «المشي» هو الاسم الدارج للاستخلاص المنظم للمقاطع المتراكبة من الد.ن.أ والتقدم شيئاً فشيئاً على طول الصبغي في اتجاه شمالي أو جنوبي، عادة لتعيين جينة معينة. («المشي أثناء النوم»، كما يقول زميلي جون هاردي في عيادة مايو في جاكسونفيل ، يكون عندما تكون ماشياً وتتعثر بجينه غير الجينة التي كنت تبحث عنها).

استخدم الباحثون في مشفى ماساتشوستس العام مسابر الخارطة للبحث عن طفرات على الصبغي 21 ترافق مع اضطراب الحركة المسمى خلل التوتر الملوي ، داء لو غيهرغ ، والأمراض الأخرى. وفي النهاية استطاع مخططنا حتى أن يحقق

الهدف الأصلي وهو تعريف توافق مناطق معينة من الصبغي 21 مع أعراض معينة من تنافر داون.

لم نتمكن من الوصول إلى طبع خارطة الصبغي 21 في الأدب الطبي حتى سنة 1985 - وأنذاك حتى فقط في كتاب مغمور عن بحث الصبغي 21 الجزيئية. لم يحصل نشر المقالة الرسمي في مجلة حتى سنة 1988. كان سبب التأخير أساساً هو أنني ووتكنز وستيوارت قد انحرفنا في مسارنا بسبب مشاهدة غريبة على الصبغي 21. كما كان قد ثبت من قبل، فإن الصبغي 21 لم يكن صبغيًا نموذجياً تتوضع فيه ذراع قصيرة فوق الذراع الطويلة. كان للصبغي ذراع طويلة، ولكن ذراعه القصيرة كانت تشبه القبة المهرولة. هناك عدد قليل من الصبغيات الأخرى له ذراع مقزمه. يسمى ذلك النوع «بعالي المركز»، لأن مركزه - مكان اجتماع الذراع الطويل بالقصير - يتوضع عالياً على الصبغي. أصبحنا ندرك أكثر فأكثر أن قبة الصبغي 21 المهرولة تحتوي على أشكال كثيرة من غرائب الد.ن.أ. - قطع متكررة متعددة وانعكاس في الأسس أحياناً. مهما كانت الجينات التي تتوضع في هذه المنطقة العلوية، فإننا لم نستطع إلا أن نفترض، بأنها كانت مليئة بأشكال كثيرة من الطفرات المتعلقة بالمرض والتي تستحق البحث. بالنظرية الراجعة، ثبت أن ذلك لم يكن صحيحاً. لكن الطفرات على الذراع الطويل، من ناحية أخرى، ترتبط في نهاية المطاف مع عدد لا يأس به من الأمراض، بما

فيها أشكال من لو غيهرغ، وابيضاض الدم، والصرع - وأمراض أخرى.

بينما كنا نمشي أعلى وأسفل الذراع الصغير قرأت مقالة في مجلة أعطت سبباً وجيهأً جداً للاهتمام بالصبغي 21. راجعت المقالة الأدلة على أنه في الوقت الذي يبلغ فيه معظم المرضى المصابين بتناذر داون الأربعين من العمر، فإن أدمنتهم تكون عادة محسنة بنفس المنظر المزعج للويحات النشواني والكتل المتشابكة الليفية العصبية التي ينتجها داء ألزهايمير. طرح ذلك سؤالاً مثيراً. هل يمكن أن يكون داء ألزهايمير، شأنه شأن تناذر داون، قد جاء من عيب في الد.ن.أ على الصبغي 21؟ كان مختبر غوسيلا يملك الموارد الكافية للمجواب على هذا السؤال. كانت لدينا خارطة للصبغي 21 ومسابره، بل حتى كان لدينا مدخلاً إلى خطوط خلوية لعائلة مصابة بداء ألزهايمير باكر البدء من كندا جمعها رونالد بولنسكي ولندا لي في المؤسسة القومية للصحة. كانت لي قد أرسلت العائلة إلى غوسيلا من أجل التحليل الصبغي بعد أن كان صبغي هتنغتون قد حدد بفتره وجيزة. كانت العائلة، التي يعود أسلافها إلى مقاطعة كامبرلاند الشمالية في بريطانيا، تمثل واحداً من أكبر نفائس الد.ن.أ لقرابة متعددة الأجيال من داء ألزهايمير جمعها الباحثون حتى يومنا هذا. حتى ذلك الوقت، كان قد جمع عدد قليل فقط من د.ن.أ عائلي متراافق مع أي مرض ما. إلى أن حصل فتح

هتنتغتون، لم يكن هناك أي سبب لجمع د.ن.أ العائلات، ولم يكن هناك مدخل مهياً للد.ن.أ المعيب.

لو لم يحصل الدليل من مغامرة هتنتغتون على فكرة أنه يمكن أن تجد الجينات الطفرة بشكل مباشر، فإنني أشكك في أنني كنت سأركض بشغف وراء أي مرض مهم مثل ألزهايمر. لم يكن يعلم إلا القليل عن آلية العمل الجينية في النمط الباكر البدء، ولكن وبالنظر إلى نمطه الوراثي، فإن العيب يقع في طفرة جسدية سائدة، تماماً مثل هتنتغتون. لم يكن هناك ميل عام للعمل على داء ألزهايمر، ولكن غموضه بحد ذاته إضافة إلى تعذيبه الشديد للمجتمع جعله أكثر إثارة بكثير بالنسبة لي. لقد صدمني القبض على صبي هتنتغتون بحيث جعلني أؤمن، خطأ أو صواباً، بأن كل شيء ممكن في العلم، وأن المغامرات ذات الخطورة العالية يمكن أن تكون منعشة للروح أكثر بكثير من المغامرات الأكثرأماناً.

لقد رأيت غوسيلا يجري وراء جينة المرض الذي يخصه ويحقق أكثر من مجرد النجاة بالنفس. ها هنا جينة مهمة يمكن أن أغزوها. بتعرضه لجينة هتنتغتون، لم يقف غوسيلا فقط على رجليه، بل أنه فتح لنفسه آفاقاً أوسع بكثير. لقد أمن مكاناً جاهزاً ومؤمناً بوظيفة ما بعد الدكتوراه في مختبرات ليريوي هوود في كالتيتش في بنسلفانيا، وهي فرصة يتنافى الناس من أجلها. كان هوود عالم أحياe جزيئية نسيطاً ذا مكانة مرموقة، و كان

بصدق اختراع آلة يمكنها آلياً أن تحدد تسلسل الد.ن.أ، وبعد أن يعمل غوسيلا لديه كانت ستنتفع أمامه فرص الحصول على وظائف ممتازة.

هناك مجازف آخر احترمه جداً هو ستانلي بروسينير، وهو طبيب أمراض عصبية في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو. كان بروسينير، الذي كنت على وشك أن أصبح صديقاً له، يتحمل الكثير من الضغط من أجل أنه افترض سنة 1982 أن بروتيناً ما كراً معيناً يمكنه أن يقوم بما لا يفترض أن تقوم البروتينات به - التحول إلى عامل معد يمكنه أن ينتقل بين الحيوانات والبشر وأن يضاعف نفسه. سمي هذه البروتينات «البريونات»، أي جزيئات بروتينية معدية. من العجيب أن المرء يمكن أن يولد بجيئة ذات طفرة تصنع على ما يبدو هذه البريونات المعدية. كانت قفزة بروسينير الشجاعة وراء ما هو معتمد سبياً في منحة جائزة نوبل سنة 1997). أدعى بروسينير أن هناك عدة أشكال مسؤولة من البريونات عن مجموعة من أمراض الدماغ فظيعة المنظر تحت المجهر حيث أنها تترك فراغات في النسيج الدماغي. تشمل هذه الأمراض «الإسفنجية» على السكريابي في الخرفان، و«داء جنون البقر» (اعتلال الدماغ البكري الإسفنجي الشكل) في البقر؛ وأدواء كورو، وكروتسفيلد - جاكوب، وغيرتسمان - شتراوسler - شلينكر في البشر - الثلاثة الأخيرة تشبه داء جنون البقر.

افتراض بروسينير أن البريون يشابه كثيراً النشواني في داء ألزهايمر بحيث أن آلية عملهما قد تكون نفسها بذاتها: وبالتالي أن داء ألزهايمر قد يكون مرضًا معدياً. بقيت تحوم بعد ذلك لعدة سنوات فكرة أن البريونات قد توجد في لويحات ألزهايمر - حتى بعد أن تحدد الفارق الكيميائي بين بروتيني ألزهايمر النشواني والبريون -.

أعطى غوسيلا إشارة البدء، وانطلقت، ربما بشيء من البراءة، الأحق العفريت: جينية طافرة محتملة على الصبيغي 21 مسؤولة عن داء ألزهايمر. بدأت بتطبيق لطاخات سثرين، مرة بعد مرة، على واحد فواحد من مسابر الصبيغي 21 على د.ن.أ. عائلة ألزهايمر الكندية لمعرفة ما إذا كان أي واسم انحراف ينفصل دائماً متلازماً مع الأشخاص الذي يحملون المرض. كان نموذج أبحاث هنتنغتون يهيمن على؛ توقعت أنه مثلما كان شأن العائلة من أيها مع هنتنغتون، فكذلك فإن الد.ن.أ. الكندي سوف يبدأ بإعطائنا علامات على وجود عيب ألزهايمر على الصبيغي 21. قد يتطلب الأمر بعض الوقت، ولكننا في النهاية سنتمكن من سحب دليل الإدانة. حالما يقبض على الجينية، ستلمع الفكرة الرائعة بوضع العلاج على الطفرة أو البروتين المعيب. كانت تصنع أدوية مازالت تحتاج سنين كثيرة لإتمامها تعمل على «النظرية الكولينيرجية» - وهو ملاحظة أن العوز في المادة الكيميائية الدماغية أستيل كولين قد يبرز بوضوح في هذا

المرض. لكنها تذوي في فكرتها أمام المعالجات التي تعتمد على الأصل الجيني للمرض.

كان هاوسمان وغوسيلا ووكسلر في نفس الوقت قد جندوا فريقاً دولياً من الباحثين للمساعدة في إيجاد أي جين محدد على الصبغي 4 يحتوي على علة هنتنغتون. لقد كان خط غوسيلا على حمى المنطقة سريعاً جداً بحيث أن الكثير من الناس كانوا متفائلين بأن الطفرة يمكن أن تحدد في غضون سنة أو سنتين. بسبب النصر الباهر في المرحلة الأولى، فإن صخب الإعلام لم يكن قد هدا. في فترة لاحقة قربة - بسبب إنجاز هنتنغتون بشكل أساسي - التقطت جينة مرض وراء آخر أسرع من التقاط طائر الروبيان للديدان. ولكن في ذلك الوقت، كان ربط مرض ما ولو بقسم من الصبغي أمراً غريباً إلى حد أنه يذكر كنصب تذكاري.

بسبب إذكاء الإعلام للنار، لاقى موضوع جاني حساس نفس الاهتمام تقريباً مثل اكتشاف هنتنغتون نفسه. بتحليل دم عائلة هنتنغتون للواسم جي 8، كان الطبيب يملك الإمكانية الكامنة بتحديد أي من الأطفال قد ورث عيب الصبغي 4 عندما طلب طبيب بريطاني مرتبط بجامعة أكسفورد مسبر جي 8 من غوسيلا لأجل الفحص السريري، رد غوسيلا «بلا» ودية ولكنها صارمة. كان المسبر يقدم لمراكز الأبحاث، ولكنه «ليس مناسباً لأن يرسل من أجل التشخيص قبل ظهور الأعراض لأننا لسنا

متأكدين بعد من أنه يمكن أن يشخص داء هنتنغتون في جميع العائلات المعرضة للخطر»، كما قال غوسيلا.

بعد فترة وجيزة، ظهرت رسالة من مجموعة علماء جينات في أكسفورد في مجلة الطبيعة وكانت تتذمّر بأسى على امتناع غوسيلا عن إعطاء المسير. يقول غوسيلا أنه «انزعج جداً - خاصة من اقتراحهم بأنه في كل تكنولوجيا جديدة يجب من المرء أن يتوقع بعض الضحايا». كانت كلمات مجموعة أكسفورد في مجلة الطبيعة بالحرف هي: «لا يوجد حقل من الطب الفعال يمكن أن تطبق فيه التكنولوجيات بدون ضحايا». في نفس العدد كتب غوسيلا ببرده، «نحن نحس بمسؤولية أخلاقية بمنع الاستعمال السريري السابق لأوانه للمسير جي 8 إلى أن نتمكن من الحكم على المعلومات المستقاة منه بشكل دقيق. لا يمكن للعالم أن يتتجاهل العواقب الاجتماعية لعمله، خاصة في الطب». وللتحكم في انتشار المسير جي 8 الواسع، احتفظت مشفى ماساتشوستس ببراءة الاختراع وأسست لجنة لوضع توجيهات للاختبار والاستشارات الجينية. في نهاية المطاف صار جي 8 متوفراً للعيادات التي كان يجري فيها برنامج اختبار ملتزم بالمسؤولية.

يعتبر غوسيلا حتى هذا اليوم بطلاً لأنه لم يرضخ للضغط، وبوضعه سابقة لا تقدر بثمن فيأخذ الاحتياطات الأخلاقية والقانونية بعين الاعتبار والتي تسير بالضرورة يداً بيد مع الاختبار الجيني. يحمل المسح الجيني مجموعة من الردود

السلبية بالنسبة لمن يفحص، أقلها تأثيرها في مجالات العمل، والتأمين، والتمييز ضده من قبل المجتمع. ولكن في الحقبة التي يلام فيها العلماء لكونهم غير ملتزمين أخلاقياً وسلوكياً بسبب اكتشافاتهم، أرسل صنيع غوسيلا رسالة بأن ما يجب أن يقوم به العلماء ليس مجرد العلم فقط، ولكن العلم المفصل حسب حاجات المجتمع.

بحلول صيف سنة 1984، ملتزماً بالبحث عن جينة ألزهaimer المصابة بالطفرة، أتممت تطبيق واسمات الخارطة للصبغي 21 على الأقرباء الكنديين، وبدأت بيغي والاس، التي كانت قد حسبت من قبل إحصائية الارتباط لهنتنفتون، بتحليل علامات لود. مثل الأب الذي ينتظر المولود الجديد، ذهبت إليها في مختبر مايك كونيالي في جامعة إنديانا أنتظر النتائج. كانت الكمبيوترات في تلك الحقبة من العصور المظلمة بطينة، ولعدة أيام في وسط سكون صيف إنديانا بوليس الحار، كنت وإياها نلعب لعبة أحاجي الكلمات لنمرر الوقت. في سنة 1990، نالت والاس التقدير على مساعدة فرانسيس كولنز في جامعة ميشيغان على تحديد العيب الجيني المرتبط بالداء الليفي العصبي، وهو مرض يسبب بشكل أساسي أوراماً سليمة داخلية وخارجية. كانت براعتها الفائقة كالعالمة من الدرجة الأولى تمتد على رقعة لعبة أحاجي الكلمات. لم يفلت منها ولا مرة تسجيل ثلاثي للعلامات في افتتاحية اللعبة.

وأخيراً تم جمع جميع الأرقام. كان الجواب خيبة أمل واضحة: لا، لم يظهر الصبيغي 21 أي مظهر على عيب مرتبط بالزهايمر، على الأقل ليس عند هؤلاء الكنديين. على الرغم من أنني أصبحت بالإحباط، فلم أكن مندهشاً جداً. لم يبرز أي شيء يدين الصبيغي بوضوح من النظرة الأولى للمعطيات الفجة.

على الرغم من النهاية المسوددة، كان من الصعب طرد فكرة أن عيب الزهايمر يجلس على الصبيغي 21. كان تراكم النشواني في أدمغة الأشخاص المصابين بتناول داون دليلاً صارخًا لا يمكن أن يهجر بسهولة. بدا من الحتمي أن تفحص عائلة ألزهايمر أخرى. ولذلك في صيف سنة 1984، وبمساعدة الكثير من الآخرين في مختبر غوسيلا، بدأت بتحليل الصبيغي 21 في مجموعة ثانية من الأقارب الذين يظهر فيهم داء ألزهايمر باكراً أرسلت عيناتها حديثاً إلى غوسيلا - عائلة إيطالية أصلها من مقاطعة كالابريا. تم الجمع بشكل أساسي من قبل روبرت فيلدمان، رئيس قسم الأمراض العصبية في كلية الطب في جامعة بوسطن، وجين - فرانسوا فونسين، رئيس قسم التشريح المرضي العصبي في مشفى لا ساليترييه في باريس.

منذ أن بدأ نشر التقارير عن العائلة في سنة 1963، أصبح فيلدمان على صلة وثيقة بالكثير من أعضاء العائلة. وقف عاجزاً بينما تساقط الواحد منهم تلو الآخر بأعراض منذ عمر الخامسة والثلاثين، وهو عمر مبكر حتى بالنسبة لداء ألزهايمر الباكر

البدء، ووفاة بالخامسة والأربعين - ذاك ما كان يحصل في تلك العائلة. كان سعيداً جداً بإرسال خطوط الخلايا إلى غوسيلا. كان فيلدمان يقول «بأن غوسيلا كان اللاعب الوحيد في البلدة من حيث قدرته على الدراسة الوراثية الجزيئية لمعرفة جينة المرض» ويلاحظ أيضاً بأن «التناقض المزدوج» المدهش الملاحظ في المصابين في هذه العائلة هو «أنهم كانوا فعلاً أشخاصاً لامعين جداً بذكائهم، وقد حفظوا إنجازات كبيرة». أثار ذلك الشكوك بأن جينتهم المعيبة ربما كانت تقع قريبة من جينة تؤثر في الذكاء، وبالتالي كانت تتوارث بالاشتراك معها. يعرف اليوم بأن ماضي العائلة المضطرب يعود إلى ما يقارب العشرة أجيال، تعيش أنسالها اليوم بشكل أساسي في إيطاليا، وفرنسا، والولايات المتحدة.

في يوم من الأيام، بينما كنت أبدأ بتحليل هذه العائلة، جاءت على حين غرة أخبار مثيرة جداً. نجح فريق على الساحل الغربي في تحديد تكوين بروتين *أليزاهيمير* النشواني المعقد جداً على الانحلال. استطاع الفريق من جامعة كاليفورنيا، برأسه جورج غلينر من نزع النشواني من أوعية الدماغ الدموية. حصلت مباشرة على تقرير غلينر وأعجبت جداً بالطريقة التي طبقها غلينر وونغ. ومما أثار اهتماماً أشد، هو أن غلينر وونغ أكدوا في تقرير ثان بأن بروتينهم المستخلص البروتين بيتا كان مطابقاً تماماً للبروتين النشواني الذي انتشر في نصف الكرة

المخية في الأشخاص المصابين بتناول داون. الأكثر من هذا أن غلينر وضع تنبؤاً كان صدأه كالموسيقى في أذني: «إن هذا يدل على العيب الجيني في داء ألزهايمر متوضع على الصبغي 21»²¹.

أطلعت جيم غوسيلا على تقرير غلينر، واتفقنا بأن يتبع
بيتا الذي استخلصه غلينر وونغ طبق شهي لا يمكن مقاومة
إغرائه. هنا عبر تحليل الارتباط الجيني، كنا نمسح الصبغي 21
بكماله لطفرة ألزهايمر، ولكن الآن، باستعمال تعاقب قطعتهم
القصيرة، أصبح بإمكاننا أن نعمل بالطريق الراجع وننطلق مباشرة
إلى جيتنها الموافقة. عادت الثقة إلى بزخم من جديد. من
المحتمل جداً أننا قد أغفلنا جينة معيبة على الصبغي 21 في
الكنديين؛ بقي الاحتمال وارداً جداً بأن جينة مدنسة ما قد
أنتجت بروتيناً لم يسطم الدماغ بالنشوانى فحسب بل أنه قد أثار
أيضاً كل ما هو مشكل في مرض لا أتمناه حتى لألد أعدائي.

بعد أن رزقت جوليا بطفلها العاشر، حصل تغير ما. أصبحت أكثر هدوءاً وأقل ابتهاجاً، وأحياناً حتى قانطة. هل مجرد أن ولادة الطفل قد أرهقتها؟ أو هل ربما كانت تعاني من الكتاب ما بعد الولادة؟ كان أخواتها وزوجها وأولادها الكبار يتظرون أن «الخروج فجأة من ذلك الكتاب»، وفعلاً في بعض من الأيام كانت تبدو بشكلها المألوف الذي لا يتعجب، مسرعة من مهمة إلى أخرى أو تخبر على عجلة. ولكن حتى في أيامها الجيدة كانت تنسى الأشياء الصغيرة باستمرار. مرات كثيرة كانت ترك الفرن مشتعلأً، أو تفقد مفاتيح سيارتها، أو تخلط بين أيام الأسبوع. كانت الثياب تبقى على منشر الغسيل لفترة طويلة بعد أن تُنْسَفَّ. وفي يوم من الأيام نسيت أن تأخذ الصغار بعد الظهر إلى حفلة ميلاد صديق لهم. ونسيت لمرات كثيرة أن زوجها قال أنه سيأتي إلى المنزل في فترة الغداء. كانت عائلتها تمازحها في ذلك. «أمه، لا بد أن سن اليأس قد جاء مبكراً!» «أمه من الأفضل أن تربطي خيطاً حول أصبعك ليذكرك!» كانت جوليا تضحك بصوت عالٍ. في الواقع، لم تكن تدرِّي ما الذي حصل معها.

- 4 -

الذهاب إلى الصيد

يمكن ان تجد كل شيء في البحر
لا تحرك إلا روح مغامرتك

ـ جوزيف كونراد

سرعان ما انتشر خبر أن جورج غلينر قد وضع قدمًا كيميائية في حمى التوضعات الفيبريلية في أدمغة المصابين بداء أльцهايمير في الكثير من المخابير الأخرى المنتشرة في أقصى العالم. لم نكن أنا وجميل غوسيلا على علم بالخبر في ذلك الوقت، ولكن بسرعة وبهدوء بدأت القوى تحشد لاستعمال بيبيد بينما الذي اكتشفه غلينر لتتبع الجينة الموافقة بالطريق الراجمع. وربما، إذا كانت مصابة بطفرة، معرفة الجواب الجزيئي لوراثة داء أльцهايمير باكير البدء. كان التطلع بعيد هو أنه إذا كانت جينية معيبة هي التي تسبب حصول داء أльцهايمير، فإن الأدوية التي تستهدف البروتين الذي تصنفه تلك الجينية قد تخفف من الداء.

أخذت أكثر من ذرية من مجموعات البحث التحدي على عاتقها. وباتباع مثال غلينر، كان الرهان موضوع على أن داء ألزهايمر هو داء نشواني يصيب الدماغ. مع أنه لم يكن يوجد أي دليل علمي قاطع يدل على تورط النشواني في داء ألزهايمر، فإن حقيقة أن البروتينات المعايبة المرتبطة باضطرابات جينية أخرى كانت تقود الباحثين إلى الجينات المصابة بطفرة، كانت تعني أن القطعة البروتينية التي تبدو غير طبيعية والتي اكتشفها غلينر وونغ كانت تستحق الرهان. كان غلينر أيضاً قد وضع نصب عينيه أن يستعمل بيته لاكتشاف الجينة المسببة. وحيث أنه لم يكن يملك الموارد اللازمة فقد أحال الأمر إلى صديق له في اليابان، والذي بدأ، كما كان الكثير منا سيبدأ، بالتحضير للموضوع عبر صيد الجينة في مجمع الجينات البشرية. في غضون ذلك، كان غلينر يستثمر في بحث ما إذا كان الببتيد الصغير الدماغي المستخلص يفيد في تشخيص ألزهايمر.

أما عن رغبي الشخصية في تتبع جينة النشواني، فقد تأتّت عن فترة من التحولات الشخصية المتداخلة. خلال صيف سنة 1984 كنت قد خطوت خطوتين كبيرتين - فقد تزوجت من جانيت وتركت فرقتي الموسيقية. كان عزف وتأليف الموسيقى يحضراني في لحظات الفراغ، ولكنني سُئلت من المنازعات التافهة التي استمرت في الحصول بين فرقتنا والعملاء المختلفين وملاك النوادي الذين كنا نعتمد عليهم. كما أن العمل بدون

كمية كافية من النوم كان يؤثر علي. كما أن الدراسة الجامعية لم تكن تستطيع الانتظار أكثر من ذلك. كنت قد قبلت في البرنامج الورائي في جامعة بيل، ولكن جيم غوسيلا أقنعني أنه بدلاً من مزيد من العمل في الجينات، فإن ما أحتاجه فعلاً هو قاعدة أساسية متينة في العلوم العصبية - طيف متكامل من كل شيء له علاقة بالجهاز العصبي. لذلك انسحبت من بيل، وتقدمت بطلب إلى برنامج الدكتوراه في العلوم الحيوية العصبية في جامعة هارفارد، وقبلت فيه في ربيع سنة 1985، وحضرت لأن أضخم مرة أخرى في حياة الطلاب في ذلك الخريف.

كانت تحصل تغيرات كبيرة في مختبر غوسيلا أيضاً، المرحلة التالية من أبحاث هتنغتون - التحديد الفعلي للجين على الصبغي 4 - مما كان يستدعي جمع عدد أكبر من الأقرباء المصابين بهم هتنغتون من جميع أنحاء العالم وتجميع عدد أكبر من الخبراء ذوي خبرات كثيرة في المعادلة. كان غوسيلا يسافر كثيراً في أنحاء العالم لينسق تلك الجهود. لم يعد البحث عن الجينات حلقة مغلقة، ولا أمراً محصوراً، ولكنه صار أخطبوطاً ضخماً له أذرع تمتد على مخابر في الكثير من القارات.

كنا لا نزال نستعمل تحليل الارتباط المستغرق للوقت للبحث على طول الصبغي 21 في اضطراب ألزهايمر. بعد تقليل عدة خطوط من الأبحاث وتوقع أنني قد أترك المختبر لحياة الطلبة، سلمت اختباراتي على الد.ن. أ. عائلة ألزهايمر

الإيطالية إلى بيتر ستيف جورج - هيسلوب. كان هيسلوب، القادم الجديد إلى مختبر غوسيلا في مقابل الثلاثينيات من العمر، قد نشأ في بريطانيا حيث اكتسب لهجة وظرف إنكليزيين أصيلين. حصل على شهادة الطب من جامعة أوتاوا إضافة على الدكتوراه في الأمراض العصبية من جامعة تورنتو. وحيث أنه كان يرکز بازیاد على داء ألزهايمر، وقد حدد تركيزه على الجينات، فقد كتب لغوسيلا يطلب منه أن يتمرن على طرق تحليل الد.ن.أ، وكان غوسيلا سعيداً بأن يلبي الطلب.

عندما التقى بهيسلوب أول مرة، كنت في غرفة القهوة في القسم أدخل النمط الجيني - نمطي الأليل الجينات التي يرثها الشخص، واحد من الأم وواحد من الأب - في دفتر الملاحظات، وظن هيسلوب أنني الكاتب. خلال فترة وجيزة، كان قد تمرن على تكنولوجيات رحلان الهلام، واللطاخات، والتهجين، ولم يمض وقت طويل حتى كان هو أيضاً يجلس منحنياً فوق دفتر ملاحظاته، وهو يخربش النمط الجيني بهدف متابعة واسمات الانحراف عبر العائلة. ومما كان يدل على مثابرته على طاولة المختبر هو أن رداء المختبر الأبيض الذي كان يلبسه كان يصبح أكثر قذارة فأكثر مما جعله إلى حد ما موضع مزاح كان يتحمله بشهامة.

لم تكن خطة تصيد جينة النشواني بيتا - والذي ربما كان لب ألزهايمر السحيق - بعيدة عن ذهني، وفور بدئي بالدراسة

في الجامعة في أيلول/سبتمبر 1985، بدأت بالبحث عن طريقة لكي أضع المشروع ضمن منهاجي الدراسي. كنت أحس من خلال وجودي في هارفارد بأنني في تطور طبيعي وأنني أخيراً أنتقل من الصغير إلى الكبير؛ من عالم الجينات والبروتينات التحتي الذي كنت منغمساً فيه إلى البني والمكونات التي تنشأ عنه. قررت مع ذلك بأن المظاهر الجزيئية للأمراض يجب أن تبقى محور اهتمامي، على الرغم من أن ذلك - كما تبين لي سريعاً - يجعلني أبدو كالخروف الأسود بين أكباش برنامج العلوم العصبية في هارفارد. على الرغم من أن أعضاء القسم كانوا يؤمنون بأهمية علم الوراثة الجزيئي فقد كانوا يميلون إلى اعتباره كعلم «كتاب الطبخ». كان بعض البارزين في قسمنا يخشى بأن الطلاب الذي يستعملون بروتوكولات هذا العلم العصرية، والتي كان ينظر إليها على أنها مجرد وصفات قص - و - لصق للد.ن.أ. بالمقارنة مع الأساليب الأكثر عمقاً التي يقوم بها أخصائيو علم الأحياء العصبي، سيظلون بأن العلم هين جداً. كانت تكفي صعوبة المداخلة على علم الأحياء العصبي من خلال نافذة الجينات الجديدة؛ والأصعب من ذلك هو تجاوز العلوم الأساسية ومحاولة تطبيق التفصيات الجينية على المرض. ما هذه البدعة؟ كان من مصلحتي أكثر أن أقيس بدقة شديدة التيارات الكهربائية في الخلايا العصبية وأن أطبق العمليات الأخرى المرابطة في حصن علم الأحياء العصبي -

الفيزيولوجيا العصبية. كان الكثير من أعضاء القسم المتقدمين رواداً في ذلك المجال، الذي يسر في قدرة الخلية العصبية على نقل وإرسال الإشارات الكهربائية. وكما سيصبح أكثر وضوحاً، فإن أصعب جزء من دراستي الجامعية لن يكون في العلم، بقدر ما هو في التنافر الذي حصل بيني وبين بعض المتقدمين الأعلى صوتاً مني.

كان واحد فقط من بين الطلاب الآخرين في برنامج العلوم العصبية يركز على وارثة الأمراض، وهو أنتوني موناكو. كان موناكو، الذي تعلق بالعلوم العصبية خلال دراسته للطب في برنستون، من أصول إيطالية أيضاً. سرعان ما لاحظت أن بعض أفراد القسم لم يكلفوا خاطرهم بأن يميزوا بيننا. كان بعض الأعضاء يحيونني بقولهم «أهلاً، توني» عندما كنا نمشي في الطابق الرابع في أروقة الطابق الرابع في بناء كلية الطب في جامعة هارفارد بـ، بينما كان يسأل آخرون «كيف تجري الأمور الوراثية؟» وبالنسبة لآخرين كنا مجرد شباب إيطالي داكن الشعر نطبق علم كتب الطبع على المشاكل العصبية العريضة.

أخيراً جاءت فرصة عزل جينة النشواني لألزهايمير عندما، - في بداية سنة 1986 - بدأت بعملي الأول في حلقة دوراني بين الوحدات مع ديفيد كيرنيت، وهو عالم وراثة بشرية في مشفى الأطفال. طلبت أن يكون كيرنيت وهو موجه ببرنامج عملي الدوراني بسبب خبرته في وراثيات الصبغني 21 وفي تنادر داون.

فسح المجال لخطة استعمال بيتيد غلينر لتعقب الجينة الموافقة بالطريق الراجع، على الرغم من أنه كان لدى رئيس البرنامج إدوارد كرافتس بعض التحفظات، شأنه شأن آخرين غيره. ربما لم يكن النشواني ولا أي بروتين آخر محشور في اللويحات سيقود إلى جينية مصابة بطفرة هي التي بدأت المرض. حذرني الناس بقولهم «كن حذراً». «قد يكون النشواني المرتبط بهذا المرض مجرد قمامه».

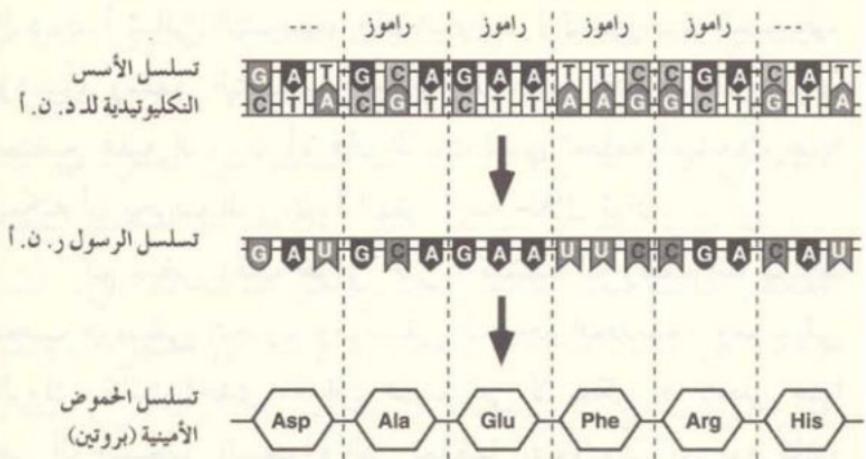
لكتني لو كنت منخدعاً، فعلى الأقل كان هناك من يرافقني. وضعني كيرنيت، وقد رأى توافقاً واضحاً، مع أحد الأعضاء الذين أتموا الدكتوراه، ريتشيل نيف، وهي عالمة أحياء عالية الأدريتالين، تعمل بعدد مجعدة الشعر، كانت قد فنتت حديثاً بالذاكرة، والتعلم، والأسرار الأخرى للدماغ، وقد صدف أنها كانت تعمل على خطة عمل لتعقب جينية النشواني. وعلى سبيل المجاز، كنا كزوجين تزوج أحدهما الآخر لأجل المصلحة، حيث أن كلاً منا كان يملك مهارات وموارد يعزّزها الآخر. كان واضحاً في ذلك الحين أن مجموعات كثيرة أخرى ذات إمكانيات أكبر بكثير، ومن فيهم بعض شركات الدواء البارزة، كانت تحاول أن تصيد جينية النشواني. أما بالنسبة لنا، فقد كان كيرنيت يقول بأنه «يوجد توافق جيد بينهما».

لم نكن نستعمل واسمات الانحراف وتحليل الترابط الجيني للتضييق على مكان موضع جينية المرض على الصبغي 21. كانت

تلك الطريقة في التداخل - والتي تلقتها في مشروع هتننتغتون - تستعمل في مشفى ماساتشوستس العام الواقع عبر المدينة من قبل بيتر هيسلوب. بدلاً عنها، كنت ونيف نستعمل طريقة احتفال الجينة، حيث تقفز على ظهر البروتين المترافق مع المرض وترجو أن تمتطي عليه مباشرة إلى الجينة التي يحتمل أن تكون معيية. كنت من وقت إلى آخر أسأل هيسلوب ما إذا كان قد وجد أي تناقضات في الد.ن. أ. عائلات ألزهaimer الإيطالية والكندية. كان يصعب عليّ عاطفيًا أن أتخلى له عن العمل بطريقـة الارتباط، خاصة أنها كانت امتداداً لملاحتـي المبكرة على الصبغي 21. ولكن، وحيثـ أن بيـتر صار أكثر فأـكثر انـعزـلاً في الحديث عن تطورـه فإن ذلك لم يـساعدـني بالـكثير.

كما في مخابر منافسة أخرى، بدأـنا أنا وـنيـف بـتطـبيق طـعم كـيمـائي - مـسـبر وـحدـ النـكـلـيوـتـيد يـعتمدـ عـلـىـ الـبـيـتـيدـ الـذـيـ وـجـدـ غـليـنـرـ لـمحاـولـةـ تـصـيـدـ جـينـةـ الـبرـوتـينـ الـموـافـقـةـ مـنـ مـكـتبـةـ الـجيـنـاتـ الـطـبـيعـيـةـ. إنـ وـحـيدـاتـ النـكـلـيوـتـيدـ هـيـ اـمـتـداـدـاتـ قـصـيرـةـ مـنـ الدـ.ـنـ.ـ أـ.ـ كـنـاـ آـنـاـ وـبـولـ وـتـكـنـزـرـ مـنـذـ الـخـرـيفـ نـعـمـلـ بـفـترـاتـ مـتـقـطـعـةـ فـيـ شـرـكـةـ الـوـرـاثـيـاتـ الـمـتـحـدـةـ عـلـىـ تـصـمـيمـهـاـ وـصـنـعـهـاـ.ـ كـانـ ذـلـكـ يـعـنـيـ مـحاـولـةـ أـنـ نـخـمـنـ بـصـحـةـ أـسـسـ فـيـ جـينـةـ النـشـوـانـيـ الـتـيـ تـرـمـزـ لـقـسـميـ بـدـاـيـةـ وـنـهـاـيـةـ الـبـيـتـيدـ الـذـيـ تـنـتـجـهـ.ـ أـوـضـحـ الـبـاحـثـونـ فـيـ السـتـيـنـيـاتـ الـكـيـفـيـةـ الـتـيـ تـصـنـعـ فـيـهـاـ الـجـينـاتـ الـبرـوتـينـاتـ:ـ تـرـمـزـ مـجـمـوعـةـ مـنـ ثـلـاثـةـ أـسـسـ فـيـ جـينـةـ الرـامـزـةـ.ـ لـكـلـ حـمـضـ أـمـينـيـ

في بروتين ما. تمثل هذه الترجمة القيمة من الجين للبروتين «الراموز الجيني». ولكن، إن معظم الحموض الأمينية لا تنتج من راموز واحد فقط، بل من أي من اثنين حتى أربعة راموزات محتملة، وهذا هو السبب في أن عملنا يحتاج إلى زمن تخمين لا نهاية له، وإلى الدعاء المستمر.



الشكل 1.4 من الد.ن.أ للدر.ن.أ للبروتين. رسم: روبرت موار

بينما كنت أساهم أنا بوحيدات النوكليوتيد لهذا البحث، أعطتنا خبرة ريتشيل نيف بحيرة، أو مكتبة، من جميع الجينات «المعبر عنها» أو الفاعلة في عضو معين لكي نتصيد منها، بحيث أنه عندما نغمس طعمنا في البحيرة، فقد نتصيد الجينة التي نبحث عنها، أو على الأقل جزءاً منها. كانت نيف بارعة

في صنع هذه المكتبات. زودتنا هذه المكتبات بشكل أساسى بالموقع المرمز للبروتينات على الجينات، بدون «القمامدة» من الد.ن.أ المتوضعة بين هذه المواقع. إن قدرتها على استخلاص الد.ر.ن.أ عالي الجودة - العنصر الوسيط في تحول الجينة إلى بروتين - كانت ضرورية جداً من أجل تقدمنا. إن العمل مع الد.ر.ن.أ يتطلب مواهب فذة، لأنه على عكس الد.ن.أ ثانى الشريط، فإن الد.ر.ن.أ كان وحيد الشريط، وهشاً، وسهل التحطط. لو أنك لمست فقط الزجاج الذي ستضع عليه الد.ر.ن.أ، فإن الزيت الذي تخلفه أصابعك عليه يمكنه أن يخرب الد.ر.ن.أ الهش البنية خلال ثوان.

لم يمض وقت طويلاً حتى اكتشفنا أنا ونيف أننا نشتراك بحب موسيقى الجاز، وموسيقى الموجة الجديدة، وموسيقى الروك. كانت إحدى معدات عملنا التي لا يمكن أن تتخلى عنها هي آلة التسجيل المتطرورة التي تملكها نيف، وفي أي يوم كان، وفي أي ساعة كانت، فإن الألحان العالية من فرقـة الكـبـور، أو المـغـنى كـيـث جـارـيت، أو بيـتر غـابـريـيل، أو فـرـقة سـمـيث كانت تـنـبعـتـ منـ الـبـابـ المـفـتوـحـ لمـختـبرـنا الصـغـيرـ الحـاوـيـ علىـ طـاـوـلـةـ اختـبارـ وـنـصـفـ فيـ الطـابـقـ الرـابـعـ منـ مشـفـىـ الـأـطـفالـ، مـالـةـ للـرـوـاقـ وـرـافـعـةـ لـلـضـغـطـ الدـمـوـيـ لـلـبـاحـثـينـ الـآـخـرـينـ الـذـيـ لمـ يـنـفـكـواـ أـنـ يـنـادـواـ «ـاخـفـضـواـ الصـوـتـ هـنـاكـ!ـ ماـذاـ تـحـسـبـونـ هـذـاـ الـمـكـانـ؟ـ مـرـقصـ دـيـسـكـوـ؟ـ»ـ.

ولم يمض وقت طويلاً قبل أن تسبـبـ الفـرـوقـ بـيـنـ طـرـيقـةـ

عمل نيف التي اعتادت عليها وطريقتي الخاصة التساحن بينما، بينما كانت هي عبدة لطاولة الاختبار، حيث كثيراً ما كانت تعمل عليها حتى وقت متأخر من الليل، كنت أمضي ساعات أقل في المختبر، وأفضل بأن أخلط بين المختبر وبين الزيارات للمكتبة لأبقى على اطلاع دائم على آخر التقارير المنشورة. كان يقطع من وقتي على طاولة المختبر أيضاً دروسياً، واجتماعات هيئة الرسالة الجامعية، والالتزامات الطلابية الأخرى. كان من المزعج لنيف أن أترك تجربة ما في منتصفها، وكان يزعجني أن أعود في اليوم الثاني لأجد أنها قد أكملت عندي العمل. لم يكن تزاوجنا مثالياً، مع أننا لم نكن ننسى بأن قدراتنا المكممة لبعضها البعض كانت تبقىنا عائمين وتسرع من عملنا العلمي. كانت رحلتنا في الصيد محفوفة بالمخاطر، وكان من السهل أن ينقلب بنا المركب في كل لحظة. قد تجلس مسابرنا من وحيدات النكليوتيد في قاع البحيرة، بدون أن ترتبط ولا حتى بحداء قديم، ناهيك عن جينة.

في مشفى ماساتشوستس العام، كان جيم غوسيلا وبيتر هيسلوب قد حصلا على خطوط خلايا من عائلتين آخرتين مصابتين بداء ألزهايمر الباكر - عائلة ألمانية وعائلة كبيرة روسية. وبشكل مماثل لتحليله للعائلتين الإيطالية والكندية، بدأ هيسلوب بتطبيق استراتيجية الارتباط لمحاولة تحديد علة على طول الصبغي 21 في هؤلاء الأقرباء الجدد. وبدأت التوقعات بالتزامد

بأنه إما بمدخلتي أنا ونيف على طريق البروتين للجين المستقيم، أو بطريق هيسلوب بالارتباط، أو بالاثنين معاً، فإن شيئاً مهماً على وشك أن يتم شخص.

بنفس الوقت، بدأ برنامج هارفارد في العلوم العصبية ينال غايته المنشودة. كانت معلوماتي السابقة عن الجزيئات تتسع في ذلك جديد. كنت أتعلم عن الأجهزة العصبية في العضويات المختلفة - الطرق العصبية الأبسط عند اللافقاريات بما فيها ذبابة الندى، وذبابة الفواكه المفضلة عند علماء الوراثة؛ والجندب؛ والكركند؛ ومن ثم تقدمت نحو الفقاريات: الفأر، والجرذ والدارات المعقدة جداً عند البشر. كلما كنت أتعلم أكثر عن العلاقات المتبادلة بين الجينات والبروتينات وخلايا الدماغ والبنية الأشمل للدماغ، كلما حاولت أن أضع كل معلومة جديدة في سيناريو حول الكيفية التي يمكن فيها لجينة بروتين نشواني متبدلة أن يكون لها علاقة بالزهايمير. كان إذا خطرت لي فكرة جديدة، هرعت إلى المكتبة، وصورت عشرات من الصفحات من تقارير أبحاث متنوعة، وعدت مسرعاً إلى المختبر، وحاولت أن أطبق نظريتي لذلك اليوم على الأعصاب. أصبح ذلك العمل في الواقع طريقة ناجعة لأن أتعلم عن الدماغ أكثر بكثير مما كنت سأتعلمه لو لا ذلك. خطر لي في يوم من الأيام أن النشواني اللاصح يعمل بهدف تسهيل الاتصالات بين العصبونات، ولكن بزيادته أبطل فاعلية العمل. في يوم آخر

خطر لي أن النشواني ربما كان يعزز تيارات الكالسيوم الضرورية في الخلايا العصبية، ولكن، ومن جديد، كان الكثير من البروتين أمر سيء. بالنظر إلى الوراء، فإن كل من الحدسين بما يسميه العلماء «افتراض لا عار فيه». مع ذلك، فإن نيف، التي كانت دائماً تفسح المجال، كانت تقدم دعماً أو رداً منطقياً.

في أيام أخرى، كانت تبدو فكرة فك معقدات منشأ ألزهايمر عملية معقدة جداً. وكما اتضح لي من دراستي الجامعية تلك، فإن الدماغ البشري معقد جداً، وقد بدت كومبيوترات تلك الأيام أمامه كلعب للأطفال. وذلك الدماغ الصحيح حتى، ناهيك عن المريض.

تعلمت أن أدمغتنا تميز نوعنا بقدرته على التحرك والتعامل الذهني مع عواقب الحركة. وبشكل حرفى، فإن الدماغ هو عالم كهربائي كيميائى تعتمد فيه عمليات التفكير والتذكر البدعة بالوعي وبدون وعي على عدد من العصbones، أي الخلايا العصبية، بمثيل عدد النجوم في درب التبان. أو ربما أكثر. يقول البعض بأن دماغ الإنسان يحوى حتى 100 بليون عصبون. والبعض يقول أن الرقم ضعف ذلك. يصعب تحديد عدد ذلك الرقم. إن الخلايا الدبقية (من الكلمة اليونانية دبق) والتي تبقى

العصيوبونات متغذية ومثبتة في مكانها، أكثر بعده كثير من المرات. لكي يزيد عدد العصيوبونات إلى حده الأقصى، فإن القشر الدماغي - الطبقة الرقيقة الخارجية من المادة الرمادية المزدحمة بأجسام الخلايا العصبية (ولذلك فهي رمادية) - مفعمة بالثنينيات. مع تطور الإنسان، فإنه من المحتمل كثيراً أن هذه الثنينيات سوف تزداد، مما يفسح المجال لعدد أكبر من العصيوبونات مما يزيد في قدرتنا الذكائية.

ومما يشهد على تعقيد أدمغتنا غير العادي، فإن أكثر من 30 إلى 50 في المئة من جيناتنا التي تبلغ 100,000 فعاله في الدماغ.

إن جميع البروتينات التي ترمز لها هذه الجينات مكرسة لتطوره وأدائه. إن هضم الطعام ومعاملته يحتاجان إلى عدد لا يأس به من الجينات والبروتينات المرتبطة بها. ولكن تخيل العدد اللازم لقراءة كتاب مثل رواية الحوت الأبيض موبى ديك - للتعرف على الرموز المحتشدة وربطها مع العالم المحيط بك. إن قدرة أدمغتنا على التفكير بشكل منطقي وليس مجرد الارتكاس، كما يفعل الكثير من الأنواع الحيوانية الأخرى، قد أصبح ممكناً بالكواحد بليونات من الاتصالات التي تدعمها ترليونات من الأعصاب. ذلك أن الدماغ البشري ليس إلا اتصالات. لتلقي الرسائل يوجد للعصيوبون الكثير من الأذرع العصبية المتفرعة، أو التغضنات. ولإرسال النبضات، يستعمل

العصبون ذراعاً متطاولة عادة ما تكون أكثر طولاً وأرفع ثخانة - محور العصبون. يسمح كل من نوعي الامتدادات التي تشبه الأذرع، أو الامتدادات العصبية، للعصبون بتبادل الرسائل مع آلاف من العصبونات الأخرى.

وكما أظهرت لي دراساتي، يهاجم ألزهایمر شبكة أسلال الدماغ المعقدة بشكل صريح. يمكن لمناطق معينة في الدماغ أن تفقد 30 إلى 50 في المئة من عصبوناتها. تنكمش الملايين من أجسام الخلايا، وتموت، وتمتص ضمن السائل خارج الخلايا، حيث تختفي ببساطة. تعلق الغصينات والمحاور المتنكسة للعصبونات الحية والمريضة، بعضها متصل مع جسم العصبونات وبعضها منفصل عنها، في الطين المشكل للويحات «الاستطالات العصبية» من النشواني. سيظهر بشكل أكيد في غضون سنوات أن الضياع الأساسي في الدماغ والجسم في داء ألزهایمر لا يكمن في العصبونات وأذرعها التي تشبه المجسات، وإنما في اختفاء المشبك - عدد غير محدد من المشابك العصبية. المشبك هو الوصل حيث تصل النبضات، أو الرسائل، إلى نهاية ذراع العصبون الممدودة وتب كيميائياً عبر مسافة شديدة تسمى بشق المشبك إلى الذراع الممدودة لعصبون آخر. ويتعبر ريمون واي كاجال، الذي يعتبره الكثير «أب العلوم العصبية»، «قبلة بروتوبلاسمية». في الجهاز العصبي، الذي يتالف من الدماغ والنخاع الشوكي، يجب في بعض

الأحيان أن تحصل الآلاف من الانتقالات عبر المشابك لكي تصل رسالة واحدة إلى متهاها. يعتقد معظم الباحثين أنه كلما زاد عدد المشابك المستعملة على طول الطرق العصبية، كلما ازداد عدد الذواكر المتعززة والمخزنة على المدى الطويل في قشر الدماغ. إن الآليات الدقيقة للذاكرة وتخزينها واستحضارها ليست مفهوماً بعد أبداً، مع ذلك ليس من الصعب إدراك أنه عندما تضيع المشابك بشكل واضح في مناطق الدماغ المهمة للذاكرة والتفكير، فإن الإنسان يضيع أيضاً.

بينما كنت أدرس هذا الخراب العصبي، بقيت أسأل نفسي نفس السؤال الذي بقي يسأل من حين إلى آخر منذ أيام أواس زهایمر.

هل اللويحات النشوانية، التي تجتمع بين العصبونات وعلى الألياف التي تصل بينها، مسؤولة عن فصل العصبونات أو قتلها مباشرة؟ حتى ولو كان غلينر وأخرون قد اشتبهوا في ذلك، فإن أحداً لم يستطع أن يظهر بعد أن الكميات الكبيرة من النشواني سامة أو مؤذية لخلايا الدماغ.

أو هل من الممكن أن كتل الليفيات العصبية المتشابكة ذات شكل اللهب التي توجد داخل الخلايا هي المجرم الأساسي في المرض؟ قبل الخمسينيات كانت الكتل المتشابكة تعتبر مجرد مخلفات من المرض. بعدها، في منتصف القرن،

بدأت الكتل المتشابكة تسترعي المزيد من الانتباه. إن تشكلها داخل العصبونات يدل على أنها أكثر ميلاً لأن تحدث أذية لتلك العصبونات من اللويحات المتوضعة في الفراغ الهلامي بين العصبونات. ولكن حتى منتصف الثمانينيات، كانت اللويحات هي الآفات التي كان يفحصها أكثر الباحثين، ليس فقط بسبب استخلاص غلينر وونغ للبيتيد بيتا من لب اللويحات. فقد تبين أن الكتل المتشابكة، أصعب على التحليل حتى من النشواني غير القابل للانحلال - وذلك اكتشاف مدحش قام به دينيس سيلكوي سنة 1981، وكان وقتئذ في مشفى مك لين. جعل ذلك من الصعوبة بمكان عزل الوحدات المكونة للكتل المتشابكة وتحديدها، مثلما فعل غلينر مع اللويحات النشوانية. في الحقيقة، فإن الباحثين قبل سيلكوي الذي ظنوا أنهم قد توصلوا إلى معرفة الوحدة الأساسية للكتل المتشابكة كانوا فقط يخدعون أنفسهم. بقيت مكونات لب الكتل المتشابكة في طي المجهول.



الشكل 4.4 صورة مجهرية للكتل المتشابكة الليفية العصبية داخل العصبونات.

عدل سيلكوي وباحثون آخرون كثيرون عن صب كامل جهودهم في الكتل المتشابكة لأن الكثير من اضطرابات الدماغ الأخرى كانت تبدي أيضاً تلك الكتل المتشابكة. لذلك بدا أن الاحتمال أقل بأن هذه العقد هي التي تقود التشريح المرضي في داء ألزهايمر. تظهر هذه الكتل المتشابكة في داء بيك، ولو غيهريغ، وتناذر داون، ومعقد خرف غوام باركنسون، وخرف الملاكمـة - خرف يأتي بعد الرض على الرأس - وفي أمراض أخرى. على العكس من ذلك، فإن النشواني بدا وكأنه توقيع أكثر تمييزاً لداء ألزهايمر. إن تناذر داون هو المرض الآخر الوحيد الذي تترسب فيه مثل تلك الكمية الهائلة من النشواني في كل من الأوعية الدموية الدماغية وبين العصبونات القشرية. (هناك عدد محدود جداً من الأمراض الأخرى يحصل فيها تجمع للبروتين النشواني في أوعية الدماغ الدموية بشكل أساسي). الأكثر من ذلك، فقد بدا وكأن الكتل المتشابكة قد تشكلت في زمن متقدم في داء ألزهايمر، بعد أن حرض شيء آخر ما موت الخلية. يشير سيلكوي إلى أنه «من ناحية أخرى فقد بدا أنه من المحتمل أن النشواني هو حادثة أبكر»، ولذلك فقد يكون مسبباً. عندما منع جورج غلينر سنة 1984 العلم هدية البيتيد بيتا المعزول من اللويحات، تحول عدد أكبر حتى من الباحثين في تركيزهم إلى النشواني.

قرأت أن مناطق معينة في الدماغ قد تكون ممحشة

باللويحات والكتل المتشابكة، بينما مناطق أخرى مجاورة لها تماماً قد تبقى سالمة نسبياً. ولكن عندما قطعت الأدمغة المصابة، كانت رؤية تلك الإصابات المثيرة للفضول أمراً مدهشاً. تتأتى إلى الخيال صورة شارع مر به إعصار، فترك البيوت على طرفه سليمة تماماً بينما ترك البيوت على الطرف الآخر هباءً منثوراً. ولكن على عكس الإعصار، فإن المرض يتبع إلى حد ما طريقاً يمكن التنبؤ بها، كما لو أنه كان ينجدب لمواد جزيئية معينة. كانت المادة الرمادية، أو النسيج الغني بالعصيobونات، هي الأكثر إصابة، في منطقتين من الدماغ: الجهاز اللدمي، وهو مجموعة من العناصر المتعلقة بالذاكرة والسلوك العاطفي والتي تمتد من عمق الدماغ إلى الخارج؛ ومناطق أوسع من القشر الدماغي، وهي الغطاء القليل الشخانة المغطي للدماغ.

في الجهاز اللدمي، يتأثر الحصين بشكل شديد، ويوقت باكر من المرض. تتوضع هذه المنطقة المنحنية، والتي أخذت اسمها من اللاتينية «حصان البحر» والتي لا تزيد طولاً على إنش ونصف، قرب مركز الدماغ في الفص الصدغي - مباشرة تحت الصدغ. وحيث أن الدماغ مقسوم إلى قسمين متناقضين في الأيسر والأيمن، فهناك في الواقع تشكيلان من الحصين، تماماً مثلما هناك فصان صدغيان واثنان من كل منطقة تقريباً داخل القحف. يصيب داء ألزهايمر عادة الطرفين معاً، مخرياً أكثر من

50 في المئة من العصيونات في كل من الحصينين. تتعكس تلك الأذية بتدھور أعراض المريض بالنسیان، حيث أن عمل الحصين أساسی للتقطاط وتحویل المعلومات الجديدة التي تخزن على المدى الطویل في القشر الدماغي. في سنة 1953، أظهرت حالة هـ. مـ الشهیرة دور الحصین الهام في الذاكرة. عندما استئصل ثلثي كل من الحصينين عند المريض هـ. مـ المصاب بالصرع، توقفت نوبات الصرع لديه، ولكنه دفع مقابل ذلك ثمناً باهظاً. بينما بقيت الذاكرة المحفوظة سابقاً سليمة، فإنه لم يعد قادرًا على تسجيل الواقع الجديدة أو تذكر الحوادث القرية. وحيث أن الحصين العامل يدعم أيضاً التوجه المکاني، فإن إحساس هـ. مـ بالمكان والاتجاه تأثر بالمثل.

إن الاختيار الغامض الذي يقوم به المرض واضح جداً في الحصين. يمكن أن تثقب طبقات معينة منه باللويحات والكتل المتشابكة، بينما تبقى الطبقات المجاورة سليمة إلى حد ما.

هناك منطقتان أخرتان أصغر في الجهاز اللمبي تتأثران بشدة: القشر الشمی الباطن واللوزة. إن القشر الشمی الباطن، وهو بوابة الحصين، قد يكون المكان الذي تظهر فيه الكتل المتشابكة لأول مرة. ومع تخرُّب نسيجه، فإن إشارات الذاكرة التي يطلقها تعزل بشكل مبكر عن الحصين، فلا تصل إلى القشر الدماغي. يحصل تقدم ألزهايمير في اللوزة، وهي منطقة تتوضع مباشرة تحت الحصين، في مرحلة أكثر تقدماً في

المرض. يعتقد أن اللوزة، والتي هي فقط بحجم حلزون الحديقة، يربط العواطف - سواء كانت الخوف أو الغضب أو المحبة - بالحوادث المتذكرة. يخبر ألزهaimer اللوزة بشكل كامل، مما قد يفسر استجابة المريض العاطفية غير الطبيعية وتبدلاته شخصيته. ولكن، قد يكون التفسير في الأذى الكبير الذي يحدّثه المرض في كامل الجهاز اللمبي، والذي يشمل مناطق أخرى كثيرة عدا عن تلك التي ذكرت.

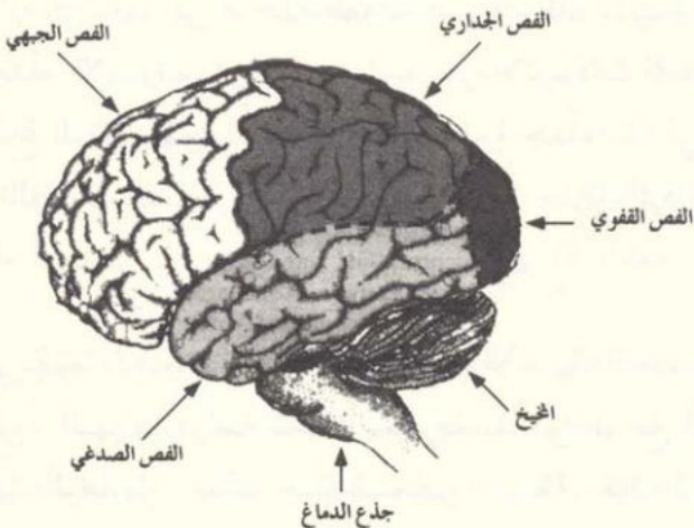
لكي يشرح جين - بول فونساتيل، المسرح المرضي في مشفى ماساتشوستس العام، تقدم المرض عبر مناطق الجهاز اللمبي لطلاب الطب في جامعة هارفارد فإنه يشبهه بمعامرات الملتمس حب امرأة. يشبه فونساتيل الأمر بأنه «في البداية يسيطر ألزهaimer على الحصين - الحصان، رمز القوة»، «من هناك يتحرك نحو الخمل و القبو». فسوق. تدخل الأفكار عندها في ذهن الملتمس. «من القبو يتوجه نحو الأجسام الحليمية للدماغ». الثديين. وبذلك تبدأ المداعبة. «من الجسيمات الحليمية تذهب نحو المهداد، والذي يعني في اللاتينية غرفة النوم، حيث النواة الأمامية والنواة الظهرية الأنسيّة عرضة للإصابة». تبقى بقية المهداد سليمة نسبياً. «ثم يتوجه نحو تلفيف الحزام. الحزام كما تعلمون، ينفك الحزام، ومن ثم إلى اللوزة. ويتم الجماع. لا يعني ذلك أن فونساتيل يأخذ الأمور ببساطة. وبعد أن نظر تشريح جثث أكثر من 8,000 دماغ بشري، أصبح يعرف حق

المعرفة شدة أذية ألزهايمير. فهو يقول بأن «جميع الأقسام الأساسية من الجهاز اللمبي تورط بشكل واضح ورهيب».

تنتقل إمراضية ألزهايمير من الجهاز اللمبي نحو القشر الدماغي. وعلى الرغم من أن هذه المنطقة الدماغية الخارجية هي أقل في ثخانتها من ثلث الإنش، فإن مدى توسيع شبكتها من العصبونات هي هدية الطبيعة للبشر. يصاب الفص الصدغي بالخاصة (مكان الذاكرة، والتعلم، والعواطف، والسمع)، حيث القسم الداخلي منه الذي يحتوي على المناطق اللمبية مصاب أصلاً، وتسيطر عليه اللويحات والكتل المتباشكة. تحصل الآفات أيضاً في الفص الجبهي في مقدمة الدماغ (مكان الحكم، والمناقشة، والتخطيط)، وبدرجة أقل الفص الجداري (مكان التمس والألم والحرارة)، والذي يتوضع فوق الفص الصدغي. وبطريقته الغامضة يترك المرض الفص الخلفي - القفوي، حيث يتم التعامل مع المعلومات البصرية - سليماً نسبياً.

على الرغم من أن مناطق معينة في القشر تكون مسؤولة عن عمليات محددة، فإن الباحثين اليوم يدركون أن استجابة القشر لمحضر عادة ما تجمع طرقاً عصبية من مناطق مختلفة. بينما الاستجابة التي تدعمها الذاكرة قد تكون حصيلة عمل أقسام متعددة من الدماغ، فإنه يبدو أن قشر نصف الكرة المخية الأيسر مسؤول عن قدرات اللغة والتخطيط؛ بينما الأيمن مسؤول عن

التأسلم الفراغي، خاصة الإبداع والإلهام. بسبب قدرات النصف الأيسر الأكثر عملية، فإن علماء العلوم العصبية ينصحونك بأن «لا تغادر المنزل بدون نصف دماغك الأيسر!» وحيث أن داء ألزهايمير يغزو طرفي الدماغ، فإن القدرات العقلية لكل منهما تفقد عادة، على عكس داء بيك، والذي يبدو غير متناهٍ ويسبب أذى أكبر للنصف الأيسر.



الشكل 4.4 القشر الدماغي البشري وفصوصه الأربع.

يحاول الدماغ بأقصى جهده أن ينفلت عن مسيرة الموت. عندما تموت العصبونات، تحاول العصبونات الأخرى المجاورة أن تعاوض بنشر تفرعات اتصال جديدة لتسعيض عن المشابك المفقودة وتحافظ على كمال الشبكة العصبية. لقد دهشت إذ

رأيت مدى تشابه التجدد الوفير هذا في دماغ ألزهايمر مع التفرع الغزير للألياف المشاهد في دماغ الطفل الصغير النامي. منذ سنين كثيرة، عندما كانت عائلتنا تمضي إجازتها في منزلنا على الشاطئ في ناراغانسيت، في جزيرة رود، كان العجوز الذي يقطن في المنزل المجاور كثيراً ما يضيع في الغابة الممتدة خلف المنازل. كان والدي يقولان لي ولأختي التوأم إن العجوز كان يضيع لأنه كان يمر في مرحلة طفولته الثانية. كان ذلك القول يربكنا جداً. الآن وأنا أرى كيف يتتشابه نمو الاتصالات الجديدة في الدماغ البالى نموها في الأدمغة اليافعة جداً، بدا لي أن وصف «الطفولة الثانية» ملائماً خصوصاً لحالة جارنا التي ربما كانت داء ألزهايمر.

في يوم من الأيام في درس علم الأحياء العصبي للأمراض، أظهرت دراسة لحالة سريرية بشكل موجع أسوأ مظاهر داء ألزهايمر - سلب حياة الشخص السابقة. كان الرجل الذي أدخل إلى الغرفة وأجلس على الكرسي في الخمسينيات من عمره. كان عمله شراء البضاعة لمحل تجاري كبير، وكان المرض قد غزا قشر دماغه إلى الحد الذي جعله ينسى المفردات التي كان يستعملها بانتظام من قبل - كلمات للثياب التي كان يلبسها؛ كلمات بسيطة مثل «الحزام» و «القميص». كان ذلك العرض مروعاً، وأرجو أن يكون إدراكه محدوداً للسبب الذي وضعه بيننا. عندما تقابل مريضاً مصاباً بداء ألزهايمر أو تفك

فيما يخرقه في الدماغ، فمن المستحيل ألا تشعر بالشفقة - وبشعور مخيف كليل بسبب تخيل ماذا يمكن أن يحصل لك لو أن عالمك تساقط بطريقة مماثلة. مع ذلك، أجد اليوم في عملي أن الشفقة ليست دائماً في مصلحة الباحث. إن المشاعر التي تحصل تمثل لأن تعارض مع الموضوعية التي يحتاج إليها الدماغ لكي يقودك بشكل فاعل إلى العلاج الذي سوف يساعد المريض. ربما يكون ذلك مجرد إحساس، ولكنه يبدو أن العزم والطاقة اللذين تحتاج إليهما في البحث يقويان عندما يكون لديك الشغف بحل المعضلة مقابل أن يكون لديك تعاطف مع الحالة المرضية. بنفس المنطق، لا يرغب المتمرس الجيد في فنون القتال أن يهاجم من دافع الغضب.

ما الذي يجعلنا نخشى ألزهaimer بهذا الشكل؟ فقدان الذاكرة، بداهة، ونسخ إنسانية الشخص ذاتها. «إن واقعنا هو في الحقيقة ذاكرتنا»، كما يخمن عالم العلوم العصبية البارز جيمس مك غوج من جامعة كاليفورنيا في أيرفайн، والذي يختص بالتعلم والذاكرة. «نحن نظن أن وجودنا مستمر استمرارية تامة، لا انقطاع فيه، ولكنه في الحقيقة نصف ثانية فقط. كل شيء حصل قبل ثانية هو ذاكرة، والثانية التالية - ما نظن أنه سيحصل - هو أيضاً ذاكرة. أنا أعتبر الذاكرة جسر بين الماضي والحاضر والمستقبل». لذلك، بسبب الذاكرة، فإننا نعيش بنوع ما من الوهم، حيث أنها تستحضر حقائق زمانية

ومكانية أوسع بكثير من النقطة في الزمان والمكان التي نمر بها في لحظة معينة. تخلص من توهם الاستمرارية بين الماضي والمستقبل، وكذلك الزمان والمكان، وستبدأ بالإحساس بعالم مريض ألزهايمر الضيق بشكل رهيب. كما كتب جون بيلي في مرثاة آيريس عن زوجته الروائية آيريس مردوك، قبل أن تموت بداء ألزهايمر، «إنها تحس بفراغ يخيفها بغياب أبعاده».

ظهرت تعبيرات كثيرة تصف الأشكال المختلفة من الذاكرة التي يبدو أن الإنسان يعتمد عليها، مما حدا ببعض الباحثين أن يشير دون أي خجل إلى أن ذلك يعكس ضالة فهمنا للذاكرة. يقول مارك باكستر، وهو عالم علم أعصاب سلوكي في جامعة هارفارد بأن «هناك قول شائع يقول بأن العالم يفضل أن يستعمل فرشاة أسنان العالم الآخر على أن يستعمل اصطلاحاته، وأظن أن ذلك يميز هذا الحقل». إن ما تحاول جميع هذه المصطلحات أن تلتقطه خاصة هو الفرق بين التذكر الوعي وبين الذكريات التي لا تذكر أصولها المتعلمة. الذاكرة التي تسحبها عامدًا من القبعة، مقابل الذاكرة التي تصعد للسطح بدون بذل أي جهد. محاولة تذكر اسم شخص ما مقابل التنفيذ العفوي لحك الظهر.

في داء ألزهايمر تتدحرج بشكل ملحوظ الذاكرة التي تصل إليها بالوعي. إن عدم القدرة على خزن المعطيات الجديدة، والذي يؤدي إلى التعثر في الذاكرة قصيرة الأمد، عرض باكر عادة. ولكن مع تقدم المرض ضمن القشر الدماغي، تتهاوى

المتعلقة بالذاكرة بشكل مطرد، حتى أكثرها لا وعيًا والمتواصلة.

بعد أن أبحرت هذا القدر في البحث عن ألزهایمر، أحسست عند هذه اللحظة مثلاً بأنني قزم أمام الأفعوان الضخم متعدد الرؤوس. لقد أظهر المرض وجوهاً كثيرة جداً. خلايا دماغية متموّلة. مشابك منطفئة. طرق نقل مهشمة. مناطق دماغية متداعية. قدرات عقلية وفيزيائية موافقة ضعيفة. بشكل أو آخر كانت جميع هذه الأشياء جزءاً من سلسلة من المصائب التي تنغرس جذورها في الشذوذات الوراثية و/أو الضغوط البيئية. بدا من غير الطبيعي أن تتحصر وراثتها كلها في طفرة وحيدة في جين، كما ظهر في داء هتنتغتون.

كان العلماء قد استخلصوا إلى أن الشكل النادر باكر البدء من داء ألزهایمر موروث عادة. كانت الدراسات من أواخر الخمسينيات في العائلات الاسكندنافية قد أعطت وزناً لهذا المفهوم، مع اكتشاف سريع لعدد كبير من العائلات التي يحصل فيها الداء مبكراً - كالعائلات الأربع التي يجري عليها التحليل في مشفى ماساتشوستس العام - في جميع أنحاء العالم. كانت جميع المشاكل الوراثية في هذه العائلات تحمل علامات نموذج من جيل - إلى جيل الذي يدل على طفرة سائدة. عندما تحمل الجينية المعيبة مثل هذه الطفرة فإن أحد الوالدين يمررها متغلباً على الجينية المقابلة الطبيعية من الوالد الآخر ناقلاً المرض، وسطياً، إلى نصف الأولاد.

أما النمط المتأخر الشائع جداً من داء الزهايمير، فقد كان الخبر وزملائي في الصف بأنه فرادي - وليس وراثياً بل مكتسباً عبر الوقت، ربما بسبب أذية بيضة ما أو أخرى كانت سامة للدماغ المتقدم في العمر. ولكن كما اكتشفت مع مرور الوقت، فإن الدراسات المفصلة كانت تخبر قصة مختلفة جداً عن داء الزهايمير متأخر البدء. ذلك أنه كانت توجد دلائل على هذا النمط أيضاً يمكن أن يكون وراثياً؛ أنه في بعض العائلات فإن الشخص الذي لديه والد أو والدة عجوزين مصابين بالمرض لديه خطر أكبر بكثير في الإصابة بالمرض في سنواته المتأخرة. مهما كانت آلية النقل العاملة، فإنها كانت تفتقد إلى الانتظام الصارخ للطفرة السائدة. لم يصب المرض بالضرورة ذلك العدد من الأبناء، ولا حتى كل الأجيال، وبدا أن العوامل الوراثية أكثر تعقيداً أو أكثر خفاء في النمط المتأخر بالمقارنة مع النمط الباكر.

ولكن الكثير من الأشخاص في المجتمع العلمي كانوا يقدمون فكرة أن داء الزهايمير المتأخر يمكن أن يكون وراثياً. وبقوا جازمين بالاعتقاد الذي ساد منذ أن نبش المرض من مخبئه عند الكبار في السن - أن عوامل البيئة و/ أو التقدم في السن هي التي تكمن وراءه. شكت أقلية من الآخرين في متتصف الثمانينيات أن داء الزهايمير قد نشا بسبب عامل إنتاني - فيروس، جرثوم، أو البريون الغريب الذي نقل داء كروتسفيلد -

جاکوب وأمراض الدماغ الاسفنجية الأخرى. كان خط انتانی محتمل على وشك أن يسبر. كانت الفيروسات المسيبة لشلل الأطفال وفيروس تناذر عوز المناعة المكتسب تقدم نماذج لما يمكن أن يؤذى البشر.

بحلو شهر أيار/مايو من سنة 1986، وبينما كانت الصفوف تحضر للفصل الدراسي، كنت وريثيل نيف قد حصلنا على مسبرين من وحدات النكليوتيد صممها بول وتكنز بدا أنهم يؤديان العمل. فقد كانوا يرتبطان بشدة مع قطع متنوعة من مكتبة نيف العصرية من جينات الدماغ والكبد المعبرة عن نفسها. في نفس الوقت، وباستعمال الوحيدات بطريقة جديدة أطلقنا عليها اسم «نافذة المجين»، كنا نحصل على أدلة بأن قطعة غلينر الدماغية - الببتيد بيتا - كانت تنشأ على الأغلب من جينة على الصبغي 21، تماماً مثلما تنبأ غلينر. ولكن الدليل كان ظرفيّاً جداً بحيث لم نكن نجرؤ على أن نفرح به كثيراً. في الوقت ذاته، كانت الأصوات حولي تذكرني دائماً بالمخاطر الخفية التي تعترضني باللحاق بجينة النشواني: «كما تعلم، قد يظهر في نهاية المطاف أن الأمر كلّه عبارة عن جري بلا طائل وراء الأوز».

أثمرت إنجازات وراثية مهمة في مختبر مشفى الأطفال لعالم الجينات لويس كنكيل في ربيع سنة 1986، وعلى الرغم من أن

الطرق المستعملة كانت مختلفة عن طريقتنا أنا ونيف، إلا أنها قدمت لنا الإلهام. استطاع كنكيل والعاملون معه أن يعزلوا قطعة من جينة على الصبغي X فيها خبن مسؤول عن شكل موروث من مرض حثل دوشين العضلي الذي يسبب هزال العضلات المميت. ظهر تقرير إنجازهم الذي لا يقدر بثمن في عدد تشرين الأول/أكتوبر من مجلة الطبيعة. كانت نيف قد قدمت مكتبات من الد.ن. أ. العضلات لتلك الدراسة، وكان توني موناكو قد عمل كساعد لـ كنكيل الأيمن طوال الدراسة، جاماً ومحللاً الد.ن. أ. العائلة ومتصدراً للجينة. أسعدها جداً أن نرى موناكو وقد ساعد في تحقيق نصر عظيم للوراثة البشرية، دعمه كثيراً في الحقل المهني. أصبح الآن مدير مركز اتحاد شركات ويلكم للوراثيات البشرية في جامعة أكسفورد، وهو يمسح مع أعضاء مخبره المعين البشري بحثاً عن الجينات المرتبطة بالانطواء على الذات، وعسر القراءة، والاضطرابات الأخرى المتعلقة بهما.

لم يعتمد اكتشاف دوشين بالكامل على الارتباط الجيني. ولم يكن بحثنا أنا ونيف، كما نرى، بطريقة صيد البروتين - للجينة يتبع أسلوب الارتباط. بعد فتح هنتنغيتون سنة 1983، حصل الاكتشاف الكبير التالي الذي استعمل واسمات الانحراف وتحليل الارتباط في تتبع جينة بعد ذلك بستين - سنة 1985 - عندما ربط فريق بريطاني داء الكلية المتعددة الكيسات بالصبغي 16. يشير جيم غوسيلا إلى أن «فتح هنتنغيتون كان باكراً جداً

وغير متوقع أبداً، لذلك فإن التأخير لمدة سنتين كان قياساً للمندة التي احتاج إليها الناس لجمع الد.ن.أ. عائلات المرض بحيث يصبح من الممكن تطبيق الطريقة الجديدة في إيجاد الجينة».

مع أننا كنا أنا ونيف نمتلك الموارد الضرورية لاكتشاف جينة ألزهايمر، فإننا كنا مع ذلك نمضي وقتاً عصبياً. عندما كنا نلقى وحيد النكليوتيد في مجمع جينات نيف الدماغية، كنا نحصل باستمرار على أشياء لاطائل منها - جينات عشوائية لا ترمز لببتيد غلينر النشواني. كان وقع حوافر الخيل المنذرة يتعالى - شائعات بأن فرقاً آخرى على وشك أن تعزل الجينة. كنا ندرك باستمرار أنه قد نجد أنفسنا خاسرين في أي لحظة. «قد تكون قد قطعت 99 في المئة من الطريق ويأتي أحدهم ويزبحك جانبًا» كما تقول نيف. «لذلك السبب فإن تصيد الجينات أمر مخيف جداً».

بذهاب الربيع وقدوم الصيف، بدأت ألاحظ أن في كل مرة يربح فيها فريق الجوarب الحمر، كانت تجارينا تسير بشكل حسن؛ وعندما لم يربحوا كانت تجارينا تتغير. لذلك، وكما هو متوقع، صرنا نتبع تعليقات الصحافة عقب كل مباراة كطريقة للحكم على تقدمنا على طاولة المختبر، وكان أجمل ما في الأمر هو أن فريق الجوarب أصبح أقوى فأقوى. «فريق الجوarب الحمر يربح الخامس مرة على التوالي». وبسرعة كنا نقترب من الد.ن.أ. مبشر، الد.ن.أ. قد يتتوافق مع جينة النشواني. «كليمنز ينتصر

لفريقه الجوارب الحمر من جديد». كانت نتائج المسح قد بدأت تؤكد أننا على الطريق الصحيح. ثم جاءت أخبار جيدة وأخرى سيئة. «الجوارب الحمر يتغلبون على النمور»؛ «الهنود يقهرنون الجوارب الحمر». أظهرت الاختبارات أن بعض جيناتنا المعزولة قد تكون من الصبغي 21، مع ذلك فإن النتائج تدل على تورط صبغيات أخرى أيضاً. ولكن فريق الجوارب الحمر أفلح بعد ذلك فعلاً «الجوارب الحمر يفوزون تاسع مرة على التوالي». وبينما شق فريق البلدة الأحمر الحامي طريقه إلى دوري كأس العالم، حصلنا في المختبر على ما اعتتقدت أنه قد يكون قطعة من جين الشوانى. ولكن الامتدادات من الد.ن.أ. المرمز الذي عزلناه بدا متدخلاً مع امتدادات من جينة خارجية أخرى. ويسبب هذا الاختلاط، فإن بول وتكتز الذي كان يحدد تسلسل نماذجنا المصطادة من الد.ن.أ. لم يؤكد أنها تتوافق مع بيتا بيتيد غلينز.

في تشرين الأول/أكتوبر عندما كان فريق الجوارب الحمر يواجه فريق الميتس في بطولة العالم، بدأت وأنا المؤمن بالخرافات، أشكك في تقدمنا الحديث. يوم السبت 25 تشرين أول/أكتوبر، وأثناء اللعبة الفاصلة السادسة الشهيرة، تحطممت أحلام فريق الجوارب الحمر بالفوز لأول مرة ببطولة العالم. في الجولة العاشرة، جرت كرة أرضية بطيئة، والتي كان يجب أن تكون فرصة سهلة لفريق الجوارب الحمر، بين قدمي لاعب المضرب الأول بيل بكتر، مما سمح لفريق نيويورك بأن يحقق

الجري المؤدي للفوز، حارماً فريق الجوارب الحمر من النصر.
«نطت الكرة ونطت، ثم لم تعد تنط، بل أفللت»، كما حاول
أن يشرح بكنر للصحفيين - وقد وبخه نقاده بأنه كان يلعب
وركبته تؤلمانه جداً، بحيث أنه لو كان غيره يعاني مما يعاني
منه لاضطر للمشي على عكازتين. لم أستطع إلا أن أحس
بالقلق بسبب الشوئ الذي وضعته خسارة الجوارب الحمر على
صيد الجينة.

بعد أسبوعين، ذهبتو ونيف إلى الاجتماع السنوي السادس عشر لجمعية العلوم العصبية، وهو المكافأة العلمي لاجتماع قبائل رجال الكهوف. كما هي حال قبائل العصور الحجرية، التي كانت تsofar لأسابيع كثيرة لكي تجتمع في مكان كبير حيث يتداول رجال القبائل الأدوات وجلود الحيوان، والمعلومات عن الأماكن التي شوهدت فيها الماموث الكثيف الصوف، والإشاعات حول رجال القبائل الآخرين، كذلك كان الآلاف من العلماء من جميع أرجاء البلاد ومن خارجها يتواجدون إلى اجتماع العلوم العصبية في المدينة التي يعقد فيها تلك السنة. (وهم يتجمعون الآن أكثر من أي وقت مضى. حضر اجتماع سنة 1999 أكثر من 24,000 مشارك - في حين كان العدد سنة 1986 10,471). شهر وراء شهر، يشحد العلماء معطياتهم استعداداً لمسابقة تقاذف المعلومات الجديدة بينهم. كان رؤساء المختبرات يحضرون بفخر الشبان في مخابرهم، أمهر رجال القبائل،

وعندما تبدأ المنافسة، واتباعاً للطقوس التقليدية، كان الزعماء كثيراً ما يتبحرون جانباً باحتشام، معطين المجال لأعضاء فريقهم الذين أتموا الدكتوراه أو اليافعين لأن يقدموا المعطيات القوية ويظهروا رجولتهم، أو في حالات نادرة أنوثتهم. لأنه في ذلك الوقت، كانت النساء أقل ويفظعن على فترات متباينة في تلك اللقاءات، مما يعكس قلة وصولهن لرئاسة الأقسام أو قبولهن في حلقات المختبرات التاربة. (تدل إحصائية غير رسمية أنه في سنة 1982 كانت نسبة حضور النساء 20 في المئة، وفي سنة 1995 30 في المئة).

كانت أفضل الآلئ تخبيأ لاجتماع العلوم العصبية. هنالك كانت المختبرات تظهر أبهأ الأدلة وأكثر المفاجآت سرية. كلما كانت المعطيات المصطادة أكثر زلزلة وغير قابلة للجدل، كلما ازداد الاحترام وحقوق الافتخار التي يكتسبها المختبر، خاصة إذا كان قد قدم خلاصة عن الموجودات قبل عدة أشهر، مثبتاً أنه قد طعن صيده قبل أي شخص آخر. وكما كانت الشهرة تصنع في اجتماع العلوم العصبية، فقد كان من الممكن أن تتتحقق هنالك أيضاً. إذا لم يصدق أحد المواد المقدمة، فإن ذلك قد يقوض مكانة المختبر وأهلية الصيادين فيه، مما يقلل من احتمالات المنح المالية والنشر في المجلات العلمية في المستقبل. كان الاجتماع السنوي أيضاً هو المكان الذي قد يجتمع فيه أحياناً رجال القبائل اليافعين، أعضاء المختبرات

الحاذزين على الدكتوراه، مع مستقبلهم ويخطبوه لمختبرات أخرى، مما يقلل من فرص التزاوج الانطوائي في نفس المختبر ويضمن أن الحقل العلمي يستمر صحيحاً ومتيناً.

بما أن علم الوراثيات الجزيئي كان جديداً، فقد كان يدعى عدد قليل فقط في ذلك الوقت لعرض دراساتهم. وكان معظم الذين يدعون يعطون تقارير وصفية عن الجينات التي تفعلت لإنتاج البروتينات في مناطق مختلفة من الدماغ لصنع البروتينات. كنت قد أحضرت بعض الصور الشعاعية الذاتية التي تظهر المرشحين لأن يكونوا جينات النشواني، أملاً أن أجده بعض الفراغ لكي أكمل تقييمي البصري. كان من بينها النسيلة التي كنت مستعداً لأن أراهن أنها الجينة، مع أنها كانت تحتاج إلى تحديد تسلسل الأسس المؤكدة من قبل بول وتكنز. في كل مكان كنت أذهب إليه كنت أحمل حقيبتي تحت إبطي كما لو كنت أحزم المعطيات مما كنت أخاف منه أكثر مما أخاف: أن يقدم شخص آخر الدليل على أنه قد أمسك الجينة. ولكن لم يكن هناك برنامج للتalking عن الموضوع. ربما سنستطيع أن نربح المنافسة.

بعد أن مضى نصف المؤتمر، أعلن رئيس منتدى أبحاث ألزهايمر أن شخصاً اسمه ديمتري غولدجابر من المؤسسة الوطنية للصحة سوف يقدم محاضرة غير مبرمجة عن تطور حديث مهم. اجتذبت الجلسة عدداً كبيراً من الحضور حتى أتنى

وقد وصلت متأخراً شعرة واحدة وجدت بالكاد مكاناً أقف فيه. قدم غولدجابر - كان يعمل في مختبرات عالم الفيروسات المحترم العائز على جائزة نوبل كارليتون غاجدوسيك - ووقف على المنصة رجل ضخم شعره مشوب باللون الرمادي. كانت كلماته تطن بلكتنة قوية، واتجه مباشرة نحو صلب الموضوع: لقد عزل فريقه قطعة من جينية بروتين ألزهايمير النشواني، كانت على الصبغي 21، وهاكم الدليل من تسلسل أسس الد.ن.أ. صعقت الأخبار كل من كان في الغرفة. خلال كلمته القصيرة، لم يتحرك أحد ولم يسعوا أحد ولم يعطس أحد. أعطى غلودجابر مزيداً من الوصف، ثم نزل عن المنصة، في الوقت الذي ضجت فيه القاعة بالأصوات. لم يكن أحد يصدق ما جرى، خاصة أنا. أثارتني كلمات غولدجابر كما أثارت كل شخص آخر، ولكن في نفس الوقت لم أكن أصدق كيف استطاع هذا اللاعب غير المعروف أن يسرق الاستعراض وأن يحصل على حقوق الفخار الأولى بأقل من خمس دقائق!

كما يذكر كيفن كينسيلا فإن «المشهد كان رائعًا. كانت أول حادثة بذر في الحقل توحد فيها علم التشريح المرضي مع علم الوراثة». كان كينسيلا، وهو رأسمالي مغامر منع العقل، والقوم الطويل الوسيم، والشخصية المفتوحة الكريمة، ناهيك عن الرغبة في أن يبدأ شركة تقنية حيوية، قد أسس لتوه شركة أثينا للعلوم العصبية في منطقة خليج كاليفورنيا مخصصة فقط

لمتابعة الأدوية والطرق التشخيصية لداء ألزهaimer. حيث كان مثلنا جميعاً مندهشاً من كشف غولدجابر، فقد قرر في رحلة العودة إلى سان دييغو أن يتصل بالمحرر الطبي لصحيفة منبر اتحاد سان دييغو ويشاركه النبأ. «كانت تلك الأيام الأولى للتلפון الجوي، وكان باهظ التكاليف وصعب الاستعمال، وصلوني به، ولكن الشخص على الطرف الآخر من الخط لم يظهر أي حماس. لم يكن لديه أدنى فكرة عن أهمية هذا الاكتشاف. يدل ذلك على عقلية هذا الشخص، ولكنه يدل ذلك أيضاً على قلة تقدير ما يمكن أن تعنيه الوراثيات لمستقبل الطب في ذلك الزمن».

بحماس شديد، وقد كنت ما أزال يافعاً في الثامنة والعشرين، اقتربت من غولدجابر بعد الإعلان عن النبأ. كان الناس متتصقين به كالذباب، كلهم يريد أن يعرف المزيد عن نسيته. وبصراحة تامة أخبرته عن أخبار عمل فريقي. أخبرته بأنه كان لدينا معطيات، مع أنها ظرفية، تدل على أنها أيضاً قد اصطدنا جينة النشواني. وباستعمال العائلات التي جمعها مشفى ماساتشوستس العام وخارطة الصبغي 21، فإننا سنختبر قريباً ما إذا كانت جينتنا المرشحة هي المجرم الأساسي في داء ألزهaimer العائلي، وهو الشكل الموروث. دعاني غولدجابر إلى مختبره في المؤسسة القومية للصحة لمناقشة العمل أكثر واتجهنا نحو قطار الأنفاق.

كان غولدجابر قد ولد في لاتفيا، ودرس علم الأحياء الجزيئي والفيزياء في مؤسسة لينينغراد التكنولوجية قبل أن يرحل إلى الولايات المتحدة الأمريكية سنة 1980 وينضم إلى مختبر كارليتون غاجدوسيك في المؤسسة القومية للصحة. أما غاجدوسيك، وهو خريج جامعة هارفارد، فقد كان انفعالياً وثرثراً جداً، فقد حصل على مكانة شبه خرافية بسبب اكتشافه أن داء كورو، وهو مرض يلتهم النسج الدماغية، ينتقل بعامل معده وينشأ، كما لوحظ في قبيلة في منطقة غينيا الجديدة، عن عادة تناول دماغ الميت. بسبب غزوه مجاهيل كورو واضطرابات الدماغ الأخرى، منع جائزة نوبل سنة 1976. صنف ستانلي بروسينير داء كورو فيما بعد ضمن الأمراض الإسفنجية التي تعزى إلى البريونات - بروتينات خاصة معدية.

عرفني غولدجابر، في مختبر غاجدوسيك، على عالم وراثيات بشرية في فريقه - ويسلبي مك براید - وقارنا معاً الصور الشعاعية الذاتية من مختبراتنا. كانت قطع الد.ن.ا التي ظهرت في أفلام كل من المختبرين تظهر نفس الجينة تماماً! من يدرى، ربما كنا نحملق في سبب داء ألزهايمير الوراثي. على الرغم من عدم إمكانية العثور على طفرة في جينية النشواني، لكن كان من الممكن تخيل أن هناك طفرة تصنع بروتيناً غريباً يتراكم بشكل شيطاني في الدماغ. لو أراد فريق غاجدوسيك - غولدجابر أن يستقصي ما إذا كانت الجينة تحوي على طفرة فإنه لم يكن

يمتلك الوسائل المباشرة الممكنة، حيث كان يعوزه الد.د.ن.أ. اللازم المجمع من العائلات المصابة. في حين كنت ونيف نمتلك مدخلاً لعائلات مشفى ماساتشوستس العام بسبب التعاون مع مختبر غوسيل.

بينما كان غولديجابر يكلف نفسه عناء إخراج الأنوب الحاوي على التسلسل الذي حصل عليه الفريق لجينة النشواني من البراد، اقترح علي اقتراحاً. لماذا لا أخذ هذه النسيلة معى إلى بوسطن، وباستعمال الخطوط الخلوية للعائلات المصابة بالألزهايمر الموجودة في مشفى ماساتشوستس العام يمكننا معاً أن نقوم بالاختبارات اللاحقة لمعرفة ما إذا كان نمط معين من الجينة يتواجد عند أولئك المصابين بالمرض. إذا وجد مثل ذلك النمط، فلا بد أنه يحمل طفرة. كان ممكناً للتعاون أن يكون جميلاً، ولكن لم يكن له أي معنى بالنسبة لي لأن مجموعتنا في بوسطن تملك نسليتنا الخاصة مسبقاً. عندما خرجنا بعد ذلك إلى حيث كانت سيارة الأجرة تنتظر لتأخذني إلى المطار، كان غولديجابر لا يزال يحمل الأنوب في يده. قال لي وهو يعطيوني الأنوب: لا ألزمك بأي التزام. لكنني أحسست في ضميري بأنني ملتزم، وطوال الطريق كنت على وشك أن ألقى الأنوب في حاوية القمامات. أحسست أنني بقبوله ارتكبت خطأً سياسياً فادحاً.

في محادثات هاتفية متكررة مع غولديجابر في الأسابيع التي

تللت، بقيت أشرح له بأنه طالما لدينا أصلاً الجينة، فإن فريقنا لا يعتقد أن التعاون ممكن. كان بول وتكنر قد أكمل تحديد تسلسل أفضل مرشحينا - والذي كان طوله 100، 1 أساس - وأكد كيميائياً أنه قطعة من الجينة التي ترمز للنشوانى. مضى عدد من الأشهر. بعد ذلك، وحوالي الوقت الذي كانت تنشر فيه مقالتنا ومقالة المؤسسة القومية للصحة عن الموجودات الجينية، بدأت أسمع من الزملاء الآخرين أشياء مزعجة. كان فريق المؤسسة القومية للصحة ينشر الأخبار بأنه أعطى فريقنا في بوسطن مسبره من جينة النشوانى - العاقب الوخيم لذلك في الحقل العلمي هو أنها لم نجد الجينة بأنفسنا. وأقل ما يقال هو أنني صعقت صعقاً. بالنظر إلى الوراء، أدركت أنني كنت ساذجاً بالتفكير بأنه بمقارنة نتائجنا مع نتائج غولدجابر، فإبني لن أقع في ورطة ما.

كان الأمل بأن الفائز الكبير في اكتشاف جينة النشوانى سيكون المرضى الذين يعانون منه. حتى الآن، على الأقل، انتزعت الجينة المرتبطة بالنشوانى من نوع ألزهايمر، وذلك بشكل مقنع. علم بعد ذلك بقليل أن فريقين آخرين حصلاً أيضاً على جينة - تعاون بين مختبرات كولن ماسترز في أستراليا وكونراد بيروث وبينو مولر - هيل في ألمانيا إضافة إلى فريق هنري فيسينيفسكي، ونيكولاوس رو باكيز، وآخرين في مؤسسة الأبحاث الأساسية في جزيرة ستاتن. كانت التقارير الأربع ستنشر في وقت مبكر من سنة 1987، مع استحقاق التعاون

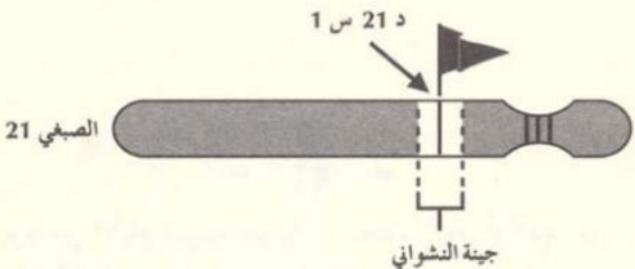
الألماني الأسترالي لتقدير خاص. كان الكاتب الأساسي وطالب التخرج جي كانغ قد حدد تسلسل كامل الجينة - حوالي 3,200 زوج من الأسس - بينما البقية منها قد حدلت فقط جزءاً منه.

كان زمن ولادة حقل جديد من وراثية ألزهايمير قد جاء. حصلنا على جينـة يشكـك مظهـرها في أـنـها المـجـرم - الجـينـة المرشـحة. كان يواجهـنا بشـكـل صـارـخ دـلـيل عـلـى مـسـلـك مـرـضـيـ، مـنـ الجـينـة إـلـى البرـوتـين إـلـى قـطـعـة مـنـ البرـوتـين إـلـى التـراـكـم الغـزـيرـ الـبـائـسـ للـلوـبـحـاتـ النـشـوـانـيـ فـي الدـمـاغـ. ولـكـنـ ضـعـ في ذـهـنـكـ أـنـهـ لمـ يـسـتـطـعـ أـحـدـ بـعـدـ أـنـ يـحدـدـ عـيـباـ فيـ جـينـةـ النـشـوـانـيـ، عـيـباـ يـمـكـنـهـ أـنـ يـفـسـرـ تـراـكـمـ النـشـوـانـيـ غـيـرـ القـابـلـ لـلـانـحلـالـ وـورـاثـيـةـ دـاءـ الـزـهـاـيمـيرـ. لمـ نـكـنـ نـعـلـمـ حـتـىـ ماـ إـذـاـ كـانـ تـراـكـمـ النـشـوـانـيـ يـفـسـرـ مـوـتـ الـعـصـبـونـاتـ. كانـ لـدـيـنـاـ سـلاـحـ جـريـمةـ، ولـكـنـ لـاـ دـلـيلـ عـلـىـ أـنـهـ قـدـ أـطـلـقـ.

انتشرت التوقعات في المختبرات في شرق البلاد وغربها بأن طفرة ما، أو عدة طفرات، في الجينـةـ المـكـتـشـفـةـ حـدـيثـاـ قدـ تكونـ السـبـبـ فيـ دـاءـ الـزـهـاـيمـيرـ. قـمـنـاـ أـنـاـ وـنـيـفـ، كـمـاـ فـعـلـتـ المـجـمـوعـاتـ الـأـخـرـىـ، بـالـمـهـمـةـ الرـوـتـينـيـةـ الـبـغـيـضـةـ بـالـتـأـكـدـ مـنـ أـنـ الجـينـةـ كـانـتـ فـعـالـةـ فـيـ الدـمـاغـ. أـظـهـرـتـ اـخـتـبـارـاتـ نـيـفـ الدـقـيقـةـ عـلـىـ الـدـرـ.ـنـ.ـ أـنـهـ كـانـ فـعـالـاـ كـذـلـكـ. اـكـتـشـفـنـاـ فـيـ طـرـيقـنـاـ - وـكـنـاـ أـوـلـ فـرـيقـ يـكـتـشـفـ ذـلـكـ - أـنـ الجـينـةـ كـانـتـ تـعـبـرـ عـنـ نـفـسـهـاـ أـيـضاـ فـيـ الـكـبـدـ، وـالـقـلـبـ، وـالـعـضـلـاتـ، وـالـكـلـيـةـ، وـالـكـثـيرـ مـنـ أـنـوـاعـ الـخـلـاـيـاـ الـأـخـرـىـ، مـاـ

يدل على أنه في حالتها الطبيعية لابد أنها تقوم بدور مهم في كامل الجسم. ولكن إذا صح ذلك، لماذا تراكم بيبيدها وتكتل فقط في الدماغ؟ قبل أن ننشر تقريرنا عن جينتنا، كنا أيضاً نحاول أن نكتشف بدقة أين تتوضع الجينة على الصبغي 21 بتمرير الجينة مقابل الواسمات على خارطة الصبغي 21.

حوالي يوم الشكر، جاءت أخبار بهيجة من بيتر هيسلوب في مشفى ماساتشوستس العام. بعد مسح كامل الصبغي 21، التقط هو ومحلل الجينات جوناثان هاينز دليلاً على عيب جيني في عائلات مشفى ماساتشوستس العام، خاصة في العائلة الإيطالية. لم يكن الارتباط قوياً جداً، ولكنها كانت أول مرة على الإطلاق يشير فيها تحليل الد.ن.أ عائلة مصابة بالزهايمير على وجود عيب جيني متافق مع داء ألزهايمير. كان ذلك في حد ذاته أمراً هائلاً. يمكن الخلل المجهول في منطقة الواسم 21^د_{س1}، أول واسم عزلناه أنا وبول وتكنز ووضعناه على خارطتنا للصبغي 21. بإزالة جميع العوائق واستعمال مسابر 21^د_{س1} وخارطة الصبغي 21، بدأت بالبحث لمعرفة ما إذا كانت جينة النشواني تتوضع في أي مكان قريباً من 21^د_{س1}. إذا كان الأمر كذلك، فإن العيب الذي التقطه هيسلوب قد يكون متوضعاً على جينة النشواني. إذاً، قد يمكن الجواب على ألزهايمير فعلًا في جينة النشواني. مع مزيد من السبر، قد يكون واحد من أعظم الشرور التي تعرض لها البشر على وشك أن يحاصر.



الشكل 4.4 المكان التقريري لجينة الشواني بالنسبة لواسم د21س1.
رسم: روبرت د. موار.

قبل أعياد الميلاد، حصلنا على مؤشر على معطيات إيجابية بأنه - نعم - فإن جينة الشواني تتوضع قريباً من د21س1. وحيث أني كنت على وشك الوصول إلى اكتشاف رائع، فقد ضاعفت جهودي. بقيت في ليلة عيد الميلاد وليلة رأس السنة في المختبر حتى بعد منتصف الليل، أطبق لطخ سثيرن للحصول على قراءة أفضل لموضع الجينة على الصبغي. لم يسعد غيابي من المنزل زوجتي، وبدأ الصدع يتسلل إلى زواجنا. كان الحق حقاً، أن المختبر يستحوذ على معظم اهتمامي.

وأخيراً اكتملت الخارطة: جلست الجينة متنازرة في نفس المنطقة التي حصل فيها هيسلوب على مؤشر الخلل. ويمكن أن نتخيل، بأنه على طول الرواق الطويل من الأسس كان يقبع الخلل المميت. لكنني لم أقدر على نزع الصورة المزعجة من ذهني - منظر كرة البيسبول وهي تنتقل بين رجلي بين بكتر إلى يمين الحقل. ماذا كان ذلك يعني بالنسبة إلى أبحاثنا؟ ماذا كانت تنذر بالنسبة لجينة الشواني والرابطة الظاهرة على الصبغي؟

في يوم من الأيام نسيت جوليما أن تحضر أحد أولادها من روضة الأطفال. جلست جولي، التي تبلغ الخامسة من عمرها، وهي ترتدي معطفها وقبعتها، تنتظر وتنتظر أمها على باب المدرسة، لكن أمها لم تأت. كانت هفوات جوليما تصبح أكثر فأكثر صرامة. على الرغم من أنها كانت قد غرست في أولادها أن كل قرش يساوي ذهباً، بدأت تفقد شيكات راتب زوجها قبل أن تضعها في المصرف. بعد أن خرجت إلى البقالية بعد ظهر يوم من الأيام، أخفقت في العودة إلى المنزل لتطهور العشاء، وعندما عادت، لم تذكر أين كانت. في الصباح، كانت تعاني من مصاعب في تركيب آلة صنع القهوة، وهو أمر قامت به آلاف المرات من قبل. عندما كانت تذهب لترتب الطاولة، كانت تفتح درجاً عقب درج قبل أن تجد آنية المائدة الفضية. الأكثر إثارة للقلق أنها بدأت تهمل الصغار - من تبديل حفائضهم إلى إطعامهم. من قبل، كانت تأتي إلى غرفهم قبل النوم دائماً أبداً لتسمع إلى دعائهم. الآن لا تأتي كثيراً. لم تعد العائلة تمازحها حول نسيانها. ما الذي كان يحصل لأمهم؟ أين ذهبت ابتسامتها، ونشاطها، وتفاؤلها وما كان عماد الأسرة من قبل؟ لماذا كانت تتجهم فجأة وتجيش بالبكاء؟ هل تعibt منهم جميعاً؟ هل السبب شيء ما قاموا به؟ لم تقدم لهم أي تفسير.

- ٥ -

الجينة الغريبة

كان الحراس ينظر إليها طوال الوقت، في البداية عبر المنظار،
ثم عبر المجهر، ثم عبر منظار الأوبرا. أخيراً قال، أنت تمشين
في الطريق الخاطئ!.

- لويس كارول، عبر الزجاج المشاهد

كان من السهل أن تتوقع أن الأخبار التي برمج لها لأن تنشر في أواخر شهر شباط / فبراير سوف تسبب انفجاراً صغيراً في الحقل العلمي، ووسائل الإعلام، والرأي العام. كانت مجلة العلوم قد قبّلت مقالتي أنا ونيف التي نصف فيها عزلنا لجينة النشواني، وكان من المفترض أن تنشر مع إنجاز فريق غولدمجابر في المؤسسة القومية للصحة في عدد شباط / فبراير 20 من المجلة. كانت اختباراتنا قد مضت فقط إلى حد اصطياد الجينة ووضعها على حارطة الصبغي 21، بدون النظر في الطفرة عليها. ولكن كان قد تعين في العدد نفسه من مجلة العلوم نشر تقرير بيتر

هيلوب - والذي فيه جيم غوسيلا هو الكاتب الأعلى - عن خلل غير محدد في الزهايمر يتوضع في منطقة جينة النشواني ، والذي كان سيثير الشكوك بأن الخلل قد حصل في تلك الجينة . سيكون التفسير أنيقاً - بأن جينة بروتين نشواني طافرة أدت إلى المرض بسبب رمي الكثير من البروتين في الدماغ .

بسبب الخارطة ، والمسابر ، واللطاخات التي صنعتها سابقاً ، كنت الكاتب الثاني في مقالة هيلوب - غوسيلا . كان العيب على الصبغي 21 الذي تشير إليه ، والمعقول أنه مختبر في جينة النشواني ، منطقياً علمياً ، ولكن كان هناك أمر غريب ما . لم يظهر سيري سنة 1984 لـ د.ن.1. الكنديين أي مؤشر على العيب في أي مكان من الصبغي 21 . لكن ربما تكون اختباراتي قد أغفلت شيئاً ما . كان هناك طريقة واحدة للحصول على قراءة أكيدة للجينة - استعمال انحراف في الجينة كواسم والقيام باختبارات الارتباط الجيني على عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع . مهما كلف الأمر ، كنت أريد أن أعطي الجواب بأسرع ما يمكن . كان من المحبط عدم معرفة ما إذا كانت الجينة هي المحرض للمرض كما تبدو عليه .

لذلك في أوائل كانون الثاني/يناير ذهبت إلى مختبر غوسيلا بهدف الغوص في «كومة اللطخ القديمة» كما كنا نسميها . كانت هذه مخزونة على رف فوق إحدى طاولات الاختبار ، وقد جمعت في علبة كرتون كبيرة بيضاء مليئة

بمرشحات لطخ سثيرن النايلونية التي ثبت فيها د.ن.أ العائلات الأربع. (كانت العلبة منفوخة بشكل كبير إلى حد أنها أعدنا تسميتها «الكومة المنفوخة القديمة»). إن إعادة سير الد.ن.أ المثبت على المرشحات سوف يكشف براءة أو ذنب جينية الشواني. كان غوسيلا يطلق على أحياناً اسم «العميل العر»، بسبب الطريقة التي كنت أجري فيها بين المختبر في مشفى الأطفال، وهو المكان المخصص لعملي الدراسي التخرجي، ومخابر غوسيلا في مشفى ماساتشوستس العام، حيث كنت أعود دائماً للحصول على الكواشف والنصيحة، مقيماً علاقة إيجابية بين المختبرين. كان ذلك اللقب صحيحاً، حيث جمعت مرشحات كافية من كومة اللطاخات القديمة وكذلك من بيتر هيسلوب تسمح بمسح سريع لجينة الشواني.

انتهت اختباراتي على الأسر الكندية، والروسية، والألمانية، والإيطالية في منتصف كانون الثاني/يناير، وكل ما حصلت عليه كان نتائج سلبية بشكل مطلق. كنت قد تأملت - تأملاً شديداً في الواقع - بأن جينية الشواني قد تظهر طفرة في عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع تفسر المرض. لكن هذا الأمل تحطم تماماً الآن. عندما أخبرت غوسيلا وهيسلوب بذلك، بينما كانت الحاجة لا تزال تدعو إلى اختبارات أكثر شمالية وكان قد بدا أنه يمكن استبعاد وجود طفرة في العائلات الأربع، أذكر ارتکاس غوسيلا وقد أعادني إلى الصراط السوي

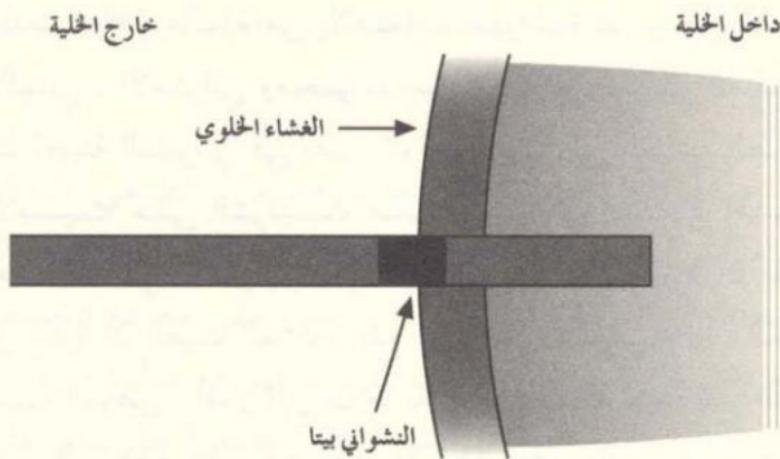
إلى حد بعيد. لم ينزعج أبداً. لم يقل سوى «لا تتزوج نظيرتك، صاحبها فقط». جلس هيسلوب صامتاً. وكالعادة، لم أستطع أن أعرف ماذا يدور في خلده.

صدق مع نشر الواقع عما شوهد على الصبغي 21، أن عقد مؤتمر صحفي في مشفى ماساتشوستس العام. تكوم رجال الصحافة في غرفة والكوت، حريصين على معرفة الحقيقة المجردة. هل تعني الموجودات التي ستظهر في الطبع قريباً بأن جينية نشوانى معيبة هي التي تسبب داء ألزهaimer؟ هل نحن على شفا لحظة تاريخية في سجل التاريخ الطبي؟ جاؤينا أنا وغوسيلا وهيسلوب على الكمية الهائلة من الأسئلة بأفضل ما يمكننا. كان الموقف بالنسبة لي موقفاً غريباً أقع فيه. مع محاولة العلماء الجاهدة لإظهار الحقيقة، فإن تقاليد العلم وأخلاقياته كانت على النقيض تجبرنا على بعض الكذبات البيضاء. لم أكن أستطيع القول بأنني أملك دليلاً مبدئياً بأن الجينية التي يظن الجميع بأنها قد تحمل طفرة ألزهaimer كانت تبدو في الواقع سليمة من الطفرات في العائلات الأربع لأن المعطيات كانت تحتاج إلى مزيد من التأكيد. وبالتالي، بذلت أقصى جهدي لأن أراوغ فيما يتعلق بإجرامية الجينية. كان بول وتكتز بين الجمهور، وأنذكره وهو يكشر قليلاً. كان يعلم الكلمة الأخيرة عن الجينية المصطادة؛ كان يعلم أنني كنت لا أستطيع الكلام وكم كنت مرتبكاً.

كما هو متوقع، فإن عدد 20 شباط من مجلة العلوم أحدث دوامة عالمية من الاهتمام. ظهرت التقارير من الفريق الألماني - الأسترالي ومجموعة جزيرة ستاتين لعزلهم المنفصل عنا لجينة النشواني في نفس الوقت تقريراً في مجلتي الطبيعة ولاسيت على الترتيب، مما أضاف من جيشان اهتمام الصحافة. في تعليق لوسائل الإعلام، حاول غوسيلا أن يقلل من فكرة أن العيب المذكور يقع في جينة النشواني، وأن الجينة تسبب المرض. أشار إلى أن ما يقارب خمسة جينة تقع ضمن نفس المنطقة على الصبغي 21. قد يكون أي منها موضعاً للعيب غير المحدد الذي ظهر في عائلات مشفى ماساتشوستس العام.

مع ذلك فإن الصحف الرئيسية أطلقت القصة بعنوانين رئيسيّة تميل إلى أن تكون صارمة: «العلماء يحددون جينة ألزهايمر»؛ «إيجاد سبب داء ألزهايمر». في ضوء الأخبار، طلب مني أكثر من مصور صحفي أن أنظر في المجهر كما لو أنه كنـت أـنـظـرـ بأـمـ عـيـنيـ إـلـىـ جـيـنةـ النـشـوـانـيـ؛ـ كـمـاـ لـوـ أـنـهـ كـانـ لـدـيـنـاـ الدـلـيـلـ عـلـىـ أـنـهـ مـذـنـبـةـ،ـ كـمـاـ لـوـ أـنـ الـجـيـنـاتـ يـمـكـنـ أـنـ تـرـىـ بالـمـجـهـرـ.ـ عـلـىـ الرـغـمـ مـنـ أـنـهـ لـمـ يـشـارـكـ فـيـ عـزـلـ الـجـيـنـةـ،ـ فـقـدـ اـبـهـجـ جـورـجـ غـلـيـنـرـ مـنـ مـخـتـبـرـهـ فـيـ لـاـ جـوـلـاـ عـلـىـ التـقـدـمـ فـيـ هـذـاـ الـحـقـلـ.ـ قـالـ لـصـحـيـفـةـ مـنـبـرـ اـتـحـادـ سـانـ دـيـيـغـوـ (ـهـذـهـ التـقـارـيرـ تـؤـكـدـ تـمامـاـ مـاـ كـنـاـ نـتـوقـعـهـ [ـمـنـ أـنـ جـيـنةـ النـشـوـانـيـ تـقـعـ عـلـىـ الصـبـغـيـ 21ـ]ـ

وأنا سعيد بالسرعة التي حصلت فيها هذه التطورات».



الشكل 1.5 البروتين الظلبي للنشوانى بيتا وقطعته النشواني - بيتا التي تبرز من الخلية. رسم روبرت د. موار

في وقت قريب، في مسابقة لتسمية الجينات التي عقدت في مؤتمر المجين البشري في باريس، اقتربت بأنه توافقاً مع الاسم الذي أعطاه غلينر وونغ لقطعة التي استخرجوها من الدماغ - البروتين بيتا - فلماذا لا نسمي البروتين الأب الذي نشأت منه طليعة النشواني بيتا، حيث أن كان طليعة القطعة الصغيرة التي توضعت في اللويحات. تم تبني هذا الاسم لكل من الجينة والبروتين، مؤقتاً على الأقل. يطلق اليوم على كل من الجينة والبروتين: البروتين الظلبي للنشوانى بيتا. أما القطعة من البروتين الظلبي للنشوانى بيتا المنغمسة في اللويحات، فقد سميت بالاسم الرسمي المختصر النشواني - بيتا لفترة قصيرة من

الزمن، كان الحقل العلمي مهتماً حول إمكانية أن جينة البروتين الطليعي للنسوانى بيتا المعيبة تحرض وراثة ألزهايمير. أما من ناحيتي فقد أحسست بتension شديد بشكل يائس. كان المنطق يقول بأن ذلك الشك صحيح. انظر إلى الكيفية التي تُخْمَن فيها النسيج الدماغي بالنسوانى المشتق من البروتين الطليعي للنسوانى بيتا. وهنا ربط هيسلوب المرض لنفس المنطقة التي تقع فيها جينة البروتين الطليعي للنسوانى بيتا. مع ذلك فإن التحليل الأكمل لعائلات مشفى ماساتشوسيتس العام أظهرت أن جينة البروتين الطليعي للنسوانى بيتا لا تحوي أي طفرة، على الأقل ليس في هذه العائلات. وصلت دراسة مشتركة على عائلتين بلجيكيتين مصابتين بداء ألزهايمير المبكر البدء قام بها جون هاردي في لندن و كريستين فان برووكهوفن في بلجيكا إلى نفس النتيجة، حيث ظهر كل من تقريرنا وتقريرهم متتابعين في مجلة الطبيعة في وقت أبعد سنة 1987. كان عنواننا يقول «العيب الجيني في داء ألزهايمير العائلي ليس مرتبطاً بشدة بجينة النسواني بيتا». كنت مضطراً لأن أجادل بشأن هذا العنوان لأن المحررين في مجلة الطبيعة كانوا يريدون عنواناً أكثر تحريراً وحسماً مثل: البروتين الطليعي للنسوانى بيتا ليس جينة ألزهايمير. قلت لهم «إننا لا نعلم ذلك». «هناك عدد كبير من عائلات ألزهايمير الأخرى حول العالم التي لم تستبعد فيها جينة النسواني بالكلية بعد».

إذا لم تكن العائلات الأربع فيها أي طفرة في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، كيف تجمع لديهم كمية كبيرة من النشوانى الدماغي؟ ما الذي يجري هنا؟ من المحتمل جداً أن جينة أخرى، ولو على صبغى آخر، هي المعيبة و تعمل عملاً مشتركاً مع جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، مجبرة إياها على إنتاج النشوانى. تسقط شجرة على أخرى، فتسقط الثانية مسببة أذية كبيرة للممتلكات. (كان هناك شعور متزايد بأن الأمراض الوراثية الأكثر تعقيداً قد تكون نتيجة لجينات متداخلة كثيرة عاملة - خامدة). لم يكن أحد مستعداً بعد لنفي تورط البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا في داء الزهايمير. كان هو على كل حال مصدر النشوانى المنطلق في الدماغ.

في شهر آذار/مارس من سنة 1987، بعثت طريقة مختلفة تماماً يمكن أن تكون بها جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا تسبب ألزهايمير الحقل العلمي يطنطن من جديد. قبل عدة سنوات، اندفعت مريم شويبير، وهي عالمة كيمياء حيوية في جامعة بوسطن، لمحاولة سبر أغوار العلاقة الجزيئية بين داء ألزهايمير وتنادر داون. كانت تتساءل لماذا يحصل لدى المصابين بداون ليس فقط شكل دماغ ألزهايمير، ولكن أيضاً نمطه من الخرف في بعض الحالات - وهي ملاحظة لاحظها العلماء منذ وقت طويل في الأربعينيات. يمكن تمييز الخرف، الذي يحصل

مع مرور الوقت، عن التخلف العقلي، الذي يولد به المrene.

مازال الخلاف شديداً على درجة معاناة المصابين بتناذر داون بآثار ألزهايمر المسببة للخرف، كما يلاحظ تشارلز إيبستاين، وهو عالم وراثيات جزيئية في جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو ومرجع في تناذر داون. إن الفروق في الأسس التشخيصية تجعل من الصعب الوصول إلى أرقام دقيقة. يقول إيبستاين أنه «على الرغم من أن المصابين بتناذر داون يصابون في العقد الرابع بامراضية ألزهايمر، فإن انتشار الخرف فيهم أقل بالتأكيد من الإمراضية». تدل المزيد من الدراسات أن انتشار الخرف في الأشخاص فوق الخمسين المصابين بتناذر داون هو من 40 إلى 50 في المئة»، فكرت شوبيير بأنه إذا كان مرضى داون يصابون بألزهايمر، فإن ألزهايمر بنفس الشكل قد ينشأ من النسخة الزائدة من الصبغي 21. اخترعت طريقة لقياس الـ د.ن.أ، وأظهرت للملأ ما اعتتقد بأنه دليل دامغ: كان يبدو أن امتداداً صغيراً في أحد طرفي الصبغي 21 له ثلاثة نسخ في مرضى ألزهايمر. ولكن عندما حاول علماء آخرون أن يعيدوا تجربتها، لم يستطع أحد منهم أن يجد ما وجدته.

الآن وقد كانت جينة البروتين الطليعي للنشوانى بيتا تحمل جميع المؤشرات على أنها المتهم في داء ألزهايمر، قررت مجموعة متعاونة أن يستعينا نظرية شوبيير وأن تنظرا فيما إذا كانت جينة البروتين الطليعي للنشوانى بيتا لها ثلاثة نسخ في

المرضى. كان أحد العلماء هو زميلاً ديمتري غولدجابر في المؤسسة القومية للصحة. منذ مناوشتنا السابقة، كنا نتصل ببعضنا من فترة إلى أخرى، وكان يبدو أن الأمور لا يأس بها بيننا. كان غولدجابر قد انضم إلى مختبر جين - موريس ديلبار في مشفى نيكر في باريس، وكما أذكر، فقد اتصل بي غولدجابر من باريس في يوم من الأيام ليشاركوني الأخبار. كان لديهم دليل مؤكّد من د.ن.أ. الدماغ! لقد وجدوا تثليثاً في جزء من الصبغي 21 يحتوي على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا. إذا صدق هذه الملاحظات، فإن تثليثاً في الجينة يؤدي إلى داء ألزهايمر.

لكن معطياتهم التي جمعت من ثلاثة حالات متفرقة من داء ألزهايمر سرعان ما تداعت. لم نستطع أنا وريتشيل نيف أن نحصل على نفس النتائج. لم يسعدهم غولدجابر بالنتائج السلبية التي أخبرته بها، حيث أن مقالته هو وديلبار عن تثليث الد.ن.أ في المرضى كانت على وشك أن تنشر في مجلة العلوم. عندما نشرت المقالة في آذار/مارس 1987، سببت ضجة إعلامية: قد يكون سبب داء ألزهايمر جينة زائدة. ولكن في تشرين الثاني/نوفمبر اللاحق، ظهرت مقالتي أنا ونيف، ثم مقالتي أنا وهيسلوب، ثم مقالة ثالثة لمارسيا بودليسني ودينيس سيلكوى على التابع في مجلة العلوم، كلها تنقض نظرية التثليث. تبع ذلك في وسائل الإعلام: ألزهايمر لا يتسبّب عن جينة زائدة.

إذاً في وقت قصير، عفا الزمن على عرضين محتملين للطريقة التي يمكن فيها لجينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً أن تسبب داء ألزهايمر المبكر. لم يظهر في العائلات المفحوصة أن الجينة تحتوي على الطفرة المعنية. كما أن المرض لم يفسر بنسخة إضافية من جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً. مع ذلك، كنا أنا وريتشارل نيف في مختبر مشفى الأطفال متشبثين بالجينة المصطادة حديثاً ومنغمسين بالأبحاث التي قد تؤدي إلى كشف المزيد من ميزاتها.

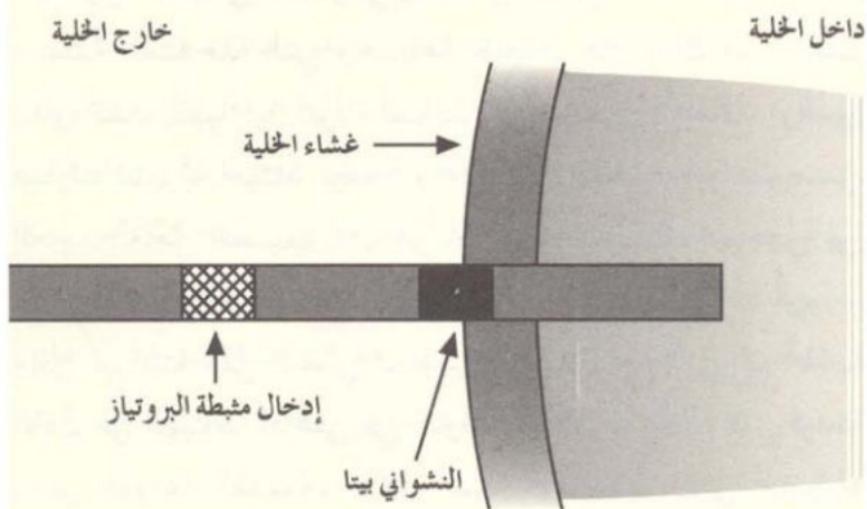
كان هدف أطروحتي للدكتوراه - تحديد البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً و إظهار أنه مرتبط بداء ألزهايمر - يستلزم ذلك التركيز. كان يمكنني أن أتجاهل فكرة أن طفرة في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً تسبب لوحدها المرض في عائلات مشفى ماساتشوستس العام. لكن استبعاد تلك النظرية كان يبدو أيضاً ذات قيمة. وأردت أن أستمر في التنقيب في الأحجية التي يقدمها البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً، حيث أن البيبيدي نشوانى - بيتاً - وهو مجرد جزء صغير من البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً - كان في لب لوبيحات ألزهايمر الغزيرة. ربما كانت جينات أخرى وبروتيناتها تجبر جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً على تحرير تلك الكمية الكبيرة من النشوانى - بيتاً.

كانت هناك أشياء كثيرة تتعلق بقطعة النشوانى - بيتاً تتحدى الباحثين. كيف انتهى بها المطاف في اللوبيحات؟ هل تحررت

من عصبونات حية أم ميتة؟ شك الكثير من الباحثين في أن البروتيازات، وهي الخمائر التي تحطم البروتينات، كانت تحرر النشواني - بيتا من البروتين الأم. كان أهم الأسئلة على الإطلاق هو ما إذا كان النشواني - بيتا واللوبيحات التي تجمعت بها قد سببت موت وتحطم العصبونات.

أولاً فأول، حاولنا أنا وريتشيل نيف أن نحدد أيّاً من الخلايا كانت تصنع البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، وعندما كان يعالج في الخلايا، أين كان يتقلّل في الخلية. في بداية ربيع سنة 1987 - حوالي الوقت الذي كانت فيه نظرية التثليث تستجذب الاهتمام - بينما كنا نسبر الكثير من القطع من جينة البروتين الطبيعي للنشواني بيتا أدركنا أن إحدى جينات البروتين الطبيعي للنشواني بيتا المقتولة التي كنا نراقبها كانت تمتلك تسلسلاً قصيراً زائداً من الد.ن.أ. ملتصقاً في وسطها. من المحتمل جداً أن هذه القطعة المتدخلة قد تكون تلوثاً تسبّب عن إندخال حدث بسبب عمليات الهندسة الجينية المتّبعة. لكن الاختبارات أظهرت أن القطعة كان جزءاً حقيقياً من جينة البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، مع أنها لا توجد إلا أحياناً في البروتين الطبيعي للنشواني بيتا الذي يصنّعه الدماغ. كان ذلك الاكتشاف غير متوقّع أبداً ومثيراً جداً - كما لو أنك اكتشفت فجأة غرفة في منزلك لم تكن تدري عنها شيئاً! ربما كان هذا التسلسل الغريب من الد.ن.أ، والذي كان كله مجرد 168 أساس طولاً ويرمز

فقط لـ 56 حمض أميني، سيلقي بعض الضوء على أحجية القص والتكتل - كيف قصت كسرة نشواني - بيتا متحررة من البروتين الأكبر، مما سمح لها بالتكتل ضمن التوضعات النشوانية.



الشكل 2.5 البروتين الظليعي للنشواني بيتا ومنطقة مشبطة البروتياز الخاص بها.
رسم: روبرت د. موار

حيث أن جينة وبروتين البروتين الظليعي للنشواني بيتا كانا قد اكتشفا حديثاً، فقد كان الجميع يبحث عن أجوبة فورية. ربما تكون قد تعثرنا بجواب.

كانت أندى مك كلاتشي، وهي فنية في مختبر جيم غوسيلا، والتي كانت محترفة في فن تحديد تسلسل الد.ن.أ. يدوياً، تساعدنا أنا وريتشيل نيف في تحديد تسلسل جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا. وافقت أن تفك أيضاً شفرة القطعة المندخلة التي وجدناها حديثاً. كان ذلك هو الوقت الذي كنت أتهيأ فيه لترك المختبر في مشفى الأطفال، والذي صارت مديرته حينئذ نيف، وأعود إلى مشفى ماساتشوستس العام. العامل المسبب كان هو أن ديفيد كيرنيت، موجهي في دورتي التعليمية، كان سيتقلل إلى جامعة ميشيغان في أن أربور. وافق كيرنيت على انتقالى لمختبر غوسيلا، مع أننى لم أطلب الإذن من الهيئات الأعلى في هارفارد. أعترف بأننى قد خرقت بعض القواعد القديمة. خلال الستة عشر شهراً التي أمضيتها تحت رعاية كيرنيت، كنت منغمساً إما في عزل أو دراسة جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا واستطعت أن أتجنب الدورة الكاملة من التناوب على المختبرات التي يجب على طلاب التخرج أن يقوموا بها عادة. والآن أعود قافزاً إلى المختبر الذي عملت به. حيث أتنى كنت واثقاً من أننى سأحصل على موافقة رسمية، طلبت من غوسيلا أن يستلم مهمة توجيهي وأن يكون مسؤولاً عن أطروحتي.

عندما عدت إلى مختبر غوسيلا في ربيع سنة 1987، كنت أحس بشعور جميل في العودة إلى وطني في خضم الأمور.

كان غوسيلا، بالتعاون مع جون غرودون، مدير وحدة الذاكرة واضطراها في مشفى ماساتشوستس العام، قد حصل على المزيد من عائلات ألتزهaimer للتحليل، عدا عن عينات الد.ن.أ. المتعلقة بطيق أوسع من الأمراض العصبية الموروثة. بوجود أكثر من 10,000 خط خلوي مخزونة في مجتمدة الترولوجين السائل، كان مختبر غوسيلا للموراثات العصبية على وشك أن يتسع ليصبح «وحدة الوراثيات العصبية الجزيئية»، وقد قطع شوطاً طويلاً لأن يصبح أحد أكثر مراكز الأبحاث الوراثية البشرية نشاطاً في البلاد. الغريب أنه حتى مع وجود جيش من العلماء على المستوى العالمي يلاحرون جينة هتنتفتون على الصبغي 4 فإنها لم تتحدد ولم تتعين، مما كان يسبب خيبة عامة.

في ذلك الصيف، بينما كانت أندى مك كلاتشي قد بدأت بفك شفرة القطعة الغريبة المتدخلة في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا سافرت إلى باريس لحضور مؤتمر عن المعجين البشري. منذ أن عزلنا أنا وريتشارل نيف جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، كانت الدعوات لحضور الاجتماعات ومناقشة أية معلومات معروفة عن جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا توارد من قارات مختلفة. العجيب هو أنني كنت دائمًا أحلم وأنا في أيام العزف في الفرقة الموسيقية بأن أسافر إلى الشواطئ البعيدة، والآن هذه المهنة الجديدة تسمح بأن يتحقق ذلك الحلم.

المدهش أن تبع العلم كان مماثلاً لعزف الموسيقى كما كنت اكتشف. خلف أبواب مغلقة، تتبع المعلومات نابعة من الإبداع الذاتي. في رحلاتي، وأنا أقف على منصة جديدة وراء أخرى، بدلاً من أن أعزف مجموعة معينة من الأغانى أمام جمهور صاحب، كنت أجد نفسي أقدم مجموعة من الصور المعروضة على الشاشة لجمهور أهداً بكثير ولكنه ليس أقل نشوة. وبما أن المسرح كان مكاناً مألفاً بالنسبة لي، فإن العرض العلمي أمام جمهور كبير لم يكن صعباً؛ لم أكن خجولاً البتة. كان من المرير ألا أقلق إذا لم ينهد الجمهور للرقص - كان ذلك دائماً مصدر قلق بالنسبة لي ولزملائي في الفرقة الموسيقية. ولكنني كنت أقلق إذا لم ينتح كلامي عقب انتهاءه سوى صمت مطلق بدون أن يسأل أي سؤال. قد يكون ذلك إشارة إلى أن المعطيات لم تفهم، أو الأسوأ من ذلك أنها فهمت ولكنها اعتبرت سخيفة. من ناحية أخرى، فإن الحديث المفيد الذي مضمونه نقى كالكريستال لا يشير إلا القليل من النقاش أو لا نقاش على الإطلاق.

كان جيم غوسيلا قد عبر المحيط الأطلسي لنفس الاجتماع في باريس، وبعد ظهر أحد الأيام، بينما كان كلانا قد خرج من المؤتمر ليتمشى على ضفاف السين، اجتمعنا ببعضنا صدفة.

سألت غوسيلا «إذا، هل أنهت أنتي تحديد تسلسل البروتين الطليعي للنشوانى بيتا؟». كنا قد قررنا أن نعبر الجسر

التالي ونتابع على الضفة اليسرى لزيارة متحف أورساي والقطع الفنية الانطباعية.

أجاب غوسيلا «نعم لقد أنهته، وحصلت على شيء ما»، بنوع من الذهول. حسب معرفتي بأن ذلك الدماغ يمكن أن يشرد بأي اتجاه، توقعت منه أن يغير الموضوع وأن يبدأ بالحديث عن شيء تافه غامض له علاقة بالثورة الفرنسية.

«على ماذا حصلت إذا؟»

«آه، مجرد بعض التسلسل الغريب».

بدأت بهز كتفي، غير مستبعد بالكلية فكرة أن أقيمه في السين لكونه متمراً بهذا الشكل. «هل تحركت المعطيات؟ هل كان التسلسل يتواافق مع أي شيء؟».

حالما تحدد تسلسل ما قد يشكل جينة مكتشفة جديدة أو بروتيناً مكتشفاً جديداً، أو قطعة من أي منها، فإن الروتين المعتاد هو أن تطبع التسلسل في ملف كومبيوتر وتدخله في بنك الجينات، وهو مجموعة علامة من المعطيات المخزونة في المركز القومي للمعلومات التكنولوجية الحيوية، وهو فرع من المؤسسة القومية للصحة. يمكن لذلك أن يخبرك ما إذا كان هناك أي تمايز بين تسلسلك وبين قائمة ضخمة من التسلسلات المسجلة سابقاً. تأسس بنك الجينات في بداية الثمانينيات ويتبادل المعلومات يومياً مع بنكين مماثلين في أوروبا واليابان،

تحتوي سراديب بنك الجينات الإلكترونية بشكل أساسي على كل قطعة من الأ.د.ن. أ. تقريباً وكل امتداد من المحموض الأمينية استخلصها العلماء حتى اليوم من نماذج الحياة الأساسية الثلاثة على الأرض: البدائيات (عضويات قديمة تشبه الجراثيم والتي تقطن في الأماكن شديدة الحرارة، مثل المياه الحارة في الفوهات البركانية)؛ والجراثيم (البروكتاريا)؛ واليوكتاريا (العضويات التي تحتوي خلاياها على نوى، من الخمائر إلى البشر). لذلك، إذا أظهر بنك الجينات د.ن. أ. أو بروتيناً يطابق تسلسلك، أو حتى تطابقاً جزئياً، فإن ذلك يمكن أن يخبرك الكثير عن التاريخ التطوري لقطعتك المكتشفة، ووظيفتها، وحتى موقعها في المجين.

عندما وجد البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا في خريف سنة 1986، لم يتوافق مع تسلسل أي شيء من المعطيات المخزونة. ولكن في السنين التي تبعت، مع إضافة المزيد من التسلسلات لبنك الجينات، رأينا أنه يوجد مماثلات لجينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا في الأنواع الحيوانية وعلى طول السلسلة التخلقي، ما عدا الخمائر والجراثيم. حتى ذبابة الفواكه والديدان الشريطية تمتلك جينات تشبه جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، مما يدل على أن الأنواع على الأرض قد نشأت من سلف كل الأسلاف - ذرة من مكروب - حفظ الجزيء الشبيه بالبروتين الطبيعي للنشوانى بيتا في معظم الأنواع لأنه ربما كان مرتبطاً

بعملية مهمة في الحياة. توجد حالياً قائمة بحوالي 5 ملايين تسلسل من الد.ن.أ حصل عليها من حوالي 41,000 نوع حيواني - والتسلسل البروتيني الموافق جزء متضمن في كل جدول. تشمل هذه، كما هو صحيح اليوم حتى، على عدد أكبر من قطع من الجينات بالمقارنة مع الجينات الكاملة.

في حالة القطعة الصغيرة المندخلة في البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، اقترحـت أنه بما أنها كانت توجد أحياناً فقط في البروتين الطبيعي للنشواني بيـتا الموجود في الدماغ، فلابد أن لها عمل محدد جداً، قد يلقي تسلسل مماثل في بنك الجينات الضوء عليه.

«إذاً ماذا وجدت أندى؟ هل وافقت القطعة المندخلة أي شيء؟».

أجاب غوسيلا: «وافقت بروتين بقرة أو شيئاً من هذا القبيل».

«بقرة؟»

«نعم، وافقت مجموعة من مثبطات البروتياز، بعضها من البقر، وبعضها من الأفاغي».

«مثبطات البروتياز» لم أستطع أن أصدق كم كان غوسيلا

جامداً وهو يخبرني بذلك. مهما كان، فإن أكثر ما كان يعذب ويحير في البروتين الطليعي للنشوانى بيتا هو، ما الذي يقص النشوانى - بيتا من بروتينه الكبير؟ ما الذي أطلقه حرراً ليحتشد في اللويحات؟ كان يعتقد أن الجواب هو بروتياز، نوع من الأنزيمات التي تقص البروتينات الأخرى مثلما تقص الأنزيمات المقيدة الد.ن.أ. (البروتياز هو ببساطة أنزيم خاص، والأنزيم هو بروتين خاص). أما مثبط البروتياز، فهو على العكس يثبط الفعل القاطع للبروتياز. إذا احتوت جينة البروتين الطليعي للنشوانى بيتا على مثبط بروتياز، فقد يكون ذلك أمراً جيداً أو أمراً سيئاً. في الناحية الجيدة، قد تكون تثبيط البروتياز التي تحرر النشوانى بيتا المشكل للبروتين النشوانى. في الناحية السيئة، قد تكون تثبيط بروتيازاً مفيدةً يحطم نشوانى - بيتا قبل أن يتجمع في اللويحات.

غوسيلا، في واقع الأمر، كان يعرف تماماً أهمية الاكتشاف. ولكنه كان يضحك بيته وبين نفسه بأن يقلل من شأنه و يجعلني أستخلصه منه.

عندما عدت إلى بوسطن ونظرت إلى بنك الجينات، فإن مشابهات القطعة المتدخلة على جينة البروتين الطليعي للنشوانى بيتا البشرية كانت تشمل مثبطات بروتياز من سلحافة، وبقرة، وسم أفعى، وحتى حلزون «أكول»، كما ذكرت القائمة. إذا كان تسلسل مماثل قد حُفظ عليه عبر القرون في عضوية قديمة مثل

الحلزون، فعلى الغالب أن القطعة المندخلة تلك في جينة البروتين الظليعي للنشوانى بيتا البشرى تخدم فعلاً غرضاً مهماً. ولكن، ما هو بالتحديد؟

EV[SEQAETGPCKRAMISRN[FDVTEGK|APFFYGGCGGNRNFDTTEYQMAVG..
SFNLPAETGPCKASFROYYNNSKSGGCQQEIYGGCRGNQRREDTTQQCQGVCV..
البشر ...
الحلزون ...

الشكل 3.5 تدل الظلال على تشابه الحموض الأمينية بين مثبط بروتياز البروتين الظليعي للنشوانى بيتا في البشر والحلزون. رسم: روبرت د. موار

أنظر اليوم إلى الوراء لاكتشاف مثبط بروتياز على أنه واحد من أكثر الاكتشافات البهيجية التي وضعت يدي عليها. كما يحصل بتوازي طرق البحث العلمي، فقد ظهر بأن فريقيين آخرين قد وجدا أيضاً اندخالاً على جينة البروتين الظليعي للنشوانى بيتا. عرفت عنهم بعد عدة أشهر، في شهر شباط/فبراير من سنة 1988، في عشية ظهور مقالتنا أنا وزيف وغوسيلا والتي تصف القطعة المندخلة، أخبرني صحفي من أستراليا بأننا سننشرك في نفس العدد في مجلة الطبيعة. كان أن ظهرت مفاجأة أكبر في اجتماع 1989 للأبحاث المتقدمة في ماراتيا، الواقع على الساحلي الإيطالي جنوب نابولي. أخبرني عالم بروتينات كيميائي حيوي - ستيف واغنر، الذي هو الآن صديق

حميم - بأن القطعة المندخلة على جينه بروتياز البروتين الطبيعي للنشواني بيتا كانت هي نفس مثبط البروتياز الصغير الذي عزله مختبره في جامعة كاليفورنيا في إيرفайн، والذي يرأسه دينيس كانغهام، في سنة 1987 والذي تحدد أنه يتراافق مع تخثر الدم. لم أكن قد أجريت التوافق مع الجانب البروتيني لبنك الجينات، والذي صار بنك الجينات يقدمه بشكل أوتوماتيكي الآن، لذلك فاتني ذلك . في ذلك الوقت، لم يكن الفريق في إيرفайн على علم بأن مثبط البروتياز كان من جينه البروتين الطبيعي للنشواني بيتا. وهكذا ظهر عبر توافق العلم جزيء صغير مفهوم بشكل أفضل .

ولكن لم يكن مفهوماً بالكلية. على الرغم من أن اكتشاف القطعة الصغيرة الزائدة على جينه البروتين الطبيعي للنشواني بيتا قد سبب إثارة كبيرة عبر الحقل العلمي، فإن الدراسات فشلت في البداية في إظهار دور لها في المرض. (مؤخراً فقط صار لدينا دليل على زيادة البروتين الطبيعي للنشواني بيتا من النمط المثبط يتراافق مع زيادة النشواني والممرض، مما يعطي للباحثين في مجال الأدوية هدفاً مغرياً).

كما تقول أكثر عبارات العلم - هناك حاجة للمزيد من الأبحاث. بينما كان حشد كبير من الباحثين، في عدد لا يحصى من المختبرات، يحاول أن يبصر في البروتين الطليعي للنشوانى بيتا ودوره في داء ألزهايمر، كانت هناك تذكرة لنا جميعاً، مرة أخرى، بأنه لا يفهم بسرعة في العلم إلا القليل.

استمرت عائلة نونان بالاعتقاد أنه مهما كان العارض الذي يصيب جوليا فلابد أنه سيزول، لكنه لم يزل. لم يزدد الأمر إلا سوءاً. بينما كانت من قبل في حركة دائمة، صارت الآن تجلس بلا عمل لفترات طويلة وقد خلا وجهها عن أي تعبير. ظن طبيب العائلة أن أعراضها تشير إلى الاكتئاب ووصف لها مضادات الاكتئاب. لكن الحبوب لم تعط أي نتيجة. كان جون نونان مضطرباً جداً من سلوك زوجته غير المفسر إلى درجة أنه صار يجد صعوبة في التركيز على عمله كرجل إطفاء؛ لم يكن يعتقد أنه يدب الشؤون المتزوجة وأن يعني بالأطفال. ذهبت الصغرى للعيش مع الأخت المتزوجة ويدأ الكبار بالحلول مكان أمهم معتنين بالآخرين. نصح الأطباء بالعلاج بالصدمات الكهربائية، وأجري ذلك لجوليا مرتين في ربيع سنة 1967. لم تعط تلك المعالجة بدورها أي ثمار.

أدخلت في شهر كانون الأول/ديسمبر إلى وحدة الأمراض النفسية في مشفى سنت إيلزاييث خارج يوستن للفحص، وأخبرت طيبة الأمراض العصبية العائلة برأيها. إما أن جولي كانت تعاني من الفصام، أو أنها مصابة بمرض نادر جداً اسمه ألزهايمر. كانت أعياد الميلاد على وشك القدم. علق أكليل الزهور على باب عائلة نونان الخارجي، وتحت الشجرة وضع الهدايا التي كان جون نونان قد اشتراها وغلفها لوحده. ولكن بالنسبة له ولعصبة أولاده الذين اجتمعوا حوله، كان العيد فارغاً مثل النظرة التي تبدو على وجه جوليا.

- 6 -

من الماجاعة إلى المأدبة

كبير الصغير، زد القليل
كافى المرارة بالعنابة

لأو نسو، تاو تي تشنغ

في نهاية سنة 1987 كانت الفكرة بأن جينه البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا التي تحتوي على طفرة، والتي كانت فكرة عارمة في وقت ما، قد دفنت في التراب، في الوقت الحالى على الأقل. كان ذلك الوقت بداية فترة فاصلة محبوطة نسبياً بالنسبة للحقل العلمي، وبالنسبة لعملي الشخصى على حد سواء. كان يبدو أن البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا متورط في آلية المرض، ولكن لم يكن لدينا أدلى فكرة كيف. قد تكون هناك جينات أخرى متورطة، ولكننا لم نكن نعلم أياً منها.

بشكل عام، كان هناك اهتمام شبه وبائي بالعلوم العصبية يستجذب الباحثين بأعداد كبيرة إلى قطاعات مختلفة من أبحاث ألزهايمر. نتيجة لذلك، بينما كان لدينا في يوم من الأيام أدلة قليلة تتابعها، أصبح لدينا الآن، بسبب الأيدي العاملة الكثيرة، عدد مدوخ من الأدلة المتباينة. كنا نأمل، أنه من الفرضي سيتولد النظام يوماً ما.

كان العلم الأحمر الإحصائي الذي رفعته يوماً مشفى ماساتشوستس العام مشيرة إلى الخطأ على الصبغي 21 لا يزال يتحدى الباحثين في كل أطراف الحقل العلمي. حيث أن جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا لم تبدو هي الآئمة، فقد تبني عدد متزايد من العلماء نظرية أنه من المحتمل جداً أن هناك عيناً خفياً يقع في جين آخر على الصبغي 21. وربما أن بروتين الجينة الأخرى المعيب الصنع تفاعل مع بروتين جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، مما حدا بالبروتين الطبيعي للنشوانى بيتا إلى إطلاق القطعة نشوانى - بيتا. وعلى ذلك في بحر العلم انتقلت السفينية المزدحمة بالركاب من الميلان الشديد نحو اليسار إلى الميلان الشديد نحو اليمين وقد هرع علماء الجينات من أحد طرفيها إلى الآخر كأنما ليشاهدوا الحيوان البحري الضخم الذي تدور الشائعات حوله.

في نفس الوقت كانت أطروحتي تحفزني باستمرار على

النظر في الكيفية التي تلعب فيها جينات البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا دوراً في «القصة النسوانية» كما كان يسميتها جورج غلينر. كان ذلك يعني وضع مقارنة بين بروتين جينات البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا في الأشخاص الأصحاء والأشخاص المصابين بداء الزهايمر. في غضون سنة من الزمن كنت قد ساهمت في سبع مقالات في مجلتي العلوم والطبيعة، كنت الكاتب الأول في أربع منها. كانت معظم هذه المقالات تتعلق بالبروتين الطبيعي للنسوانى بيتا، وعندما بُرِزَ الكثير منها في التعليقات الجارية على المقالات المنشورة على أنها أكثر المقالات التي استشهد بها في علوم الحياة في سنتي 1987 و 1988، فقد كان ذلك بشكل عام انعكاساً للموجة العارمة من الاهتمام بالبروتين الطبيعي للنسوانى بيتا. أصبح المشككون السابقون بسرعة مؤمنين بشدة بفكرة أن الجينات التي أدت إلى تحرر النسوانى - بيتا وتشكل اللويحات يجب أن تكون متورطة في الآلية الإмарاضية.

بسبب عملي على البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا، توالى الدعوات إلى المحاضرات والسفر. في كل مكان كنت أذهب إليه، كنت أسمع عن جهود الباحثين العاملين من فلوريدا إلى سياتل، ومن لندن إلى فلورانسا، الذين كانوا يتصدرون الجينات المفترضة «الأخرى» على الصبغى 21، شبح مشوه لم يظهر له بعد أي أثر واضح. يذكر بول وتكنز أن القسم المتوسط من

الصبيغي 21 «كان تحت المجهر». «كانت مجموعات المختبرات في كل أرجاء العالم تركز اهتمامها على محاولة استخلاص نسيلة جينات منه». وإذا حالفهم الحظ قد يحصلوا عليها - الجينية.

شاهدت خلال محادثاتي عبر البحار سنة 1988 أشياء لم أكن أتخيل حتى في أغرب أحلامي أنه يمكن أن يشاهدها عالم. أثناء مؤتمر ألزهایمر العالمي في هلسنكي، اندھشنا نحن الحضور بأن قدم لنا عرض خاص لمسرحية سيبيلياس من قبل أوركسترا السمفونيات في المدينة. وفي استقبال في طوكيو تابع لمؤتمر عن ألزهایمر، أعطى كل ذكر مرافقة رائعة الجمال، كانت تعمل جاهدة لملء كؤوسنا بعد كل شفة، مما جعل زوجتي آنذاك جانيت تتسائل لماذا لم تعطى مرافقاً مناظراً. في رحلة إلى نيودلهي حيث ألقىت محاضرة في مؤتمر الجمعية العالمية للأمراض العصبية، تمنتت بتجربة الركوب على الفيل إلى حفل الاستقبال المفتوح - حيث كانت جانيت في ثياب السهرة وأنا أرتدي اليافة السوداء - بينما كنا نمر بأشد مناطق الفقر التي رأيناها في حياتنا.

عبر السفر ازددت لقاء مع الكثير من كبار الضباط في حقل ألزهایمر ومع المستعرضين «عروض طرقات»، باحثين كانت صداقتني وتعاوني معهم تزداد، وأخرين في أحيان مختلفة أخرى كنت أحاربهم وأنافسهم. حصلت حادثة موحدة لها ذكرى

خاصة في سوانا على هاناساري من بين جميع الأمكنة، وهي جزيرة صغيرة خارج هلسنكي حيث كان يعقد مؤتمر عن علم الأحياء المرضي لداء ألزهايمير. أعطي كل منا غصناً محمى من شجر القضبان وأخبرنا مضيفونا بأنه إذا ضربنا أنفسنا بتكرار على الظهر، فإن ذلك يقوم بالعجائب بالنسبة للجملة الدورانية. بدا الأمر وكأنه حلم غريب بأن تجلس عاري الصدر مع الكثير من رواد العلم الكبار - والذين لن أذكر أسماءهم حفظاً لتواضعهم - وأنت تقوم بما يشبه الطقوس السادية. أصبح المنظر أكثر غرابة عندما بدأت القضبان تتباير وبدأت حلقة من الرجال العاقلين، شاحبين كأنهم الغزلان المطبوخة وبعضهم ضخم البطن، يضربون بعضهم البعض بمرح وابتهاج شديدين - حلقة من العلماء طار صوابها.

التقيت لأول مرة بجورج غلينر أثناء زيارتي الثانية للبيابان سنة 1988. كان يجر حقيبة جلدية كبيرة بنيّة اللون، وعرفني عليه زميل آخر بينما كنا نحن الثلاثة نستقل القطار السريع في مطار ناريتا متوجهين إلى مركز مدينة طوكيو. كان اللقاء قصيراً، لم يعد كونه مجرد تحيات ومصافحات، ولكنها كانت لحظة عظيمة حقاً أن أجتمع أخيراً بالرجل الذي بدون إنجازه البيبتيدي، وما نتج عنه، لم أكن في طوكيو ولم أكن لأعمل جاهداً ولم أكن للاحق مكونات «القصة النشوانية» لألزهايمير. كان مظهراً الأنثيق، وملامحه الجذابة، وصوته المعسول يعطون

الانطباع بشخصية كاري غرانت وقد تقدم قليلاً في العمر، وليس شخصاً يدرس النسيج الدماغي. في ذلك الوقت، كان لا يزال يحاول أن يجد طريقة لقياس القيود النشواني - بيتا والذى يمكن أن يستعمل في تشخيص ألزهايمير. ولكنه لم يكن قد توفق كثيراً في إيجاد مكون ثابت للنشواني - بيتا في دماء المرضى.

أحد عواقب البحث المركز على جينه «آخر» على الصبغي 21 كان أن خارطتنا في مشفى ماساتشوستس العام للصبغي 21 كانت تحت طلب متزايد. في وقت لاحق، في ربيع 1988، حازت حتى على ظهور رسمي في مجلة علوم المجين. وبأخذ جميع المعطيات بعين الاعتبار، فقد كان الصبغي 21 يتحول إلى القطعة الأكثر تدويناً من بين صبغيات المجين. تعاونت المختبرات معاً لوضع علامات قياسية على طول الصبغي، وأصبح الجوهرة في تاج حقبة رسم الخرائط الصبغية اليدوي الرخيص التكاليف، تلك الحقبة التي سرعان ما تخطتها التكنولوجيا المعقدة التي سرعت بشكل هائل رسم خرائط وتحديد تسلسل الكثير من المجينات - في الخمائر، والديدان، والذباب، والفئران، والخيول، والبشر، وعدد لا يحصى من الأنواع الأخرى. كانت نفس الآلة التي تعمل على برنامج آخر تحدث ثورة مماثلة في تحديد النمط الجيني، وهي عملية تحديد أي نمطين من جينة ما، أو الألائل، يرثها

الشخص من أبويه. مع أن التكنولوجيا الحديثة قد أثبتت بأنها لا تقدر بثمن وأنها توفر الكثير من الوقت، فإني في بعض الأحيان كنت أشتق إلى الأيام القديمة في مختبر غوسيلا، عندما كنا نحدد النمط الجيني للد.ن.أ. نملاً أكياساً بلطخ الد.ن.أ، ومسابر الد.ن.أ الشعاعية الذاتية، ونخلص من الفقاعات التي كان يمكن أن تخرب نتائجنا، ونغسل المرشاحات تحت الصبورة، ونشرها يدوياً، ونجففها ونضغطها على فلم الأشعة، ثم نغسلها جيداً قبل أن نضعها طوال الليل في المجمدة في درجة 80 تحت الصفر.

في يوم الحساب، في اللمعان الأحمر للغرفة المظلمة، كنا ننتظر بشغف الصور المحمضة. بعد أسبوع من العمل، بينما كانت تظهر صور شرائط الد.ن.أ على الفلم كانت إثارة لا أستطيع وصفها. فقد اليوم مجد الإنجاز الذي كان يتحقق في العملية التدريجية بعد أن أصبح بالإمكان الحصول على النتائج بسرعة خاطفة من الكمبيوتر. خدم العمل الآلي العلم بشكل هائل، ولكنني قلق من أن المعرفة قد ضاعت على الطريق. أرى الكثير من الحاصلين على الدكتوراه، والذين تربوا على الآلات الحاسبة، لا يعرفون شيئاً عن الخطوات المتوسطة التي تشملها العملية.

من المؤتمر الذي كنت أحضره، كان من السهل أن أرى أن الأبحاث في كل شق من الآلية الإمبراضية في داء الزهايمر

كانت تتسع منطلقة بنشاط. كان الهجوم الشامل البري - البحري - الجوي يتضمن حشد من علماء الأحياء الجزيئية، وعلماء الكيمياء، وعلماء العلوم العصبية، وعلماء التشريح المرضي، وعلماء الجراثيم، وعلماء النفس، وعلماء المناعة العصبية، إضافة إلى علماء الوراثيات، والذين كانوا بشكل متزايد يتلاحمون، وقد وعدهم مداخلاتهم متعددة الاختصاصات بمزيد من التقدم في أعمق المرض. كانت الدراسات تعطي تفاصيل جديدة عن الاستجابة المناعية التي تستجذب حشوداً من الخلايا الدبقية المحلية إلى اللويحات النشوانية والعصبونات الميتة لتنظيف المكان، وكيف أنه من المحتمل أن هذا الهجوم الدبقي يزيد في موت العصبونات؛ وتفاصيل عن المتقدرات، وهي التي تومن الطاقة ضمن الخلية والتي من المحتمل أنها تحتوي على عيوب مترافقه مع داء ألزهايمر؛ وعن سهولة إصابة العصبونات في مناطق محددة من الدماغ، وعن المشابك غير الثابتة بين الخلايا الدماغية؛ وعن البروتينات المنحصرة في اللويحات غير النشواني - بيتا والتي قد تساهم جيناتها في المشاجرة.

كان هناك تقدم حتى في الكتل المتشابكة الكتيمة داخل الخلايا - الآفة الدامغة للمرض التي كان يصعب اخترافها. أدرك العلماء الذين تعلقوا بعناد بهذه الآفات، بتلوين الكتل المتشابكة بشكل أساسي بالأضداد المناعية - أن الوحدات المكونة للكتل

المتشابكة تشكل شكلًا معدلاً من بروتين يسمى تاو. إن تاو في حاليه الطبيعية القابلة للانحلال ضروري جداً لبنيه الخلية التحتية. فهي تشكل بشكل أساسى تقاطع الخطوط الحديدية المنتشرة على كامل الخلية - لييفات تسمى الفنوات الدقيقة - والتي تمتد وتترفع باستمرار بهدف نقل أنواع من شحنات البروتينات حول أرجاء الخلية. لكن التاو في الكتل المتشابكة يبدو نوعاً أعوجاً من التاو صعب الانحلال جداً. إن التاو الفاسد قد يعني قبلة الموت بالنسبة للخلية، وأصبح الباحثون في الكتل المتشابكة أكثر يقيناً بفكرة أنه ربما كانت الكتل المتشابكة في نهاية المطاف تمثل الآفات المترافقية أكثر مع مذبحة ألمانيا للعصبونات. كانت جينة التاو قد حددت سنة 1987، ولكن مثل جينة البروتين الظليعي للنسوانى بيتا، لم تتحدد أي طفرة في تلك الجينة.

كانت أبحاث بيتر ديفيس في كلية ألبرت آينشتاين للطب قيمة جداً من حيث أنها تظهر كما يقول ديفيس بأن «الكتل المتشابكة هي مجرد ذروة الجبل الجليدي المغمور الذي يمثل شذوذات متعلقة بالتاو واسعة الانتشار جداً» التي تبدأ بمرحلة أبكر بكثير في العملية الإمبراضية. كانت هذه الظاهرة تشاهد في العصبونات الخالية من الكتل المتشابكة، ولذلك ربما كانت بداية علامات تشكل الكتل المتشابكة. مع تكثف الأبحاث عن الكتل المتشابكة، كنت أتساءل أحياناً ما إذا كنا نضيع جهودنا

على البروتين النشواني. لكن هذه الشكوك كانت تتلاشى. كان هناك إحساس داخلي يخبرني بأن النشواني أوثق صلة بالمرض.

كان التقدم في المجال العلمي يتتسارع كثيراً لذلك عقد اجتماع خاص عن الآليات الجزيئية في داء ألزهايمر في مختبر كولدسبرنغ هاربر في نيسان/أبريل سنة 1988. كان ثالث اجتماع عام خلال خمس سنوات يبحث العمل في حقلنا. كان الاجتماع في كولدسبرنغ هاربر، أحد أقدم معاقل العلوم الجزيئية في البلاد، والذي يكتسب سمعة بأنه المكان الذي يحدث فيه الفعل. كان هذا هو المكان، على الشاطئ الشمالي لللونغ آيدلاند، الذي ألقى فيه جيمس واتسون سنة 1953، أول تقرير علمي على نموذجه هو وفرانسيس كريك عن بنية الد.ن.أ. بقيت معايير العمل في كولدسبرنغ هاربر في القمة، وكذلك معايير النقاش حول الأمور الخلافية. كان من حضر المؤتمر هنري فيسينفسكي، ودينيس سيلكوي، وكولن ماسترز، وكونراد بيروث، وبيتير ديفيس، وزافين خاشاتوريان، ونجوم آخرون في استعراضات داء ألزهايمر، على الرغم من أن ثلاثة من أكثر العلماء البارزين في الحقل - جورج غلينر، وروبرت كاتzman، وروبرت تيري - كانوا غائبين.

كان نصف المقالات التي ستعرض تضمن دراسات حول جينة البروتين الظليعي للنشواني بيتا، مما يشير إلى مدى تشبت الحقل بلغز دور النشواني في ألزهايمر. مع ذلك، فقد كانت

إحدى المقالات البارزة في المؤتمر تبحث في العمل على الكتل المتشاركة الذي قام به مايكيل غودرت وإيرون كلوج من مختبر مجلس الأبحاث الطبية للأبحاث الجزيئية الحيوية في كامبردج في بريطانيا. كان قد مضى أربع سنوات على عزل جورج غلينر لما ثبت أنه يتido لب اللويحات، والآن يعلن هذا الفريق البريطاني بأن لديه الدليل الكيميائي الحيوي بأن بروتين لب الكتل المتشاركة في ألزهايمر كان فعلاً بروتين تاو الملتوي، وهو البروتين الذي في الحالة الطبيعية المنحل ضروري جداً، لبناء الخلية التحتية. حتى ذلك الحين كان هناك إشارة إلى تاو، ولكن لم يكن يتهم منفرداً. حيث أن تاو جوهرى لحياة الخلية، كان هناك مادة للمجادل بأن الكتل المتشاركة وليس اللويحات هي التي تسبب تخرُب العصبونات الذي يسبِّب المرض.

في اليوم الثاني من المؤتمر، حصلت إحدى مجابهات الحقل الشهيرة. لم يكن للأمر علاقة فيما اجتمعنا لبحثه وكان يبدو أكثر تذكيراً مؤثراً للكيفية التي يمكن للتاريخ الشخصي أن يؤثر في فهم العالم ومداخلته على العلم. في حين أن معظم المقالات وما يتبعها من مناقشات في تلك الأيام كانت تطبع في كتاب يبقى للأجيال القادمة، فإن الكلمات التي وجهت وتم تبادلها في تلك الجلسة خاصة اعتبرت غير مناسبة للنشر وحذفت من الكتاب.

اعتلى بينو مولر - هيل المنصة. كان يهلل لمولر - هيل

وهو عالم وراثيات جزيئية من جامعة كولون بسبب دوره في بدء جهود البحث الجزيئي في ألمانيا بعد الحرب إضافة إلى عمله على الكيفية التي كانت فيها جينات الفيروسات في الجراثيم تعمل بطريقة عمل - توقف. وحديثاً، كان تعاونه مع كونراد بيروث وكولن ماسترز قد شكل أحد الفرق الأربع التي عزلت جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا. عكس الكثير منا، فقد أكملوا المشوار وحلوا شفرة كامل تسلسل أسس الجينة. كنت أتوق بالخاصة لسماع كلام مولر - هيل، لأنه في الليلة السابقة أخبرني بأنه سيقول شيئاً لن ينساه أحد. خمنت بأنه سيقول شيئاً متعلقاً بجينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا.

لكن مولر - هيل - الذي عمره في منتصف الخمسينات، خشن الشعر، وفي زي يذكر بمظهر الهبي العجوز - ألقى كلمة قصيرة بشكل مدهش عن إنجاز فريقه الهام حول البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا. بدلاً من الحديث عن ذلك تحول لكي يعبر عن قلقه العظيم تجاه برنامج تشريح الجثة السريع الذي كان يجري في الولايات المتحدة الأمريكية. يجري تشريح الجثة ويثبت الدماغ عادة ضمن حوالي عشرة إلى اثننتي عشرة ساعة من وفاة الشخص. من ناحية أخرى، فإن برنامج تشريح الجثة السريع، يهدف إلى إجراء العملية خلال ساعتين إلى أربع ساعات من الوفاة بحيث يتم الحفاظ على النسج في أكثر حالاتها الطازجة للحصول على أفضل قراءة لتشريحها المرضي

قبل أن تخرّب أنسِيَّات ما بعد الموت النسيج. بالنسبة لبعض الناس - مولر هيل من بينهم - فإن ذلك يرتبط بالمؤشر غير الإنساني لفني التشريح الذي يطرق بقدمه على الأرض انتظاراً لكي يموت الشخص حتى يستطيع أن يختطف دماغه بسرعه. كان يستمع بين الجمهور، وبغضب متزايد من كلام مولر - هيل، آلان روزيز، الذي كان اسمه يرتبط مع برنامج تشريح الجثة السريع في المركز الطبي لجامعة ديوك، حيث كان يعمل رئيساً لقسم الأمراض العصبية.

أكَدَ مولر - هيل باكتشاف أن تشريح الجثة السريع يعكس عدم احترام مقلق لحياة البشر، ولا مبالاة بالقيم الأخلاقية، وفقدان تدريجياً لتوقيير حياة الإنسان يذكر، على حد رأيه، بما حدث في بداية تطور ألمانيا النازية. يجب أن نقلق من أن إجراء تشريح الجثة السريع خلف دماغ الميت يسوقنا في نفس الطريق. سخر بتوجههم بأنه لن يمضي وقت طويل قبل أن يكون لدى الأطباء مضخات مليئة بألدهيد الفورمول على طرف سرير المحتضر لكي يستطيعوا أن يحافظوا على نسيج الدماغ في الثانية التالية لآخر نفس للمريض. كان كتاب مولر - هيل العلم المُجْرم، وهو فحص للكيفية التي اندمجت فيها الحكومة والعلم لإنتاج شناعة النازية، قد نُشر قبل عدة سنوات، لذلك لم تكن عباراته تأتي من حقل مهجور.

كلما طال شرح مولر - هيل لوجهات نظره، كلما ازداد

غضب الكثير من المستمعين. يذكر هنري فيسنيفسكي أن «الموازنة المشار إليها بين علم النازية وعمليات تشريع الجثة السريع كانت غير عادلة». «إن تشريع الجثة السريع عمل نبيل يهدف إلى مساعدة الناس» عن طريق البحث. ترك آلان روزيز الغرفة، وعندما عاد كان يرتجف بوضوح. اتجه بالخطاب نحو مولر - هيل في توجيه عنيف. كانت الكلمات التي أذكر أنه قالها على نحو: كيف تجرأ على أن تصعنني في نفس الصف مع المجازر التي زهقت أرواح الكثير من البشر! كان الآخرون من المستمعين غاضبين بنفس الشكل. في الوقت الذي أنهى فيه مولر - هيل كلامه، كان بعضهم قد تحمس إلى درجة أنه بدا على وشك الصعود إلى المنصة لمهاجمته.

أخبرني مولر - هيل فيما بعد أن كل شيء قاله وفعله ساعده على القيام بعمله. ساعدت ملابسه القديمة، وحالته غير المرتبة، وكلماته الاستفزازية على إحداث دراما سيربطها مستمعوه دائماً مع النقطة التي أراد أن يؤكدها. لن ينسى أحد تحذيراته. لم أملك إلا أن أدهش من فعله المثير للتساؤل ولكن المنطوي في نفس الوقت على نكران الذات. كان يشعر بإخلاص شديد أنه يجب أن يوصل رسالته إلى درجة أنه كان مستعداً لأن يخاطر بسمعته في الحقل العلمي التي ترتبط كثيراً بالتقدير الخارجي - ما الذي يظنه زملاؤنا هنا. ظهر الكثير من التقارير منذ ذلك الوقت تظهر أن نسيج الدماغ بعد الوفاة لا

يتهدم بالسرعة كما كان يعتقد. لذلك فإن الكلمة الأخيرة عن تshireع الجنة السريع قد يكون ببساطة غير ضروري.

في ربيع سنة 1988 تلقيت بعض الأخبار السيئة. وصلت هيئة توجيه أطروحتي، والتي اشتملت على الكثير من الأساتذة الجامعيين المرموقين من داخل هارفارد وخارجها، إلى أن هدفي - وهو إظهار أن جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا لها دور في إمراضية الزهايمير - كان قاصرا لأن جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا لم تظهر طفرة تجعلها جينة المرض. وكما قرر روبرت هورفتز وأعضاء آخرون في الهيئة، «لقد أظهرت لنا ما ليس هو ماهية جينة الزهايمير»، على عكس ما هي ماهيتها. كان هورفتز، المشهور بسبب سببه الدودة المجهرية كينورهابديتس إليغانز، عالم أحياه جزيئية عظيم، وأستاذ جامعي يشرفك أن يكون في هيئة أطروحتك، ولكن كان له سمعة بأنه يطلب الكثير من طلاب التخرج. كانت استجابتي للهيئة، «كنت أظن أن هدف الطريقة العلمية التقليدية هو أن أستبعد النظريات، لقد أظهرت نسيلة جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، وحددت خواصها، واستبعدت نظرية أن تكون هي سبب داء الزهايمير». لكن تمادي لم يقنع أحداً. كان القرار بأن اختار جينة الزهايمير مرشحة أخرى، وأعزلها، وأقوم باختبارات الارتباط مرة أخرى من جديد. الأسوأ من ذلك، هو أنني لن أستطيع أن أخرج في

ربيع سنة 1989 كما كنت آمل، ولكن إن أنجزت المهمة الجديدة التي أعطيت لي، فإني سأحصل على الشهادة الجامعية بعد سنة. كان يبدو أن طرفي الوعر نحو الدكتوراه سيبقى ورعاً إلى أن أخرج.

لمشروعي الجديد اخترت عائلة لديها ثلاثة جينات متفعلة حرارياً، زعم أن أحدها على الصبغي 21 وأنه المتهم الأساسي من ناحية حمل طفرة ألزهايمير. وهكذا، عوداً على بدءه، وجدت نفسي متورطاً جداً بتصيد الجين «الأخرى» على الصبغي 21، والتي لم يكن لدى أي شخص أدنى فكرة جديدة عنها. سميت الجينات بالمتفعلة حرارياً لأن بروتينات هذه الجينات تتفعل في الجراثيم في ظروف حارة جداً. تحمي هذه البروتينات الخلايا في الجسم البشري من البروتينات المؤذية الناتجة ثانوياً عن الحرارة العالية، أو الذيفانات، أو الشدات الأخرى. افترضت أن بروتين جين متفعلة حرارياً طافرة تسهل القطع الخاطئ لبروتين الطليعي للنشوانى بينما مما يؤدي إلى زيادة النشوانى، ومن ثم داء ألزهايمير. عملاً في مختبر غوسيلا، بحلول خريف سنة 1989، كنت قد عزلت ووضعت على الخارطة الجينات الثلاث المتفعلة حرارياً. ظهر أن الجينات الثلاث لا ترتبط بآلزهايمير فقط، بل حتى لم يكن أي منها على الصبغي 21، على عكس ما كان قد نشر من قبل. وهكذا وقفت مرة أخرى، خاوي اليدين كما من قبل. مازلت لم أتمكن من

الحصول على طفرة جينية مرتبطة بمصدر المرض، وهو القصد الأساسي لأطروحتي، ولكن كان يجب علي أن أأمل بأنه لا يوجد أي سبب منطقي يجعل هيئة أطروحتي ترددني مرة أخرى.

كنت قد أصبحت بإحباط شديد بسبب اضطراري لأن آخذ تلك اللفة الزائدة للحصول على شهادة الدكتوراه، حتى أني لم أكتب أي مقالة رسمية في مجلة عن موجودات الجينات المفعولة بالحرارة. بينما كنت أكتب أطروحتي ببطء، تابعت فوراً أبحاثي حول البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا - خاصة كيف انتهى المطاف بالقطعة نشوانى - بيتا من البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا في لويحات المرض.

بينما كنت أحضر اجتماعاً للعلوم العصبية في لا جولا في وقت سابق من سنة 1989، زرت بعثة جورج غلينز، ووقفت في الساحة خارج مختبره في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو - لم أتمالك أن لااحظ أن غلينز كان يحب التدخين، مدخناً للكثير من لفافات مارلبورو بتثال سريع - بحثنا كم سيكون رائعاً لو علمنا بدقة كيف ينفصل النشوانى - بيتا من بروتينه الأم. قد يستطيع المرء عندها أن يستهدف تلك الآلة بدواء ما ويوقف تراكم النشوانى في الدماغ. عبرت عن استغرابي لغياب الطفرة على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، والتي كان يبدو، حسب جميع المعطيات، أنها يجب أن تكون موجودة، ولكنها لم تظهر إلى السطح. كان غلينز لطيفاً وبمثابة العم الناصل «إبق

تركيز بالكامل على البروتين الطليعي للنشواني بيتا؛ إنه الوسيلة إلى نهاية ما».

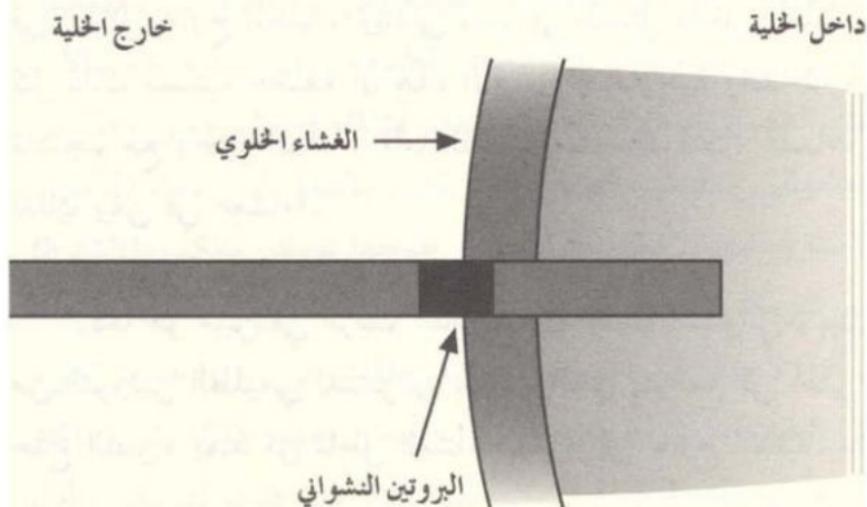
كانت تصعب متابعة كل قطعة جديدة من الأدلة التي تخرج من المختبرات، وكان يصعب أكثر معرفة مكان كل قطعة في أحجية إمراضية الداء. كتب دينيس سيلكوي في تعليق في مجلة العلوم بأن «الانفجار في الأبحاث» في نشواني ألزهايمر كان يسبب للباحثين «ما يشبه حرج الغنى». كان أبرز ما في التقدم المستمر يتضمن إشارات جديدة إلى أن البروتين الطليعي للنشواني بيتا يساعد في الحالة الطبيعية على تغذية الاتصالات بين العصبونات والحفاظ عليها. لذلك فإن البروتين الطليعي للنشواني بيتا غير الطبيعي قد يكون بالفعل نعي وفاة للدماغ. كانت إحدى الأفكار القيمة التي طرحتها بروس يانكنر بالاشتراك مع شريكه السابقة ريتشارل نيف في مشفى الأطفال هي أنه يمكن لأجزاء من البروتين الطليعي للنشواني بيتا، عندما تطرح من الخلايا، أن تصبح سامة. إذا أمكن إظهار ذلك بشكل أكثر إقناعاً في التجارب على العصبونات، فإن ذلك قد يكون أول دليل قوي على أن شذوذات البروتين الطليعي للنشواني بيتا قد تخرّب دوائر الدماغ العصبية.

كما هو متوقع، فإن الكثير من المختبرات كانت تحاول أن تعلم كيف تتجمع قطع نشواني - بيتا النصوفة في اللويحات الدماغية. بعد أن يصنع البروتين الطبيعي للنشواني بيتا الكامل عميقاً ضمن الخلية، فإنه ينقل إلى غشاء الخلية الخارجي. يجعله ذلك بروتيناً «غشائياً»، بدلاً من أن يكون بروتيناً يطوف في أرجاء الخلية، أو مطروحاً بكماله خارج الخلية. وهو يعلق في غشاء الخلية، مثل لص يحاول الخروج من النافذة، كما تصف ذلك دورا كوفاكس، وهي عالمة أحياء خلوية في وحدتي. تقول كوفاكس بأن «قسماً من اللص - البروتين يتسلى في السائل خارج الخلية، ويتدلى قسم في السائل داخل الخلية، كل ذلك بسبب حقيقة أن هذه الأقسام الخارجية والداخلية تنضم مع وجود الماء». أما القسم المتوسط فنفور للماء، لذلك يبقى في الغشاء».

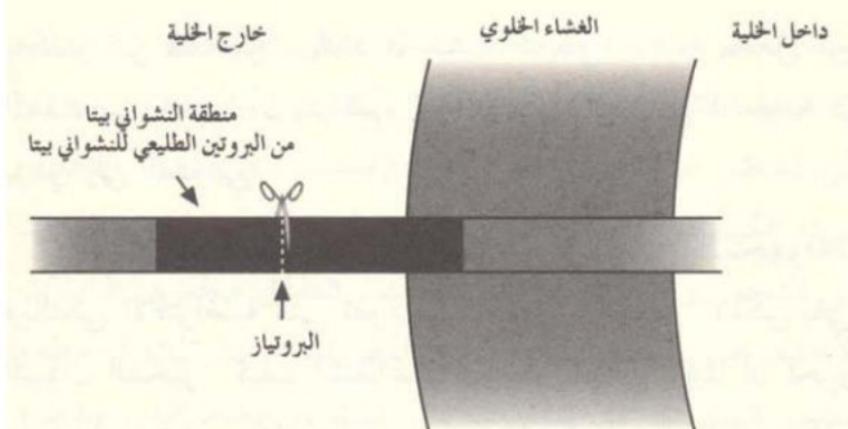
كما هو مبين في الرسم التالي، فإن القسم النشواني - بيتا من البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، والذي يتوضع في أعلى جذع اللص، يمتد من داخل الغشاء مباشرة إلى خارج الخلية.

لقد افترض أنه مثل الكثير من بروتينات الغشاء الأخرى، فإن جزءاً من القسم الخارجي للص يتحرر بانزيم، منطلقاً إلى شأنه. إن سؤال جائزة الأربع وستين ألف دولار، سيكون إذاً كيف انتهى المطاف بقطعة النشواني - بيتا القصيرة فقط إلى

وسط اللوبيحة النشوانية؟ هل كانت خلية سليمة تفرز بشكل فاعل النشواني بيتا عبر آلية قص معقدة ببروتيازات معينة، حيث تجمعت بعد ذلك النشواني - بيتا في اللوبيحة النشوانية؟ أم طرحت الخلية الميتة كامل البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، حيث شكلت بعد ذلك لوبيحات، ثم قطعت ببروتيازات أخرى ليترك النشواني - بيتا فقط في اللوبيحات؟ إذا كان هناك أمل في أن تنقص الأدوية إنتاج البروتين النشواني، فلا يمكن أن تطور هذه الأدوية قبل أن يتحدد الطريق الحقيقي للنشواني.



الشكل 6.1 بروتين جينة البروتين الطبيعي للنشواني بيتا وقطعة النشواني - بيتا الصغيرة. رسم: روبرت موار.



الشكل 6.2 البروتين الطبيعي للشوانى بيتا مقسوم بالبروتياز «الجيدة» رسم روبرت د. موار

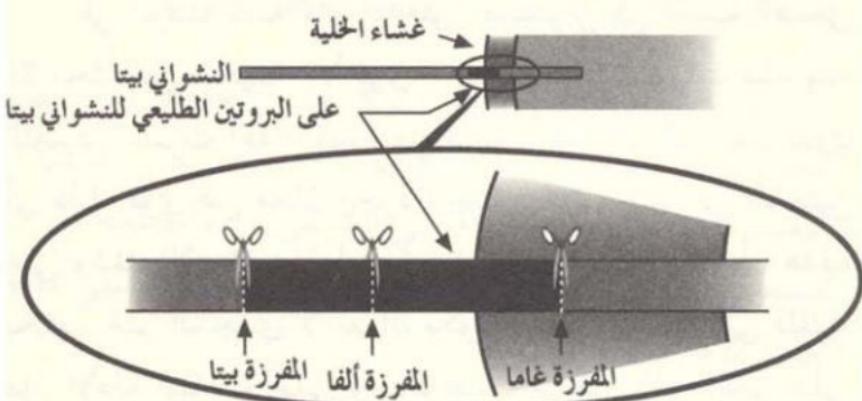
اتسعت التخمينات حول المكان الدقيق الذي يقص فيه أنزيم القطعة الخارجية للبروتين الطبيعي للشوانى بيتا. كان عدد كبير من الباحثين يجوسون السؤال. في منتصف سنة 1990، في تقارير منشورة بفارق عدة أشهر، أعطى سانغراي سيسوديا في كلية جونز هوبكينز للطب وعالم الكيمياء الحيوية فريدي إيش في مركز أثينا للعلوم العصبية أخيراً شيئاً ما. أظهر سيسوديا مكان القص بكامل الاحتمالات، وحدد إيش مكان الانشطار الفعلي. حدسو أنه بحكم الواقع فإن البروتياز تقوم بالقص في منتصف الشوانى - بيتا، محرة القطعة الخارجية الطويلة من تلك النقطة للأمام. مثل ذلك فاعلية طبيعية تماماً، وهي حادثة روتينية للبروتين الطبيعي للشوانى بيتا. وانظر ماذا يعني ذلك! لأن ذلك القص يحصل في وسط الشوانى - بيتا، فإن الشوانى - بيتا

ينكسر إلى قطعتين - يفقد فاعليته! تتعطل! - مما يجعل من المستحيل عليها أن تترافق. هذا الطريق الطبيعي «الجيد» لا يؤدي إلى الشواني.

أطلق اسم ألفا على البروتياز غير المرئية، المجهولة، وبالتالي الافتراضية التي تقوم بهذا القص «الجيد». ولكن بقي السؤال المحير: كيف استطاعت القطعة نشواني - بينما أن تحرر وحدتها وتنتهي بكمالها في اللويحات؟ تبع السؤال جواب منطقي: من المحتمل أن هناك بروتيازان آخران يقصا الشواني - بينما في كل نهاية منه، فاصلاه عن البروتين الطبيعي للنشواني بينما لينطلق في طريقه إلى التراكم. سمي هذان البروتيازان غير المرئيين، الافتراضيين بينما وغاما. أهم ما في الأمر، إذا وجدت البروتيازات فعلاً، فإنها يجب أن تنطلق في طريق غير طبيعي «سيء» يؤدي إلى الشواني.

سميت جميع هذه الأنزيمات النظرية الثلاث - ألفا، بينما، وغاما - المفرزات؛ يسمح فعلها المحطم بإفراز القطع. (المفرزات هي أجزاء من البروتياز، والتي هي نوع من الأنزيمات. تعمل الأنواع الثلاثة من الجزيئات كمقص يقص البروتينات الأخرى). هذه الجزيئات عميقة، سحيفة البعد، ثبت في السنين اللاحقة أنها صعبة التصييد والتعيين. تصف ويلما واسكو، وهي عالمة أحياء خلوية وباحثة أساسية في وحدتي بأن «الأمر يشبه الإيمان بالجن، يجب أن تؤمن بأنها موجودة».

هناك الكثير من المظاهر المثيرة التي يمكن أن تتعلق بالمفرزات بيتا وغاما التي يفترض أنها تحرر النشواني بيتا السليم وتؤدي إلى تشكل النشواني. إذا أمكن الإمساك بأي منهما وتحديد هويته الكيميائية، فقد يمكن إيقاف عمله، مما يمنع النشواني بيتا من التحرر والتراكم في اللويحات. انطلاق مُخبرِي طاولات الاختبار على الفور للتحري عن المفرزات. منذ تلك اللحظة، استمر الحديث عن شائعات بأن البيتا أو الغاما قد وجدت، بدون أي تأكيد قوي لاحق.



الشكل 3.6 البروتين الطبيعي للنشواني بيتا وموضع المفرزات الثلاثة. رسم: روبرت د. موار

اجتمعت لأول مرة بسام سيسوديا - الذي كان له شاربان كبيران، وأصله من أودابور في الهند - في مؤتمر داهليم سنة 1990 عن الاضطرابات العصبية في برلين. كنت قد رأيت اسمه

في الكثير من مقالات المجلات - كما كان قد قرأ أسمى - مما أعطى الانطباع لكل منا بأن الآخر عالي الرتبة رمادي الشعر. نظر كل منا إلى الآخر ولأول لمحه كان لدى كل منا نفس الارتكاس. قال لي «كنت أظن أنك أكبر بكثير!»، وأجبت «رباه، ظننت أنك كذلك!». ضحكنا كثيراً حول ذلك وأصبحنا أصدقاء للتو.

في الوقت نفسه كان الباحثون مستمرين في تقليب الصبغي 21 بحثاً عن الجينة «الأخرى». مرت ثلاث سنوات منذ بدء التصييد. سبرت أعداد كبيرة من د.ن.أ. عائلات ألزهايمر بدون أي دليل قوي عن مكان وجود الجينة. كان الكثير من الباحثين على وشك الإعلان، إن لم يكونوا قد أعلنوا بالفعل، بأن هدف بحثهم غير المجدى لا بد أن يكون شبحاً. إضافة إلى ذلك، فإن الأدلة الباهته على وجود عيب مرافق لأنزهايمر على الصبغيات الأخرى كانت تظهر إلى المسرح بالتدرج. كانت الأشكال الوراثية للسرطان، وأمراض القلب، وأمراض كبيرة أخرى، قد بدأت تربط بجينات كثيرة، وكان القبول يتزايد بأن الزهايمر الموروث نتج من جينات كثيرة معيبة على صبغيات كثيرة وأن الحقل يجب أن يوسع بحثه.

مع ذلك، كان من الصعب جداً التخلص من الصبغي 21،

خاصة أن الأشياء على مستوى الجزيئات يمكن أن تكون معقدة وصعبة القياس بحيث يخدع العلماء بالاعتقاد بأنها غير موجودة. يجب علينا نحن العلماء أن نذكر أنفسنا باستمرار بالمثل الشائع: إن غياب الدليل على وجود شيء ليس بالضرورة دليل على انعدامه. فكر في الأمر بهذه الطريقة. إذا بحثت عن كنغر صغير في السهول العشبية ولم تجده أبداً منها، فإن ذلك لا يعني أن الكنغاري غير موجودة. قد تكون بعيدة جداً لا يمكن رؤيتها؛ أو قد تكون مختبئة خلف هضبة صغيرة، تقلب على ظهورها؛ أو قد تكون واقفة في ساقية الماء، تشرب لفترة طويلة.

إن انعدام الدليل ليس دليلاً على العدم. كان أعضاء المختبر يسمعونني أكرر ذلك مرة بعد مرة. على الرغم من التصديق غير المجدى في أعلى الصبغي 21 وأسفله، فإلى أن تستنفذ جميع الاحتمالات يبقى هناك احتمال بأن الصبغي موطن لعيوب الزهايمير.

كان اليوم الذي أنهيت فيه طباعة أطروحتي مناسباً جداً حيث كان يوم سباق ماراثون بوسطن، يوم الوطنيين في نيسان/أبريل سنة 1990. أسرعت أصابعى على لوحة المفاتيح، ولم أكن متأكداً من أنني سأنهي سباقى في الوقت المطلوب. في اليوم التالي، شاهدت على التلفاز فريق الجوادب الحمر وتمنيت لو

أتنى لم أفعل ذلك. كان الفريق يسحق من قبل مالواكي، وانتهت المباراة 18 - 0. كنت أخشى أن يكون ذلك طالع سيء على أطروحتي. ولكن، في بداية أيار/مايو، دافعت لمدة ساعتين عن أطروحتي في البناء بـ في كلية الطب وسار كل شيء بيسر مع أنه لم يجر احتفال في القسم بعد ذلك، مثلما كان يجري بشكل تقليدي. جاء شخص واحد يهشتي وهو يحمل زجاجة كتب عليها «مبروك دكتور رودي». كنت أحتاج فقط إلى هذه الشهادة لكي أترك عذاب الدكتوراه وأبحر في العالم - عالم أحياء عصبية حر. من حسن الحظ أن وحدة غوسيلا للوراثيات العصبية كانت ستبقى دائماً موطنية للمستقبل المنظور. كما فعل غوسيلا بعد أن حصل على الدكتوراه من مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا، فإني تخطيت التمريرين بعد الدكتوراه وانضممت إلى الهيئة التعليمية في هارفارد كموجه في الأمراض العصبية.

ولكن عندما جاء يوم البداية، جاء مطب آخر. مباشرة قبل المسير الاحتفالي إلى ساحة هارفارد، اتبعًا للتعليمات - والتي ربما كانت أفضل مما حصلت عليه في خمس سنوات - ذهبت إلى الخط المعين لي لأجد نفسي محاطاً ببحر من الوجوه الغريبة. اكتشفت أتنى كنت بين خريجي كلية الشريعة! هل هذه نكتة ما! نبهت إلى أن قدم الغراب المطبوعة على ردائى كانت حمراء، وهذا رمز كلية الشريعة، وليس خضراء وهو رمز كلية الطب. كل ما استطعت التفكير فيه هو أتنى عندما استأجرت

رداً في مستودع هارفارد، أخطأ أحدهم وأعطاني الرداء
الخطأ، مما جعلني أنضم للخطأ الخطأ.

سرعان ما جريت عبر الساحة منضماً إلى زملائي. لم أكن
لأنجح كمدرس للشريعة.

مباشرة قبل التخرج، تلقيت مكالمة من بلاس فرانغيون،
وهو عالم كيمياء حيوية وخبير عن البروتين النشواني في كلية
طب جامعة نيويورك. في سنة 1982، قبل عزل غلينر لبيتيد بيتا
داء الزهايمر، تميز فرانغيون - الذي صدف أنه ابن عم بعيد
لماريا فرانغيون، زوجة جيم غوسيلا - بعزل أول بروتين نشواني
متزافق مع اضطراب دماغي: داء نشواني وراثي شوهد في
عائلات في آيسلاند، تبدأ أعراضه بسكتة دماغية يمكن أن تؤدي
إلى الخرف. كان البروتين النشواني مقصوراً على الأوعية
الدموية، وكان بروتينه مختلفاً عن نشواني - بيتا. أخبرني
فرانغيون أنه كان يعمل على د.ن.أ. عائلة هولندية أبدت نمطاً
آخر من الداء النشواني الموروث المشاهد في الأوعية الدموية.
هل أستطيع أن أساعده في تحديد تسلسل د.ن.أ العائلة؟ أخبرته
أنني سأكون سعيداً بذلك. تركني بملوئة صغيرة، مع أنني لم
أفكِر كثيراً بالموضوع في ذلك الوقت. بينما لم تكن أعراض
العائلة الهولندية تماثل ألزهايمر، كان بروتينها النشواني يماثل
نشواني - بيتا. وكان يظن أن أولئك المصابين قد يكونون
حاملين لطفرة في جينة البروتين الظليعي للنشواني بيتا لديهم.

أخبرت جوليا عائلتها أن الاحتمال الأغلب هو أنها مصابة بداء ألزهايمر وليس بالفصام، وأنها قد تعيش من خمس إلى ثمان سنوات أخرى. بعد إحدى عشرة سنة، سنة 1978 في الرابعة والخمسين من عمرها، ودعت جوليا تاترو نونان عالمنا هذا. عانت عائلتها في محاولة لتأمين عناء جيدة لها، ناقلة إليها باستمرار جيئة وذهاباً بين منزلها وأماكن العناية الخارجية.

كانت العناية بها في المنزل ومساعدة العناية على مدار الساعة باهظة التكاليف حتى أنها استنفذت كل قرش من دخل جون نونان. عندما كانت في المنزل، كانت جوليا تبكي بدون سبب، وتقول أشياء غريبة جداً، وتبقى قلقة ومشوشهة حتى أن كل ما تمكن جون وأولئك القاطنين في المنزل من جمع فتاته من حياة عائلية كان يتفكك بسرعة. كان المساعدون يرحلون بسبب أو آخر، وكانت جوليا تنقل مرة بعد مرة إلى دار عناء آخر، ولكن لفترة وجيزة فقط. لم ترغب الكثير من المؤسسات أن تحمل مسؤولية مريضة تميل لأن تتجول طوال ساعات الليل ولأن تكون مخربة. لذلك كانت جوليا تعود إلى المنزل من جديد. قبل أن تموت، اتخذ جون القرار الصعب بطلاقها. وحيث أنها لا تملك أي شيء، صارت تحت رعاية الدولة، وصارت بذلك مؤهلة لأن تحصل على معونات العناية الصحية من مؤسسة المعونة الصحية.

- 7 -

طفرات، إلهامات

الأكثر غالاكثير،
مشكلاً رواقاً
أضيق
أو محراياً
من «نعم ونعم»
- كاي ريان، «نعم ونعم»

أحسن الكثير منا بالحيرة التامة وقد حل علينا العقد الجديد.
لم تظهر طفرات في الد.ن. أ المرتبط بألزهایمر في العائلات
الكثيرة المصابة بداء أللزهایمر الباكر البدء التي درست في قارات
مختلفة - خاصة جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا؟ إن النوع
الباكر من المرض سببه عيب جيني واضح. ولكن لم نكن لنستطيع
أن نأمل بإظهار تأكيد على العلاقة سبب - نتيجة بين الجينة المعيبة
والمرض إلا بتحديد الطفرة.

جلست وغاي سالفيسيين على مصطبة فندق فيلا دي مار في مساء دافئ من أمسيات شهر تموز/يوليو سنة 1989، إنه مكان عالي يطل على خليج بوليكاسترو في جنوب إيطاليا، نجترع شراب غرابة الإيطالي، وننظر إلى الماء المتدقق وقارب الصيد الراسية بعيداً في الأسفل، كل ذلك ونحن نتبادل المعلومات حول ما وصلت إليه الأبحاث عن النشواني. كان سالفيسيين آنذاك عالم كيمياء حيوية في جامعة ديوك، وكان كل منا قد خط في ماراتيا لحضور ورشة عمل ناتو عن مثبتات البروتياز المتعلقة بالدماغ. بعد أن تبادلنا الأخبار والنمائم حول المختبرات الأخرى، انتهى بنا الأمر إلى نقاش حول التساؤل عن وجود طفرة على الصبغي 21. على الرغم من أن معظم العاملين في الحقل كانوا قد بدأوا بالشك بوجود جينة «آخر» وتحولوا بأبحاثهم إلى صبغيات أخرى، فإن الارتباط الذي أعلنه مشفى ماساتشوستس العام سابقاً مع الصبغي 21 كان لا يزال قادرًا على صنع أujeوبة واحدة.

تساءل سالفيسيين وهو يفكر بعمق، «ماذا تظن إذاً».

«أعتقد بوجود عيب على 21؟».

«اسمع إذاً. إذا كان هناك عيب فعلاً، فسنرى شهاباً - هناك بالضبط»، قلت ذلك وأنا أشير إلى السماء المليئة بالنجوم. «الآن بالتحديد». كانت تلك لعنة كثيراً ما كنا نلعبها أنا وشقيقتي التوأم آن في طفولتنا. لم أكمل كلماتي حتى انقض خط

رائع مباشرة أمامنا. جلسنا مندهشين ومن ثم مضينا حتى وقت متاخر من الليل نتجرع الغرابا. بقيت أياماً أتساءل ما إذا كانت تلك الإشارة تعني أي شيء سوى مجرد الصدفة.

في شهر تموز/يوليو نفسه، على بعد عدة مئات من الأميال شمالاً في جامعة أنتويرب، كانت عالمة جينات جزيئية لا تزال تبحث عن طفرة ألزهايمير، ليس على الصبغى 21 فحسب، بل على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا فيه. كهداف ماهر، لم تكن كريستين فان برويكهوفن تستحي من التحدث عن ميل المجلات الطبية لأن تنشر «قمامدة» مثيرة لل مشاعر في موضوع ما، أو حتى عن قلة دعوة العقل العلمي الذى يسيطر عليه الرجال لعالمات نساء. بنفس المزاج، لم تكن تتورع عن اتباع إحساسها الداخلى - حتى فيما يتعلق بجينة بحثت في كل أرجائها بحثاً عن العيب.

كانت إثارة فان برويكهوفن فرصة لا مثيل لها. مباشرة فوق بلجيكا، في مدینتين على الساحل في شواطئ هولندا المسطحة، كانت تعيش أربع عائلات تربطها صلة قرابة بعيدة وكانتا يصابون بمرض نشوانى نادر جداً يخرب فيه النشوانى أوعية الدماغ الدموية، مما يفسر التزف الدماغي الذى عادة ما يكون مميتاً بعمر الخمسين إلى الستين. إن المرض الذى كان هو نفسه الذى يبحثه بلاس فرانغيون، يعرف باسمه الطويل التزف الدماغي الوراثي مع الداء النشوانى من النمط الهولندي.

على عكس داء ألزهايمر فإن النزف الدماغي الوراثي مع الداء النشواني من النمط الهولندي لا يغمر القشرة الدماغية باللويحات والكتل المتشابكة، وقبل حصول السكتة الدماغية لا يعاني إلا القليل من المرضى من الخرف. ولكن، وكما قلنا، فإن التوضع النشواني في هذه الحالة النادرة في أوعية الدماغ يتكون من البيتيد النشواني بيتا، تماماً مثل ألزهايمر. تم اكتشاف ذلك من قبل مختبر بلاس فرانغيون بعد ستين من عزل غلينر للنشواني - بيتا.

كان لدى فان برويكهوفن إحساساً داخلياً قوياً بأنها ستتجدد طفرة مرتبطة بالمرض الهولندي في جينة البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، وناقشت، بشكل منطقى جداً، أنه حيث يوجد العيب الهولندي فقد يكمن عيب ألزهايمر. بعد الحصول على الد.ن.أ من عينات دموية من أفراد العائلة المصابةين بالنزف الدماغي الوراثي مع الداء النشواني من النمط الهولندي الأحياء إضافة إلى الد.ن.أ المستخلص من النسيج الدماغي للأموات، والذي كان يجمعه المشرح المرضى في جامعة لايدن في هولندا، قام مختبرها بالتعاون مع الباحثين في لايدن بهذه أبحاثهم. في شتاء 89/90، تأكدت العلاقة. نعم! كان الداء الهولندي متراافقاً مع شيء معيب على الصبغى 21. كان هناك حاجة للمزيد من التحليل لمعرفة ما إذا كان العيب يقع فعلاً على جينة البروتين الطبيعي للنشواني بيتا موضع الشك.

كان جون هاردي، وهو عالم كيمياء حيوية يرأس مختبراً في قسم الوراثيات الجزيئية في مشفى كلية طب سنت ماري في لندن، وصديق قريب لفان برويكهوفن، قد لعب دوراً هامشياً في البحث. أصبحت أكثر فأكثر معرفة ومحبة لجون هاردي - وهو رجل أشعث يشبه كثيراً المعني بول مك كارتني بشعره الطويل الأشقر القذر. كان لديه قدرة عجيبة على اختصار البحث وتمييز المعطيات ذات المعنى من الهراء. ومثل الكثيرين منا، كان هاردي قد فقد الإيمان بإمكانية إيجاد عيب ألزهايمر على جينة البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا، ولكن عندما بدأ تفاصيلها فان برويكهوفن بالإمساك بطفرة الداء الهولندي، حتى زميلها على إلقاء نظرة أخرى على جينة البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا. كان العالمان يشتراكان في مجمع مشترك من عائلات ألزهايمر، كانت إحدى العائلات - وهي عائلة أحضرها هاردي للبحث - تعطي إشارات على وجود خلل فعلاً على الصبغي 21. لذلك جدد مختبر هاردي على الفور تحديده لتسلسل الأسس في جينة البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا تحت توجيه عالمة الوراثيات الجزيئية أليسون غوتي.

روت لنا فان برويكهوفن أنها عندما قدمت مقالتها عن ارتباط الداء الهولندي بالصبغي 21 لمجلة العلوم، كانت هي وأعضاء مختبرها في الواقع يحتفلون بهدوء باقلاب أكبر بكثير. كانوا قد عزلوا طفرة الداء بعينها، وكانت تتوضع تماماً في جينة

البروتين الطبيعي للنشوانني بيتا، تماماً مثلما تنبأت. قررت أن تنتظر وتنشر تلك الأخبار الأضخم في مقالة منفصلة. ولكن، ولدهشتها، سمعت أن فريقاً آخر - مختبر بلاس فرانغيون في جامعة نيويورك - استخلص أيضاً الطفرة الهولندية وستنشر مقالته في نفس العدد في شهر حزيران/يونيو سنة 1990 من مجلة العلوم التي جدول فيها نشر مقالة فان برويكهوفن عن الصبغي. كان ذلك، على سبيل السرد، يمثل العمل على تحديد تسلسل الد.ن.أ الذي ناقشه مع فرانغيون مباشرة قبل تخرجي، ولكنه أعطاه في النهاية لطلابه بعد الدكتوراه إثبات ليثي، والذي كان في الحقيقة الكاتب الأساسي للمقالة. لم يكن لدى فان برويكهوفن أدنى فكرة على أن باحثي لايدن كانوا قد تشاركوا في نسخ العائلات الهولندية مع فريق فرانغيون.

وهكذا كان تفوق فريق نيويورك بفارق ضئيل على فريق فان برويكهوفن قد انتهى ما يشبه سباق دراجات من نوع ما بنهاية متقاربة جداً. وكما يلاحظ جون هاردي حول المساعي العلمية، فكثيراً ما يحدث أن يتجارى فريقان كدراجتي رهان بدون أن يعلم أحدهما بالضرورة عن وجود الآخر - يتقدمان للأمام، ويقعان، عجلة بعجلة، وكان الدرجتين متشابكتان. ثم في لحظة السباق الأخيرة، تقدمت إحدى الدرجتين. «في غضون أسبوع، يمكن لإحدى المقالتين أن تتحقق النجومية، بينما تغرق السفينة الأخرى».

مع ذلك فقد ظهر أن مقالة فان برويكهوفن عن الارتباط قد أعطت دعماً مؤكداً مهماً لمقالة فراغييون عن الطفرة. ولكن الأهم من ذلك، بسبب المعلومات التي أعطتها لجون هاردي، فإن فريقه في لندن كان منشغلاً بتحليل جينة البروتين الظليعي للنشواني بينما في عائلة ألزهايمر المعنية. عندما انتشر الخبر بأن فراغييون قد اصطاد برمحة الطفرة الهولندية، وجد هاردي وغوتي وزملاؤهما أنفسهم في موقف مثالي. «اتجهنا مباشرة للمكان ذاته على الصبغي 21 في عائلة ألزهايمر»، كما قال لنا هاردي. في غضون أسبوعين وجدوا ما كان المئات من الباحثين في العشرات من المختبرات يلاحقونه باستمرار لستينين كثيرة طويلة: استبدالاً ضئيلاً مسبباً لأنزهايمر في واحد من الأسس بدل آخر والذي يقع تقربياً حوالي سبعين أساساً بعيداً عن الطفرة الهولندية في جينة البروتين الظليعي للنشواني بينما! كان الأساس التينين يتوضع حيث يتوضع عادة السيتوزين. في البروتين الذي ترمز له الجينة، يتوضع الحمض الأميني إيزوليلوسين في المكان الذي يتوضع فيه عادة الفالين. تتعطل لأجل هذا السوية البشرية بالكامل.

جن جنون مختبر هاردي. لأول مرة في التاريخ حدد سبب لداء ألزهايمر. كان بلاس فراغييون من نواحي كثيرة - أولاً بمحلاحظة أن النشواني في ألزهايمر والهولندي كانوا مكونين من نفس القطعة البروتينية، ثم بتحديده الباكر للطفرة الهولندية - هو

الذى وضع أساس هذا الفتح التاريخي وكان هو الكناري الذى قاد الفار إلى الجبن.



الشكل 1.7 البروتين الظليعي للنشوانى بيتا: موضع أول طفرة اكتشفت لألزهaimer. رسم: روبرت د. موار

مع سمو قدر هذا الاكتشاف، فقد كان هناك منعطف مربك. لم تحمل أي من العائلات الواحدة والعشرين في مختبر هاردي الطفرة. بدا أن كتابة مقالة عن طفرة عائلة واحدة س يجعلها مهلهلة، ولكن هاردي كان على وشك الكتابة عندما تذكر فجأة بأنه قد اخترن في مجتمدة المختبر الد.ن. أ عائلة ألزهايمر أخرى كانت أليسون غوتى قد حصلت عليها قبل سنتين من آلان روس في جامعة ديو克. يذكر هاردي أن «آلان لم يكن يؤمن بأنه توجد طفرة ألزهايمر على الصبغى 21، ولأننا كنا نعتقد بوجودها أرسل لنا الد.ن. أ العائلة بقدر من التبجح». كان رأى آلان في ذلك

الوقت بأنه لا النشواني - بيتا ولا النشواني لهما دور هام في المرض قد صار مشهوراً في الحقل العلمي.

يقول هاردي بأنه «حالما تذكرنا العائلة الأخرى قمنا بفحصها، وكان لديها نفس الطفرة على جين البروتين الطبيعي للنشواني بيتا التي وجدناها في العائلة الأخرى». «كانت تلك معلومات قيمة حقاً، لأن إيجاد الطفرة في عائلتين غير قريبتين كان يؤكد، من وجهة نظري، أن الطفرة هي إمراضية مسببة للمرض. كان الدليل النهائي موجوداً في تلك العائلة». مع ذلك فقد وجد هاردي نفسه «في مشكلة محيرة»، كما يقول، لأنه لم يكن يستطيع أن يخبر روزيز بالموجودات. «ذهبنا لتسجيل براءة الطفرة عبر الكلية الإمبراطورية» - المشرفة على مشفى سنت ماري - «وأخبرنا المحامون هناك بأنه لا يمكن بأي حال من الأحوال أن تخبر أحداً خارج المختبر عما وجدناه» - إلى أن تطبع وثيقتهم - «لأن البراءة سيكون لها قيمة قانونية وسنكون قد قوضناها».

اتبع هاردي تلك التعليمات، ويقول أنه ندم كثيراً على ذلك. بعد أن قبلت مجلة الطبيعة تقرير هاردي/غوتி سرب أحد المحكمين المعلومات، حسب ما قال هاردي، وقال بأن التسريب وصل إلى آذان صحافي في مجلة نيوزويك سرعان ما اتصل بالآن روزيز لكي يعلق على الخبر. (بعد عدة سنوات سرد روزيز القصة بشكل مختلف، مخبراً مجلة العلوم أن

شخصاً ما قد أرسل له نسخة عن مقالة الطبيعة بالفاكس - من محطة بادنغتون للقطار في لندن). يقول هاردي بأن تصافر السماع عن طفرة البروتين الطبيعي للنسوانى بينما من مصادر غير ملائمة إضافة لمعرفة أن اسمه لم يكن مذكوراً بين كتاب المقالة جعل روزيز «يفقد صوابه بالكلية». قام هاردي الذي لم يكن يشعر بأي التزام بأن يضع روزيز بين الكتاب، حيث أن روزيز نفر من الصفي 21، بإرسال رسالة إلى روزيز، ولكنها وصلت بعد أن حصل الضرر.

سرعان ما بدأ هاردي بتلقي سلسلة من المخابرات الهاتفية شديدة اللهجة. كان روزيز المشتعل غضباً هو أول من اتصل؛ ثم بوب ويليامسون، رئيس هاردي ورئيس قسم الوراثيات الجزيئية في مشفى سنت ماري، الذي لابد أن روزيز قد اتصل به، كما يقول هاردي؛ ومن ثم المؤسسة القومية للصحة التي كانت تدعم روزيز؛ ثم المحامين من جامعة ديوك، التي يعمل فيها روزيز. يقول هاردي أنه عندما يكون موضع الهجوم فإن فرائصه لا ترتعد. أنا أرتكس بشدة لمن يصرخ علي ويزعق بي». وكان مما يضرم النار هو «فكرة أن هذه الطفرة التي هي أول ما كشف قد تكون هي فحسب الطفرة الأئمة - ويسمى بذلك أمر ألزهايمير بالكلية. وها قد وجدت الطفرة من قبل مجموعة إنكليزية صغيرة». في محاولة لإطفاء اللهب، أشرك هاردي روزيز ومارغاريت بيريكان - فانس شريكه روزيز في

المختبر ككتابين مشاركين في المقالة، ولكن ذلك لم يخدم الأمور. يقول هاردي بأننا «لم نتوافق أنا وألان كما يجب منذ ذلك الوقت». «أظن أن القصة تظهر بأنني كنت على خطأ. أنظر إلى الخلف ولو عاد الزمن لما فعلت ما فعلته. كنت سأتجاهل محامي البراءة وأخبر آلان».

قبل أن تصل كتابات فريق هاردي للطباعة في شهر شباط / فبراير سنة 1991 بعدة أشهر كانت الهمسات حول طفرة اللندنيين المصطادة تتناقل عبر أرجاء الحقل. وصلت الأخبار إلى من زميل أو آخر بعد أن انتقلنا، نحن المشكلون لفريق غوسيلا للوراثيات العصبية، إلى البناء 149 وهو المخزن السابق الضخم الذي تبلغ مساحته 650,000 قدم مربع في ساحة تشارلستون البحرية والتي اشتراها مشفى ماساتشوستس العام وأعاد فرشها لتكون موطنًا لكم هائل من الأبحاث الطبية، وذلك من بين استعمالات أخرى. تقول الشائعات أنه خلال الحرب العالمية الثانية، فإن أكبر مخزون في العالم من الطوربيادات كان يخزن هنا. الآن وقد انتهت الحرب الباردة وكانت الحرب على الأمراض في تصاعد، كان مناسباً جداً أن يخزن البناء 149 خزائن الد.ن.أ بدلاً من الطوربيادات.

إذاً لم يكذب الشهاب فوق خليج بوليکاسترو! كان الصبي 21 يحمل عيوب ألزهايمر - مباشرة في جينة البروتين الظليعي للنشوانى بيتا! بعد سنوات من الانتظار ورؤية الطفرات

التي ترتبط بأمراض أخرى تكتشف بتسارع شديد، استطاع حقلنا أخيراً أن يعزل حيوانه الخاص. ولكن هذا تركنا بسؤال حام: كم من ألزهايمر الموروث بالتحديد سببته طفرة على جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا؟ هل فات البقية منا بشكل ما ذلك الخلل الصغير في أساس واحد عندما كنا نمسح الد.ن.أ في عائلات ألزهايمر الباكر البدء؟

كان يجب إعادة فحص جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا في مئات من الأقرباء عبر جميع أرجاء حقل ألزهايمر. كان هناك أمل كبير بأن «طفرة لندن» كما صارت تسمى، أو أي طفرة أخرى على جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا ستفسر توارث المرض في الكثير من العائلات المصابة بالمرض الباكر. ولكن بما أن الجينة وصبغيتها قد درسا بعناية في عدد كبير من العائلات، مع عدم ظهور أي معطيات، أو معطيات ضئيلة، تدل على تورط الجينة، فقد كان هناك تشاوئ مماثل. كانت العائلات الأربع في مشفى ماساتشوستس العام على سبيل المثال قد درست بعناية كبيرة، كنت أشك بوجود طفرة لندن في هذه الحالات.

وكان مما أثار مزيداً من الشكوك، هو أن أدلة جديدة كانت تدل على تورط صبغيات أخرى. في جامعة واشنطن، حلل عالم الوراثيات العصبية جياراتد شيلينبيرغ مجموعة من عائلات ألزهايمر الباكر البدء - أقرباء يعرفون باسم ألمان

الفولغا - وتوصلوا إلى دليل ينم على جينة ضعيفة كانوا شبه متأكدين أنها ليست على الصبغى 21، مما كان يلغى جينة البروتين الطليعي للنسوانى بيتا. وأشارت في نفس الوقت بيفي بيريكاك - فانس في مختبر آلان روزيز في جامعة ديوك، إلى أنها هي والعاملين معها قد تعقبوا المرض إلى الصبغى 19 في عدد قليل من عائلات صغيرة باكرة البدء. إذا صح ذلك الخط من التحقيق، فإن له قيمة لا تقدر بثمن. كانت الدراسات الوبائية تدل بأن مظهراً موروثاً يساهم في أكثر أنواع داء ألزهايمير شيوعاً - ظهوره بعد عمر الستين - وهاك هاهنا أول إشارة الد. ن. أ. على ذلك.

عندما نشر تقرير طففة فريق هاردي من لندن أخيراً في شباط/فبراير سنة 1991 بشكل رسمي في مجلة الطبيعة، حل صمت غير عادي على كتاب المقالة في مختبر لندن. يذكر هاردي أن «أجهزة الهاتف سكتت سكتة سكوت الأموات، لم يتصل أحد أبداً». «كان الأمر غريباً. كان الشخص الوحيد الذي اتصل بي هو إيقان لايبيريرغ من مركز أثينا للعلوم العصبية»، وهي شركة تكنولوجيات حيوية كانت تهتم بشراء براءة الطففة من الكلية الامبراطورية، وقامت بذلك في غضون شهر. «أحسينا في المختبر أن الناس كانوا مرتبيكين، لأن ما فعلناه كان بسيطاً جداً». لقد أخذوا المعلومات، وذهبوا مباشرة إلى الخطوط الخلوية لعائلة ألزهايمير الوحيدة التي أوحت بوجود خلل على

الصبعي 21، وهاهي الطفرة تجلس هناك متتظرة. ربما كان الصمت في المختبر ناتجاً عن حقيقة أن الكثير منا قد علم عبر الإشاعات عن وجود الطفرة. من ناحية أخرى لم تكن وسائل الإعلام صامتة أبداً. زعمت جريدة نيويورك تايمز على صفحتها الأولى «إيجاد طفرة جينية تسبب داء الزهايمر». في حين تفاءلت جريدة لندن تايمز أكثر وأكثر «الارتباطات العائلية تقدم أملاً في شفاء داء الزهايمر».

لقد مر حوالي سبع سنوات منذ أن عزل جورج غلينر وكاني ونغ البيتيد النشواني - بيتا من لوبيحات المرض الدماغية، وفجأة أعطى عملهم ثماره. وهذا قد قدم الحقل العلمي نظرية المفرزات المتألقة - المقصات الكيميائية التي قد تكون مسؤولة عن قطع النشواني - بيتا الموجودة والتي تراكم في الدماغ. ونحن نعلم الآن أن عائلتين على الأقل، وربما أكثر، من العائلات المصابة بالمرض الباكر البدء كانت تحمل جينية معيبة للبروتين الطبيعي للنشواني بيتا. هل أثرت هذه الجينية بالطريقة التي تعاملت فيها المفرزات مع البروتين الطبيعي للنشواني بيتا وحررت النشواني - بيتا؟ حوالي ذلك الوقت ظهرت طفرة لندن إلى السطح، وهذه موجودات أخرى جديدة تهز الحقل، مما يضمن أن يدخل عدد أكبر من الباحثين في شبكة النشواني.

في سنة 1990 وفي اجتماع في طوكيو، استمع المئات من العلماء ومعظمهم يابانيون بإصغاء بينما كان طبيب الأمراض

العصبية برووس يانكتر يخبر عن الكيفية التي أضاف فيها هو والعاملون معه في مشفى بوسطن للأطفال قطعة النشواني - بيتا، التي صنعوها في المختبر، إلى مزارع من العصبونات المستحصل عليها من حصين الجرذان. (الحصين كما نذكر هو أحد مناطق الدماغ التي تتأثر بشدة بداء الزهايمر). خلال يوم أو يومين، ماتت حوالي ثلاثة أرباع خلايا دماغ الجرذان بسبب ما بدا أنه سمية شديدة للنشواني - بيتا. كان هذا يعتبر أحد أهم ما تكشف في حقلنا حتى اليوم. منذ أيام أوّاس الزهايمر، ظل العلماء في حيرة ما إذا كانت بعض الملامح القاتلة للويحات النشوانية تسبب تنسّك العصبونات الذي يحصل في المرض. نعم لقد غمرت كمية كبيرة من المواد الدماغ، لكن الكثير أحياناً لا يعني بالضرورة السوء. دلت موجودات سابقة ليانكير وريتشيل نيف بأن جزءاً ما من البروتين الطبيعي للنشواني بيتا كان ساماً عصبياً.

ولكن هنا، كان على ما يبدو أول إظهار بأن بيتيد النشواني - بيتا الآتي من البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، عندما يتحرر فإنه قد يكون القاتل الفعلي الذي يستخدمه المرض لقتل العصبونات ومشابكها.

بالنسبة ليانكتر، كان تقديمـ لهـ هذهـ البصـيرـةـ العـظـيمـةـ أمـراـ مـرهـقاـ. يـذـكـرـ بـأـنـ «ـكـادـ لـاـ يـسـتـطـعـ أـنـ يـكـمـلـ عـرـضـهـ». ذـلـكـ أـنـ هـكـيـمـ كـانـ حـدـيـثـ الـعـهـدـ نـسـيـاـ فـيـ حـقـلـ أـبـحـاثـاـ وـحـدـيـثـ الـعـهـدـ بـالـكـلـامـ

إلى الملا، ولم يكن قلقاً فحسب، بل أنه إنزعج أيضاً بسبب حب اليابانيين للتصوير. استمرت أضواء الفلاش تلمع في عينيه، مما حدا به لأن يفقد تسلسلاً أفكاره.

بعد شهرين من الزمن في اجتماع العلوم العصبية السنوي، أعلن يانكتر أنه هو وفريقه قد قطعوا خطوة أخرى. كنت ضمن الحضور، ومثل كل من كان في الغرفة، كنت أصغي بإنصات. في هذه المرة حقن يانكتر وأعضاء الفريق النشواني - بيتاً مباشرة ضمن أدمغة الجرذان، وهنا أيضاً حصل أثر كبير سام. بعد وصف هذه الحصيلة، وعلى البديهة زين يانكتر كلامه بكلمات قليلة تذكرها من مكان ما. «لم يفت على» ملاحظة فريقه أن تشريح سمية النشواني قد تخدم كمدخلة علاجية لداء ألزهایمر. كانت كلماته المختارة مصاغة على كلمات مقالة واتسون وكرييك سنة 1953 عن اكتشافهم لبنيّة الـ د.ن.أ: «لم يفت على ملاحظتنا أن التزاوج المحدد الذي نفترضه يدل مباشرة على احتمال آلية نسخ للمادة الوراثية». يذكر يانكتر عن أدائه أنه «قال النكتة، ونجح المزاح».

بينما لم يكن الدليل على أن قطع النشواني - بيتاً قد يعني الموت للعصبونات لم يكن بحجم اكتشاف واتسون وكرييك. فإذا صحت موجودات يانكتر، فإنها ليست بنكتة على الإطلاق. قد تعطي معارف يمكن أن تساعد في النهاية في منع هجوم ألزهایمر على العصبونات. شحن وصف يانكتر الحقل، ولكن

مع الإثارة العظيمة، كان هناك تشاوُمًأً أيضًا. كان عمله يدور حول الافتراض الأساسي بأن النشواني - بيتاً يدور حرًأً في الدماغ. حيث أنه لم يعثر على النشواني - بيتاً إلا مقيدًأً في اللويحات، ولم يره أحد ينطلق حرًأً، فإن ذلك يدل على أنه لو كان فعلاً ينطلق حرًأً، فلا بد أنه يوجد بمستويات منخفضة جداً. مع ذلك فإن المستويات التي استعملها يانكتر كانت عالية جداً - ربما عالية إلى حد يجبر على حصول السمية. كان هناك شيء آخر يلقي بالشكوك: إذا كان النشواني - بيتاً ساماً، لا يجب أن يكون الأمر نفسه صحيحاً بالنسبة للويحات؟ مع ذلك فإن هذه التكتلات كانت تجلس أحياناً مباشرة قرب ما يبدو أنها عصبونات سليمة. وكان مما يثير الشكوك أيضاً هو أن مناطق الدماغ التي كانت مليئة باللوحات لم تكن تتوافق تماماً مع المناطق التي تبدي موت العصبونات الشديد.

هل يمكن أن يعني هذا أن النشواني - بيتاً حالما يتجمع في اللويحات يتوقف عن سميته؟ يتوافق ذلك مع النظرية التي كنا أنا وباحثين آخرين نستكشفها: إذا كان النشواني - بيتاً يوجد فعلاً متوجلاً حرًأً في الدماغ وكان حقاً مميتاً، فلربما كانت اللويحات تعمل في الواقع كآلية حماية تأخذ النشواني - بيتاً من المحلول حتى لا يؤذى الجسم.

حيث أني كنت في نضال عنيف لتحليل الكيفية التي تنظم فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتاً في الدماغ، فقد قاومت

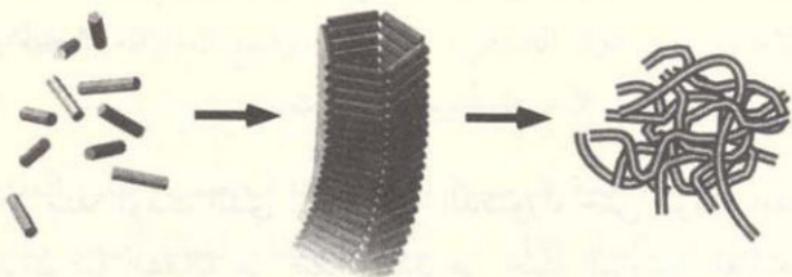
الإغراء بأن أذهب لطاولة الاختبار وأجرب تجربة يانكتر. ولكن الكثير من مجموعات البحث الأخرى أجرت الاختبار. رأى بعضهم ما رأه يانكتر - تدهوراً شديداً للخلايا في وصلات حчин الجرذان بالكمية من النشواني - بيتا المحققونة. ولكن آخرين، حتى مع تكرار المحاولات، وعلى حساب الكثير من الجرذان، لم يستطعوا أن يعيدوا نتائج يانكتر. كلما صرفوا المزيد من الوقت في المحاولة، وكلما زاد سخطهم، كلما زاد لومهم ليانكتر إما لعدم بوحه بالتفاصيل الدقيقة لبروتوكوله أو لتضخييم نتائجه.

كما ظهر للنور بعد ذلك، فقد كان هناك سبب وجيه لماذا استطاعت بعض المجموعات ولم تستطع أخرى أن تعيد التجربة، وهو تفسير يقول يانكتر أنه لم يكن قد انتبه إليه في البداية. في أنابيب الاختبار، تلتئم بببتيدات النشواني - بيتا بالتدرج إلى بعضها البعض وتشكل ليفيات قبل التكتل على شكل لوبيحات - وكان يبدو أن الليفيات هي السامة! قدم كريستيان بايك و كارل كوتمان من جامعة كاليفورنيا في إيرفайн للحقل العلمي هذه الهدية من التبصر. إذا لم تكن الببتيدات قد حضرت بشكل صحيح، أو لم يسنح لها الوقت لتنتشر، فإن النتائج لم تعط الأثر السام نفسه. صدف أن غرفت تجربة يانكتر من هذا الشرط الضروري للسمية.

بيتا الشواني بيتا الحر

الليف الحر الجوال

لوبيحة الشواني



الشكل 2.7 البيتا بيتا وتجمعه أولاً إلى ليف ثم إلى لوبيحة.

رسم: روبرت د. موار

بأخذ كامل المعطيات، فإن الخلاف الذي نشب حول عمل يانكнер يعكس أهمية الحكم على ما إذا كان النشواني - بيتا فعالاً بشكل كاف لقتل العصيّونات. كان لخيط يانكнер الاستقصائي الأثر الإيجابي بفتح صندوق باندورا من الأسئلة الصعبة التي كان يجب أن تبحث إلى حد بعيد - وهي لا تزال تبحث. لأنه على الرغم من أن سمية النشواني - بيتا قد ثبتت في ظروف معينة، فحتى اليوم لا يزال المخالفين غير متفقين على ما إذا كانت سميته قادرة على قتل العصيّونات إلى الدرجة التي نراها في ألزهايمر والتي تمثل وبالتالي هجوم المرض الأساسي. يقول يانكнер اليوم بأنه «لم يثبت بعد أن سمية النشواني - بيتا هي سبب ألزهايمر. أنا آخر من يناقش في ذلك». «ولكن في هذه اللحظة، لا توجد آلية أخرى مدروسة

بهذه القوة بالمعطيات يمكنها أن تفسر تنكس العصبونات في أليزهaimer».

منذ الوقت الذي أنهيت فيه الدكتوراه حتى الوقت الذي نشرت فيه المقالة عن طفرة لندن في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا التي تم القبض عليها، كانت الأمور بمحاربي في وحدة جيم غوسيلا تسير بشكل كليل. ولكن حالما أصبح العيب على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا رسمياً على الطاولة في بداية سنة 1991، بدأ الوطيس يحمي في مختبرى مباشرة. (قبل أشهر قليلة كنت قد أعطيت مختبرى الخاص المزود بطاولتي مختبر كاملتين). كان من الضروري أن نسحب الد.ن.أ عائلات أليزهaimer في مشفى ماساتشوستس العام ونفحص مرة أخرى جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا فيه بحثاً عن طفرة، هذه المرة من خلال التسلسل الفج. ربما تكون اختباراتنا السابقة بالارتباط الجيني قد كذبت. الأكثر من هذا أنه أضيف أقرباء جدد لحظيرة مشفى ماساتشوستس العام المتنامية وقد يكونون يحملون العيب. مع الوقت، حصل مختبرى على أول منحة فدرالية كبيرة لتغطية عمل التحريات هذا، والتي نالتها بمعظمها دونا رومانو، وهي فنية ورثتها من غوسيلا. كانت رومانو تساعدننا أنا وغوسيلا في مشروع مختلف حتى - الخارطة الفعلية للصبغي 21. هذه الخارطة أكثر تفصيلاً بكثير من

الخارطة الجينية التي تم العمل عليها، والتي كانت تضع علامات على طول الصبغي، إن هدف وضع الخارطة الفعلية هو ملء كامل طريق الد. ن. أ. بين العلامات.

كانت وحدة غوسيلا للوراثيات العصبية على الطابق السادس في البناء 149، في تلك اللحظة، تشكل صف مفتوح من طاولات الاختبار تمتد على ما طوله حارة في المدينة. كانت النوافذ الواسعة الشرقية تسمح بصرف الانتباه اللطيف إلى مراكب نقل البضائع ومراكب نقل النفط وهي تدخل وتخرج بصخب من ميناء بوسطن. لم يكن التركيز على وراثيات ألزهايمر سوى قطعة واحدة من الفطيرة. كان العيب المحدد لهنتنغتون على الصبغي 4 أسهل نيلاً من الصبغي الذي يقطن عليه، كان ذلك البحث المضني لا يزال مستمراً. كان العشرات من أفراد جيش غوسيلا يستقصون شذوذات الجينات المرتبطة بخلل التوتر، وداء باتين، ولو غيبريج، وداء ويلسون، والداء الليفي العصبي، وأمراض عصبية أخرى.

في الصيف الماضي، كان الرئيس جورج بوش قد وقع بياناً يخصص التسعينيات على أنها «عقد الدماغ». نص البيان على أن هناك الكثير لنتعلم عن هذه الأعجوبة من الخلق «البديعة جداً - والسرية»، خاصة الأمراض التي تنتهك منه. بالنسبة لنا نحن العاملون تحت سقف غوسيلا في مقدم الجبهة، كم كانت الفرص كبيرة، وكم كانت فرصتنا خاصة.

كنت أعلم تماماً أن العشرات من المختبرات الأخرى كانت تبحث في خطوط خلوية عن عيوب في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا. كما أخبرت رومانو، كان يجب عليها أن تبتكر وسيلة أسرع لمسح الد.ن.أ. عائلاتنا، مما كان يعني 200 خطأً خلويًا، أو أنها ستراجع للوراء. وتقديرًا لها، قامت رومانو بذلك، باستعمال أداة ثورية جديدة تسمى تفاعل البوليميراز المتسلسل، تشاركًا مع تكنولوجياتها الخاصة بتحديد التسلسل.

كان تفاعل البوليميراز المتسلسل يصبح ويسرعاً بالنسبة لعلماء الد.ن.أ. أمراً لا يقدر بثمن. كانت تسمح للعالم بأخذ قطعة صغيرة من الد.ن.أ تحصل عليها من الدم، أو العظم، أو نسيج آخر - أو د.ن.أ من خط الشخص الخلوي المثبت - وتضاعفها ملايين المرات ضمن ساعات قليلة، مما يؤمن بسرعة كافية من الد.ن.أ لتحديد التسلسل أو أي عمل آخر. اختفت الخطوات الصعبة لقطع الد.ن.أ يدوياً، وإدخالها في ناقل، وتضخيمها في جرثوم. تقول رومانو بأنه «من خلال تفاعل البوليميراز المتسلسل، فإن العمل على مسح د.ن.أ عشرة أشخاص أصبح يستغرق يومين فقط، بدلاً من أسبوعين». «لقد سرعت العمل بسرعة كبيرة حتى بدا وكأنه، قبل تفاعل البوليميراز المتسلسل كنت أعمل بالحركة البطيئة».

كان تفاعل البوليميراز المتسلسل قد طور في منتصف الثمانينيات من قبل كاري مولس في مؤسسة سيتاس وهو يسخر

أنزيمًا من جرثومة تعيش في البناية الحارة وفي فوهات البراكين الحارة وفي أعماق المحيطات. يمكن للبوليميراز تاڭ، كما يسمى الأنزيم، أن يقرأ شريطاً منفرداً من الد.ن.أ. وينسخه، متحملًا في نفس الوقت حرارة الغليان العالية المطلوبة من آن إلى آخر في عمليات تضخيم الد.ن.أ. كان تفاعل البوليميراز المتسلسل يمثل قفزة هائلة للأمام، بحيث أنها جلبت لموليس جائزة نوبل سنة 1993. العظم من حصان عمره 30,000 سنة في سيبيريا؛ قطرة من الدم الجاف موجودة على سيارة فورد بروكونو بيضاء؛ اللعاب الجاف على مظروف لحس بالسان. أينما تخلف العضوية خلية، فهناك إمكانية استعمال تفاعل البوليميراز المتسلسل لاستعادة الد.ن.أ. وحيث أن الد.ن.أ. مادة كيميائية، فإنها تتبلور عندما تجف، ولكن خلطها بالماء يمكن أن يعيدها إلى الشكل محلول - مثل، على سبيل المثال، بلورات السكر - حيث يمكن لأنزيمات تفاعل البوليميراز المتسلسل أن تضخمها. لكن العلماء أصبحوا يدركون أن الد.ن.أ. الذي عمره أكثر من 100,000 سنة قد يكون قد فسد إلى حد لا يمكن استعادته. لذلك فإن الخيال العلمي في فيلم حديقة جوراسيك عن تناسل د.ن.أ. الديناصورات لإعادة بirth هذه المخلوقات التي فنت منذ زمن طويـل - حتى د.ن.أ. الديناصورات الموجود في الحشرات الماصة للدماء المحفوظة في الكهرمان - يبقى مجرد خيال علمي، في هذا الوقت على الأقل.

بحلول صيف سنة 1991 كانت رومانو قد حددت تسلسل الأسس في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا من مرضى في أكثر من ثلاثين عائلة ألزهايمر وست وعشرين حالة منفردة. لم تظهر طفرة لندن في أي منها. قد تكون منطقة الطفرة المعروفة في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا تشير فقط إلى بقعة ساخنة حيث تختفي طفرات ألزهايمر المختلفة في عائلاتنا، لذلك كانت الخطوة المنطقية الأخرى هي استقصاء المناطق المجاورة على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا. تذكر رومانو بأنه «كان من المثير أن يكون لدى طريقة سريعة لمسح الد.ن.أ. لم تكن تستخدم في مختبر آخر وإدراك أني قد أجد طفرة لم يرها أحد آخر». كانت هوايتها الغوص في البحر في عطلة نهاية الأسبوع، فإنها كانت تقارن تصيد الطفرات بغرابة ملاقة ما لا يتوقع تحت الماء. «أما البحث عن الطفرة - حسناً، إنه يشبه ملاقة عاري الخishوم، وهو رخوي يشبه البزاقة، يميل لأن يكون مراوغًا جداً وهذا ما يجعله أجمل بكثير عندما تراه».

لكن السنة طالت، ولم تأت رومانو بشيء. ثم في تشرين الأول، وصل خبر إلينا: وجدت طفرة ثانية في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا من قبل ميريل بينسون في مختبر جامعة إنديانا في أحد العائلات هناك. بدللت الطفرة نفس الحمض الأميني في بروتين جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا مثلما فعلت طفرة لندن، لكنها اشتغلت على بدائل مختلف لدد.ن.أ:

أدنين حيث يجب أن يكمن السيتوزين في الحالة الطبيعية. مباشرة عقب تلك الأخبار جاء تقرير آخر من مجموعة جون هاردي. لقد وجدوا طفرة ثالثة على جين البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا في نفس المنطقة. وأنا مصاب بالإحباط، أخشى أنني وضعت الكثير من الضغوط على رومانو. تؤكد رومانو «ضغطًا شديداً، وبتعابير الغوص في البحار، ضغطتين جوين من الضغط». كيف استطاعت هذه الفرق الأخرى أن تجد الطفرات، بينما فشلنا نحن؟ قلت لها: انسحقي! في المؤتمرات كنت أتلقى الكثير من سخرية الزملاء لعدم تمكنتنا من إيجاد طفرة خاصة من جون هاردي الذي كان قد أنشأ نادي بريد الكتروني مخصص لطفرات جين البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا. في أحد الأيام، خبرني جيري شيلينبيرغ، الذي لم يظهر عنده أي طفرة أيضاً قائلاً بأنه «حقاً أشعر بالزوربة، هل نقوم بشيء ما خطأ تماماً؟».

كان هناك جواب سهل للسبب الذي لم يكتشف فيه مختبرنا أي طفرة. في نهاية سنة 1991 وصلنا لنتيجة أن عائلات ألزهaimer في مشفى ماساتشوستس العام لا تحمل طفرة في جين البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا. كذلك الأمر في عائلات شيلينبيرغ، ولا معظم الأقرباء الذين جمعتهم المجموعات الأخرى. كان يجب في جميع هذه العائلات أن يكون المرض قد نشأ من طفراة أو طفرات موروثة مختلفة في مكان آخر من

المجين. بعد أن عرض فريق بعد آخر نتائجهم، أصبح من الواضح أن طفرات جينية البروتين الطليعي للنشوانى بيتا تفسر نسبة ضئيلة فقط من داء ألزهايمر الموروث. حتى اليوم، فإن الطفرات الثمانية المكتشفة تفسر ما يقارب 2 إلى 3 في المئة من الحالات الموروثة ذات البدء البالغ، أو أقل من 1 في المئة من جميع حالات ألزهايمر، صغراً وكباراً.

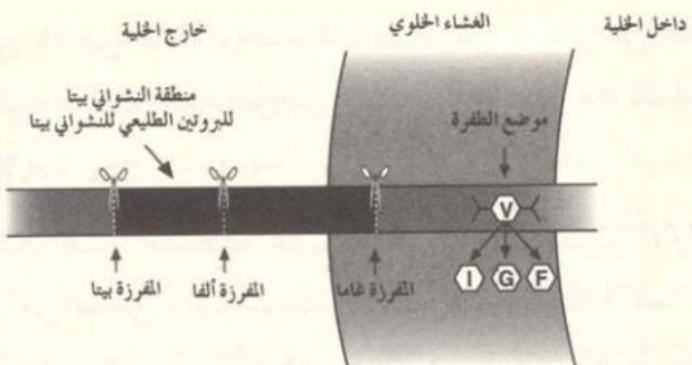
ماذا عن تقارير مشفى ماساتشوسيتس العام السابقة عن ارتباط بين ألزهايمر وشذوذ ما على الصبغي 21 والمشاهد بشكل أساسي في العائلة الإيطالية؟ الإدعاء الذي أبقى ذلك العدد الكبير من العاملين في الحقل يمشطون الصبغي 21 بحثاً عن جينية «أخرى»؟ حسناً، لقد كذبت درجات لود التي قوشت المعطيات، كما يحصل أحياناً في القياسات الإحصائية. كانت المقالة خاطئة بالكامل. كما كان سيظهر في المستقبل فإن عيب الد.ن.أ في العائلة الإيطالية، إضافة لعائلات ألزهايمر الثلاث الأصلية الأخرى في مشفى ماساتشوستس العام كان يكمن على صبغي مختلف تماماً.

ما هذا التناقض الذي أصبح لدينا! بسبب موجودات هيسلوب التي أشارت إلى خلل على الصبغي 21، قرر مختبر جون هاردي أنه هو أيضاً عنده عائلة مرتبطة بالصبغي 21. مع ذلك، بينما ظهر أن معطيات مشفى ماساتشوسيتس العام الأصلية كانت خاطئة، فإنه قد ظهر أن ربط فريق هاردي المرض

بالصيغي 21 في عائلة واحدة كان صحيحاً الأكثر من هذا أن الآثم على 21 كان جينه البروتين الطبيعي للنشواني بيتا المشكوك بها أصلاً.

«كان هناك مشكلة عويصة غريبة بأن تقرير الارتباط الأصلي من مشفى ماساتشوستس العام كان خاطئاً»، كما يذكر جون هاردي، «غريبة، لأنه كان خاطئاً في المكان الصحيح».

ربما كان موقع أول طفرة وجدت على جينه البروتين الطبيعي للنشواني بيتا يعكس جوهر ماهية إثنها. في بروتين جينه البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، كانت الطفرة تجلس على بعد عدة حموض أمينية عن المكان الذي من المفترض أن يكون فيه البروتين الطبيعي للنشواني بيتا قد قص بأحد المفرزات - غالباً - ليولد النشواني - بيتا. إن مضمون ذلك صار على الفور واضحاً وسهلاً ممتنعاً: يبدو أن الطفرة بشكل ما تزيد من احتمالات القص التي تقوم بها المفرزات وبالتالي تزيد من تحرير الكمييات غير الطبيعية من النشواني - بيتا. إذا صح ذلك، فإن عزل المفرزات أو تتبع آلية فاعليتها يمكن أن يسرع تطوير أدوية يمكنها أن تستهدف وتشيط فاعلية المفرزات، مما يمنع تراكم النشواني في الدماغ.



الشكل 3.7 بروتين جينية البروتين الطبيعي للنشواني بيتا: أول ثلاث طفرات مكتشفة ومواقع قص المفرزات الثلاث. ، رسم : روبرت د. موار.

ساهاً حتى ساعة متأخرة من الليل في مختبره في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، كان جورج غلينر أحد الباحثين الكثرين الذين أخذوا على عاتقهم تحدي تصيد المفرزة بيتا - المفرزة الأخرى التي تحرر النشواني - بيتا. كانت بيتا تبدو كمفرزة أسهل مناً من غاما لأنها على عكس غاما لم تقم بالقص في الغشاء الخلوي. إن كون غاما تقص ضمن الغشاء أمر محير، حيث أن الغشاء الخلوي ليس عادة مكان عمل البروتياز. كان غلينر وجوي أشد حرصاً على تخفيف وطأة المرض على المرضى وعائلاتهم من أي وقت مضى، وقد افتتحا مركزاً ثانياً للعناية اليومية بمرضى ألزهايمير، والذي كان مثل المركز الأول، ممتلاً بأكبر عدد من المرضى يمكن أن يتذمرون العاملون وتتسعه الغرف. منذ أن حاصر غلينر قطعة النشواني - بيتا، وما تلا ذلك من جيشان مجتمع الأبحاث

متقدماً إلى الأمام في سبر الأسس الجينية للداء، كان غلينر يحس بحماس شديد للعمل على طاولة المختبر، وكان يبدو أن حلم الحصول على الجواب النهائي لداء ألزهايمر قريب المنال جداً، بحيث أنه تجراً على الحلم بأن يرى حلاًً للمرض خلال حياته. ربما يكون هو الشخص الذي سيحل المعضلة بالكامل. مع ذلك فقد كان حكيمًا إلى الحد الذي يعرف معه أنه بعد أن يساهم المرء بإنجاز عظيم، فكثيراً ما لا يتبقى لديه المزيد من الذهب لينفقه.

يقول هنري فيسنيفسكي، صديق العمر لغلينر وزميله في العمل وهو يتكلم عن المشاعر التي تقود غلينر بشكل مماثل «أحب أن أكون عالماً، لأنني أواجه كل يوم بسؤال جديد». «في الأحاجية، كثيراً ما تبقى قطعة واحدة ليس لها مكان مناسب مما يهدم بقية حلولي». أفقد عندها النوم، فقط بسبب الإثارة. أكون قريباً جداً من حل معضلة - لكن الخبرة تظهر لي أنني لن أحصل على جواب. بدلاً من ذلك أحصل على سؤال جيد آخر، وربما أحل جزءاً من المشكلة، ولكن لن أحلها. هناك فتوحات مثل ما قام به غلينر، ولكن هناك فجوات كثيرة بينها».

لإيجاد المفرزة - بيتا، كان على غلينر والفنيين العاملين معه أن يبحثوا عن أنزيمات في الدماغ تقض تماماً في نفس الموقع على البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا حيث تقض المفرزة بيتا، آملين بترشيح مجمعاً من الأنزيمات المشتبهة ليصفوا أنزيم

بيتا المبهم. كانت نسبة الحصول على نتائج إيجابية كاذبة عالية، وكان العدد المحدود لفنيي غلينر الذي يساعد في تحضير الأعضاء المرسلة إلى بنك الأدمغة في المختبر ويقوم بمهامات أخرى، هو السبب في بطء التقدم. في نفس الوقت، كان كايني ونخ، قد انتقل إلى مكان آخر. في النهاية انضم إلى مختبرات جبال الروكي في هاملتون، مونتانا، حيث يبحث اليوم في أمراض البريون.

كانت جامعة كاليفورنيا في سان دييغو قد قطعت شوطاً كبيراً لأن تصبح واحدة من أفضل المراكز التعليمية للعلوم العصبية في البلاد. الآن، في سنة 1991، كان لدى الجامعة ثلاثة من باحثي ألزهايمر تحسد عليه، غلينر، وروبرت كاتزمان، وبيوب تيري. كان العالمان الأخيران قد حضرا من كلية ألبرت آينشتاين في أواسط الثمانينيات عندما دعي كاتزمان لرئاسة قسم العلوم العصبية في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، مما أقنع تيري بأن ينتقل إلى الغرب بدوره. حيث أن اختصاصيهما كانا متافقين جداً - تيري المشرح المرضي العصبي وكاتزمان طبيب الأمراض العصبية - فقد شكلا فريقاً لا يعرف التعب في جهده تجاه ألزهايمر، على كل من المستويين العلمي والإداري. بحلول بداية التسعينيات كان كل من الرجلين عميداً محترماً في الحقل، حيث أنهما صارا أبوين وجدي علم لعدد لا يحصى من العلماء. مع ذلك، واحسراه، فإن الثلاثي غلينر -

كاتزمان - تيري لم يعمل بالواقع كذلك. حتى رغم وجودهم جنباً إلى جنب - حيث كان غلينر في بناء العلوم الأساسية، وتيري وكatzمان بجواره في بناء التعليم الطبي - فكما يعرف كل من في الحقل، لم يكن هناك مودة بين أحد المعسرين (كاتزمان وتيري) والمعسرك الآخر (غلينر). كانت المناوشات في الأبحاث بين الجانبين تمتد لعهد قديم، حسبما يقول أولئك الذي عملوا معهم، واستمر الأمر في التصاعد عندما صاروا في جوار واحد.

في نيسان/أبريل سنة 1991، سمح غلينر، الذي كان يقارب الرابعة والستين من العمر، بأن يقتنع من قبل جوي بأنه يعمل بجهد زائد وأنه يحتاج إلى إجازة لعدة أيام. تذكر جوي بأن «غلين كان يبدو شاحباً ومضني، وظلت أأن ذلك كان بسبب الساعات القاسية الطويلة التي كان يبذلها». ذهبا للإقامة في فندق صغير في إيديلوايلد، وهي مدينة صغيرة في الجبال فوق بالم سبرنخ، وحيث أنهم أخذوا كثيراً بالسلام والهدوء، فقد قررا أن يبحثا في الريف عن منزل للإجازة. بينما كان في السيارة مع الوسيط العقاري، بدأ غلينر يحس بصعوبة في التنفس وافتراض أن سبب ذلك هو ارتفاع المكان. في تلك الليلة ساء تنفسه، وعندما عاد إلى لا جولا في اليوم التالي، ذهب الزوجان مباشرة إلى المركز الطبي في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو حيث فحص زملاء غلينر، وهو زميلهم في الجامعة. استبعدوا وجود

هجمة قلبية، ولكن رئتيه، كما اكتشف، كانتا تحتويان على كمية زائدة من السوائل، وهي إشارة إلى قصور قلب احتقاني. اختبر ذلك إلى حد أبعد، وفي رسالة كتبها فيما بعد إلى أحد تلاميذه المفضلين بعد الدكتوراه، مارك بيبس، وصف غلينر التشخيص، الذي تأكد منه بنفسه بمشاهدة نتائج التلورين من نمط أحمر الكونغو لنسيج قلبه. كتب يقول أن «خزعة القلب عبر القنطرة أظهرت الصدمة التي أصيب بها الجميع - الداء النشواني».

أو الداء النشواني القلبي الشيفي، كما يعرف هذا المرض القاتل رسمياً. يقول زملاء غلينر بأن ذلك كان أغرب منعطف في الأقدار عرفوه. إن الآثم الأساسي في هذا النوع المحدد من الداء النشواني هو الترانشيريتين، وهو بروتين نشواني، عندما يتجمع في ليفات نشوانية فإنه يشكل نفس البنية المطوية بينما القاسية كالظفر مثل بنية ليف النشواني - بينما في ألزهaimer. في حالة غلينر، كانت أوعية القلب الدموية وحجراته تنسد بشكل متزايد بتجمعات الترانشيريتين. بينما كان يعمل في المؤسسة القومية للصحة، كان قد عزل نفس هذا النشواني من المرضى بنفس حالته ودرسه بشكل مستغرق. عندما تم تشخيصه في سنة 1991 كان يعلم تمام العلم بأنه لا يملك سوى من أربع إلى ثمانية سنوات قبل أن يجري المرض مجزاه.

كان يعرف وجود نمط وراثي من هذه الحالة النشوانية،

ولكن لم يكن لدى غلينر قصة عائلية للمرض ولم يظهر الد.ن. أ لديه أي طفرة. قرر غلينر بأنه ربما كان حالة منفردة، وقد أصيب بها خلال فترة حياته - ليس بالعدوى. عدا عن أمراض البريون، لم يثبت أبداً أن أيّاً من الأمراض النشوانية معد، وحسبما تقول جوي، فإن غلينر كان مقتنعاً بأنه لم يصب بالداء النشواني في المختبر. ولكن عائلته وأصدقاؤه لا يزالون يتساءلون عن ذلك.

جعله مرضه متعباً إلى الحد الذي لم يكن لديه الخيار سوى أن يقلل من ساعات عمله. مع ذلك، في السنوات القليلة اللاحقة، لم يمر بالكاد يوم لم يظهر فيه في المختبر أو يسعى في تلبية حاجات المرضى في مركز غلينر للعناية اليومية. كما تقول جوي فإنه «أراد أن يكون لكل لحظة قيمتها».

كتب غلينر لزميله دونالد برايس في جونز هوبكنز في تموز/يوليو سنة 1991 «عزيزي دون، شكرأ جزيلاً على رسالتك الرقيقة واهتمامك. كما قد تعلم، فإني مصاب بداء نشواني قلبي شيفخي (وأنا أكره كلمة شيفخي هذه) تأكد تشخيصه بالفحص الكيميائي النسجي المناعي. تبقى حبة مدر يومية للأعراض تحت السيطرة. لا داع للقول بأنني أذهب للعمل يومياً، ولكنني لا أركض في المختبر كما كنت أفعل سابقاً. هناك الكثير من الإثارة في المختبر بحيث لا أستطيع تركه».

بينما لم تفهم جوليا شيئاً تقريباً عن مرضها، فإن أولادها العشرة عرفوا اسمه، والأذى الذي يخلفه، وكان لديهم الشعور الكثيف بأنهم معرضين وراثياً للإصابة بالشكل النادر من المرض الذي أصبت به أمهم. في سنة 1991، كانت أعمارهم، التي تتراوح بين السابعة والعشرين والتاسعة والأربعين، توازي تقريباً السنين التي يهاجم فيها المرض الباكر البدء عادة. لقد قرأوا بأنه قد عشر على طفرة متعلقة بالمرض، ولكن ذلك لم يؤثر في واقعية خطورة حالتهم. لم تظهر أية أعراض أكيدة بينهم، وعاشوا حياتهم وهم يفكرون بأشياء أخرى - علاقاتهم، وزواجهم، ومهنهم، والأبناء والبنين الذين كانوا يحضرونهم إلى هذا العالم. كانوا قد أخبروا بأن المرض يصيب أكثر ما يصيب التوائم؛ وربما لن ينتقل المرض أبعد من أحدهم وأختها التوأم أغنيس، التي حصل لديها ألزهايمر بعد جوليا بعشرين سنة. ربما كانت بلوى توأم تاترو رمية من غير رام، ربما لم تكن سوى ذلك

- 8 -

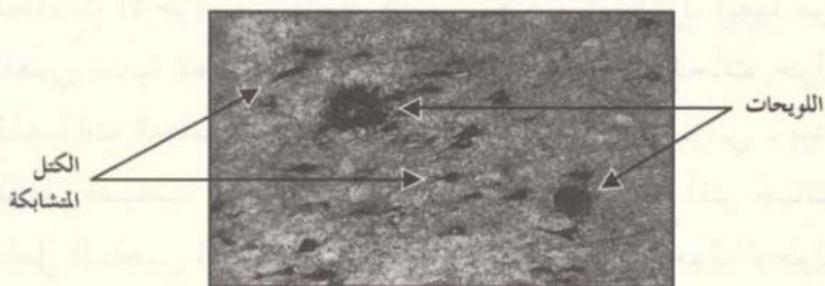
عند الفئران والبشر

عندما نظر إلى الأمام في الأرض الواسعة التي امتدت أمامه،
 بدا الطريق طويلاً. ولكن السماء كانت مشرقة، وبطريقة ما
علم أنه يمضي في الاتجاه الصحيح.

ي. ب. وليت، ستิوارت الصغير

مع نهاية سنة 1991، بدا وكأن الحقل سيدخل في اضطراب عظيم. كانت الطفرات المكتشفة على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا دافعاً قوياً للاحقة الجينات المترافقية مع الحالات الأخرى من داء الزهايمير. كثف الباحثون أيضاً من تقصي سمية قطع النشوانى - بيتا المقطوعة والأبحاث حول المُفرزات الجانحة على ما يبدو والتي تحرر النشوانى - بيتا طليقاً. أصبحت جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا أكثر جينات كامل المجين البشري نسأناً. اعتبرت الأبحاث حول إنتاجه للنشوانى من قبل مجلة مراقبة العلم سنة 1991 على أنها «أحسن» زوايا علم الأحياء.

في أثناء ذلك، نقش الباحثون في الكتل المتشابكة إنجازهم المهم الخاص بهم. في وقت أبكر من تلك السنة، واستمراً للعمل الذي تم في مختبرات أخرى، استطاعت عالمة الأحياء العصبية فيرجينيا لي، مع عالم التشريح المرضي جون تروجانوفسكي، وزملاؤهما في كلية الطب في جامعة بنسلفانيا بأن ينقوا، ويحلوا، ويحددوا تسلسل قطعة قصيرة من ليف الكتل المتشابكة وأن يقدموا بذلك دليلاً لا شك فيه على أن الشكل المنحل للبروتين تاو هو فعلاً الوحدة الأساسية للكتل المتشابكة. يقول دينيس سيلكوي بأنهم «سمروه فعلاً. سددوا إليه الضربة القاضية». أحس العاملون على الكتل المتشابكة أكثر من أي وقت مضى بأنهم على وشك تحقيق شيء ما. دعك من كل الشرارة عن النشواني. وبانحرافه، فقد يكون البروتين تاو أقرب بكثير من الحوادث في ألزهايمر التي تخرّب الخلايا العصبية.



الشكل 1,8 صورة مجهرية لإمراضيات القشر

وكما لو أن هذا التقدم المهم لم يكن يجلب ما يكفي من الإثارة، بدأ يختتم تقدم آخر حتى. كان الباحثون لستين طويلاً يجاهدون بصعوبة لتكوين أول فأر منقول الجينات - فثاران تم التلاعب بمجينها لتحدث نفس الإمراضية باللويحات والكتل المتشابكة في دماغها كما يرى في الدماغ البشري (منقولة الجينات، كما يدل المصطلح، يشتمل على نقل الجينات من عضوية إلى أخرى). عندما تترك على طبيعتها فإن الفثاران لا تشكل لويحات ولا كتل متشابكة. ولكن كان قد تخيل أن الهندسة الوراثية قد تدرس آفة ألزهايمر ضمن القوارض بطريقة من طريقتين. الأولى هي إدخال جينة البروتين الطبيعي للنشواني بينما الطبيعية في الفثاران وحثها على أن تعبّر عن بروتينها بشكل زائد، مما يتبع عنه كمية كبيرة من النشواني - بينما وأفات نشوانية متعددة. الثانية، والتي كانت تهدف إلى نفس الحصيلة، كانت إدخال جينة البروتين الطبيعي للنشواني بينما البشرية المصابة بالطفرة في الفثاران.

في أواخر سنة 1991 كان هناك لغط كثير حول تقارير عما يبدو أنه ثلاثة نماذج ناجحة لفثاران ألزهايمر. إذا نجحت خدعة نقل الجينات، فإن هذه الفثاران قد تساوى وزنها ذهباً. إن حصول الآفات فيها قد يكون دليلاً مباشراً على أن جينة البروتين الطبيعي للنشواني بينما البشرية تسبب الإمراضية الحاصلة. قد يستطيع المرء حتى أن يرى العلامات الموافقة من الخرف. لم

يُكَنُ الباحثون يعلمون على الإطلاق إلى أي حد تصاب الفتران بالحرف، أو إذا ما كان من الممكِن أن تصاب به، أو ما إذا كان من الممكِن تقييمها إذا أصيَّت به.

لَكِنَّ أَهْمَ عَوْاقِبِ الْحَصُولِ عَلَىِ فَتَرَانِ مِنْقُولَةِ الْجِينَاتِ كَانَ بِأَنِّ الْفَتَرَانِ سَتَخْدُمُ كَأَنَّا يَبْ اِختِبَارَ حَيَّةً لَا تَقْدِرُ بِثُمَّ يَمْكُنُ بِهَا الْحُكْمُ عَلَىِ مَا إِذَا كَانَ دَوَاءً مَا يَسْتَطِعُ أَنْ يَخْلُصَ الدِّمَاغَ مِنِ الْلَّوِيَحَاتِ وَالْكَتَلِ الْمِتَشَابِكَةِ. قَدْ تَكُونُ الْفَتَرَانِ قَنَاهُ إِلَى هَدْفِ الْعِلْمِ النَّهَائِيِّ - عَلاجٌ فَعَالٌ أَوْ شَفَاءً مِنِ الْمَرْضِ. هَذَا بِفَرْضِ أَنِّ الْلَّوِيَحَاتِ وَالْكَتَلِ الْمِتَشَابِكَةِ، أَوْ، وَلَا أَحَدُ يَعْلَمُ، كَلَّاً مِنْهُمَا، يَسْبِبُ مَوْتًا لِلْعَصْبُونَاتِ.

لِمَدَّةِ عَقُودٍ، كَانَ الْعُلَمَاءُ الْحَرِيصُونَ عَلَىِ مَعْرِفَةِ مَا إِذَا كَانَتِ الْحَيَوانَاتِ غَيْرِ الْبَشَرِ عَرَضَةً لِدَاءِ أَلْزَهَايِّمِرِ يَسْتَعْمِلُونَ أَحياناً الْمَجَهَرَ الضَّوئِيَّ لِسِبْرِ أَدْمَغَةِ الْحَيَوانَاتِ. أَشَارَ عَدْدٌ مُحَدَّدٌ مِنِ التَّفَارِيرِ إِلَىِ وُجُودِ لَوِيَحَاتٍ تَشَبَّهُ بِلَوِيَحَاتِ أَلْزَهَايِّمِرِ فِيِ الْكَلَابِ وَالْخَيْوَلِ الْمُتَقْدِمَةِ فِيِ الْعُمَرِ. فِيِ بَدَائِيِ السَّبعِينَاتِ، اسْتَغْلَلَ جِيلٌ جَدِيدٌ مِنِ الْبَاحِثِينَ الْقَوِيِّينَ غَيْرِ الْعَادِيَةِ لِلْمَجَهَرِ الْإِلْكْتَرُونِيِّ وَفِيِ أَذْهَانِهِمْ نَفْسُ الْهَدْفِ - وَبِشَكْلٍ خَاصٍ فِيِ هَذَا الْبَلدِ رُوبِرتُ تِيرِي وَهَنْرِي فِيسِنِيفِسْكِي. قَبْلِ وَفَاتِهِ سَنَةِ 1999، كَانَ فِيسِنِيفِسْكِي يَذَكِّرُ كَيْفَ أَنَّهُ فِيِ بَدَائِيِ السَّبعِينَاتِ أَقْنَعَتْهُ مُحَادَثَةً مَعَ

المشرح المرضي العظيم بيرنارد توملينسون - أحد الثلاثة الذين جلبوا لانتباه أن الأشخاص الكبار وليس فقط الأصغر سناً يصابون بألزهايمر، بأن يدرس النسيج الدماغي في الكلاب المتقدمة بالسن خاصة.

«كان توملينسون محبًا جداً للحيوانات. وأنواعه أنه لا يزال كذلك. أكد لي أن الكلاب المتقدمة في السن لا تصاب باللويحات فحسب، ولكنها يمكن أيضًا أن تظهر علامات الخرف. أخبرني بأنه كان لديه كلب أصيب حتماً بالخرف في عمر السادسة عشرة. سأله كيف تعلم؟ قال، تعرف ذلك من العيش مع الكلب ومعرفة عاداته. كان كلباً مدرباً جداً، ونظيفاً جداً، وحسن السلوك جداً. وكان ينام طوال الليل. ثم أصبح لا ينام طوال الليل، وبدأ يزعجنا، وصار يتتجول في المنزل ليلاً، ولم يعد ينطف نفسه. أسوأ ما في الأمر أن زوجة توملينسون كانت خبيثة جداً بالحدائق، وكان لديهم حديقة إنكليزية لا عيب فيها. كان الكلب يعرف كل طرق الحديقة، ثم بدأ يضيع في الحديقة ولم يعد يستطيع أن يجد طريقه إلى المنزل. أخبرني توملينسون بأنه يجب عليك أن تنظر في دماغ الكلب بدقة لتعرف ماذا يجري».

أثبتت تيري وفيسيفسكي بأن القشر الدماغي عند الكلاب المتقدمة في السن وكذلك القردة كانت بلا شك مليئة باللويحات مثل القشر البشري. أما الخلايا الدماغية المشوهة بالكتل

المتشابكة، فإن الباحثين لم يجدوها في الكلاب، وشاهدوا فقط حالات نادرة جداً من الكتل المتشابكة في القرود، حسبما يقول تيري.

مع مرور الوقت، فإن التقدم في جمع تكنولوجيات المجهر الإلكتروني مع تكنولوجيات الكيمياء الخلوية المناعية - استعمال الأضداد والملونات لتحديد البروتينات - قد كشف الستار أكثر حتى في ما يعادل مماثلات - ألزهايمير في عالم الحيوان. في العقدين الماضيين، طبقت ليندا كورك، وهي عالمة تشريح مرضي بيطري ورئيسة قسم الطب المقارن في جامعة ستانفورد، هذه الأدوات على النسج الدماغية لحوالي 200 حيوان في خرفهم، ومن المثير جداً أنها تحدثت بتعبيرها الخاص عما وجدته: «يمكن في الواقع لجميع قردة وسعادين العالمين القديم والجديد أن تصاب باللويحات النشوانية العصبية، ويمكن أن تكون لويحاتها بالغزارة التي تشاهد في البشر. إن معظم أكلات اللحوم المتقدمة في السن تصاب باللويحات العصبية أيضاً - النمور، والأسود، والضبع المرقط، والفهود، والدببة. من ناحية أخرى، لم أر تلك اللويحات في أكلات العشب الكبيرة مثل الزرافات، أو جاموس النهر، أو الحمير - ولكننا نرى عدداً قليلاً نسبياً من أكلات العشب الكبيرة في التشريح المرضي. كما أنه لم أجده اللويحات في الطيور، مع أنه بحثت في الكثير منها، من البغاء الأسترالي إلى

الفلامنغو البالغ ستة وعشرين سنة من العمر. ولكن مرة أخرى، فإن هذه النتائج تأتي من عينة صغيرة من كل نوع حيواني. كما أن اللويحات لا تظهر في الثدييات الصغيرة مثل الفثran والجرذان والقنافذ الأفريقية والمنك.

قادت ملاحظات كورك بها إلى الإيمان بأنه لكي تتطور اللويحات، «يجب أن يعيش الحيوان أكثر من تسع سنوات وأن يكون لديه دماغ متتطور نسبياً أشبه بأدمغة آكلات اللحوم من آكلات الأعشاب. أي أن تميز القشر الدماغي يجب أن يكون معقداً»، أما ليفات الكتل المتشابكة، فقد وجدتها كورك فقط في أدمغة الدببة البنية والدببة القطبية - «وربما قرد واحد» كما تقول كورك. «يمكن أن تصاب الدببة بلويحات مفعمة وبكتل متشابكة حقيقة». يقول باحثون آخرون أنهم شاهدوا بدايات الكتل المتشابكة في أدمغة الحيوانات الأكبر ووضعوا فرضية أنه لو عاشت هذه الحيوانات لفترة أطول، فقد تشاهد الكتل المتشابكة الكاملة التكون.

عندما تسرب كورك عمل التحري الرائع هذا، فهي تؤكّد على تحذير من سوء تفاهم، كما ترى الأمور: «يمكنك أن تقول بأن الكثير من الحيوانات الكبيرة تصاب بمتغيرات نشوانية في الدماغ، ولكنك لا تستطيع بالضرورة أن تقول بأنها مصابة بداء ألزهایمر».

من المقبول بشكل عام اليوم القول بأن الحيوانات الكبيرة يمكنها أن تصاب بخدر عقلي من الخرف تماماً مثل البشر. عندما كنت صبياً كان لدى عائلتنا قطة - يبني، قطة رمادية منقطة - والتي بعد أن بلغت الواحدة والعشرين من العمر، مثل كلب توملينسون، بدأت تنام بشكل متقطع، وتظهر تبدلاً واضحاً في الشخصية، وتجول من آن إلى آخر. في يوم من الأيام اختفت كلياً، تاركة ثقباً أسوداً كبيراً في عائلتنا. تكثر الحكايات على أن بعض الحيوانات تصل إلى النقطة التي لا تعرف بعدها على أصدقائها من البشر، وكان يبدو أن يبني قد قاربت الوصول إلى تلك الحالة. من المستحيل القول ما إذا كانت قد أصبت بداء ألزهaimer، بالمفهوم البشري، خاصة أن الخرف عند الحيوانات، تماماً مثلما هو عند البشر، يمكن أن يتسبب من أسباب كثيرة. ولكن، لو أن نسج تشريح الجنة أظهرت كمية غزيرة من النشواني في الدماغ، لكت أميل إلى الظن بأنها كانت مصابة بشكل قطعي من ألزهaimer.

يعتقد دونالد برايس في جونز هوبكنز، وهو عالم تشريح مرضي عصبي مشهور بدراساته المكثفة للثدييات المتقدمة في العمر، بأن أبحاثه تدل على وجود علاقة بين تقدم إمراضية النشواني وترابع السلوك العقلي. يقول برايس بأنه «في القردة المتقدمة في العمر نرى عجزاً سلوكياً، ثم لويحات متشرة، ثم المزيد من اللويحات العصبية، ومن ثم، في بعضها، حتى

المراحل الأولى من الكتل المتشابكة». إن العجز السلوكي الباكر، من وجهة نظرى، يبدو بأنه يمشي يداً بيد مع الكميات المتزايدة من ليفات النشواني - بيتا التي تجتمع في الدماغ - قبل أن يحصل التشكيل الواسع لللويحات.

زادت التوقعات أكثر في العقل بأنه سوف تجري اختبارات دوائية بعد أن صممت ثلاثة نماذج منفصلة - وليس نموذجاً واحداً فحسب - بشكل مستقل من قبل ثلاثة فرق مع نهاية سنة 1991. ذكرت التقارير بأن نموذجين من الفتران كانوا يبديان التجمعات النشوانية، بينما كان الثالث، وبشكل عجيب، يبدى المظاهر الدماغية الكاملة لداء ألزهايمر: كلاً من اللويحات والكتل المتشابكة. كانت هذه «الفتران سيئة الحظ» كما سمتها مجلة الاقتصادي، جزءاً من اتجاه عام ساد في البلاد، حيث أن البحث الطبي كان يدخل بشكل واضح في «عقد الفتران». حيث أن الفتران تتکاثر بشكل مذهل وسريع، وتتكلف أقل من الجرذان في توالدها وإطعامها وإيجاد سكن لها من الجرذان والثدييات، فإنها صارت بسرعة الحيوان المختار لطيف واسع من التجارب الحيوية.

أحسّ اليوم أحياناً بأننا ربما أصبحنا مستعدين للقتل بشكل زائد عن اللزوم قليلاً ونحن نستعمل الفتران المنقوله الجينات

في البحث. إن الأعداد المتزايدة من الفئران المقتولة مذهلة جداً. قدرت الجمعية القومية للبحث الحيوى بناء على إحصائية قامت بها أنه خلال سنة 1998 استخدم الباحثون في الولايات المتحدة الأمريكية حوالي 17 مليون فأر، وأن ذلك الرقم سوف يزيد 50 في المئة على الأقل خلال ثلث إلى خمس سنوات. في السابق كنت تستطيع الحصول على منحة لبحث دور العيب الجيني في آلية مرض ما فقط بإظهار فاعلية جينة مصابة بطفرة في الخلايا في طبق، ولكن المنع اليوم صعبة المنال ما لم تكن قد بدأت بالفعل دراسة على الفئران. بالطبع هناك حاجة للحيوانات منقولة الجينات لبيان الآليات الحيوية للمرض ولتطوير أدوية جديدة، ولكن أظن أنها عادة خطيرة، إذا كنا بشكل دائم، سنعامل الفئران على أنها مجرد خلايا غير ذات أهمية في طبق. على سبيل المثال، عندما نستطيع أن نتعلم من الخلايا، يجب أن نفعل ذلك، ونترك الفأر للتجربة التي لا يمكن أن تجري على الخلايا بأي شكل من الأشكال.

لم يكن الاضطراب العظيم الذي أحاط بالعقل إذا لمجرد التقدم الجديد، بل كان أيضاً حول بناء الثقة، كما يستدل عليه من العمل على الفئران المنقولة الجينات، بأنه في يوم ما، ربما ليس بعيد، قد نعثر على علاج يؤخر أو حتى يوقف بداية الزهايمر. (إن عكس مسيرة المرض وإعادة المريض إلى حالته الطبيعية كان هدفاً أبعد مناً، حيث أنه قد لا يكون قد تبقى

عدد كافٍ من العصبيونات لتحقيق التعافي). ببطء شديد، بدأت عجلات اكتشاف الأدوية البلدية لشركات الأدوية الكبيرة تتحرك لأنّه أصبح من المعقول استهداف الأدوية للأهداف الحيوية المكتشفة حديثاً. يمكن أن تكون سمية الببتيد النشواني - بيتا، أو ارتكاس الدماغ الالتهابي - أو حتى المفرزات المفترضة - هدفاً للإصابة.

لم يحل الجيشان في أبحاث النشواني محل العمل المتعلق «بالنظرية الكوليبيرجية»، وهي فكرة أن العجز في الناقل العصبي أسيتيل كولين قد يساهم بشكل كبير في داء ألزهايمر. هذه النظرية التي كانت في وقت ما النظرية الوحيدة عن سبب ألزهايمر المسيطرة على العقل، بدأت تتراجع في مصداقيتها كبطل وحيد منذ أن بدأ يعرف بأن الكثير من المواد الكيميائية الدماغية الأخرى كانت تتأثر سلبياً بالمرض.

مع ذلك، في سنة 1991 - بعد خمس عشرة سنة كاملة من طرح النظرية الكوليبيرجية - كان الكثير من الأدوية المصممة كأدوية كوليبيرجية تهدف إلى الحفاظ على الأستيل كولين في مراحل مختلفة من تطويرها. ما هو طول الطريق من الفكرة إلى السوق! حيث أنه لم يتم اعتماد أي معالجة دوائية لألزهايمر، فقد انتظر الكثير من المرضى، وعائلاتهم، وأطبائهم هذه المعالجات بكثير من الأمل والتفاؤل. ربما تعمل هذه الأدوية، على الأقل بالحفاظ على المرضى في المراحل الأولى من

المرض من أن تسوء حالتهم. مع ذلك، فقد أدرك معظم صانعي الأدوية الآن أن المركبات الدوائية التي تعتمد على النظرية الكولينيرجية مقصورة نظرياً عما يمكن أن تتحققه الأدوية التي تعتمد على «النظرية النشوانية». هذا التعبير الذي ظهر منذ بداية التسعينيات كان قد نشأ بسبب الاعتقاد بأن موت العصبونات في داء ألزهايمر كان نتيجة مباشرة للييف النشواني - بيتا المتراكم والمتفشي ونتيجة لتجمعه في البروتين النشواني.

إضافة إلى أن صانعي الأدوية قد استحوذوا بالأهداف الحيوية التي قد تتدخل ببدايات الإمراضية نفسها، فقد كانوا يتعرضون لضغوط ملزمة كثيراً. ظهر تقرير جديد يدل على أن داء ألزهايمر يحصد أكثر حتى من التقييمات العالية بشكل مدهش التي تعود إلى السبعينيات. في سنة 1989، قدمت دراسة استمرت ست سنوات على سكان شرق بوسطن، أجرتها فريق كلية طب جامعة هارفارد الذي يقوده دينيس إيفانز، الأدلة على أن ما يقارب 10 في المئة من سكان شرق بوسطن البالغين أكثر من خمس وستين، وحوالي 50 في المئة من السكان فوق الثمانين، كانوا مصابين بألزهايمر محتمل. استجابة لذلك، رفعت المؤسسة القومية للهرم مباشرة عدد من يقدر أنهم مصابون من الأميركيين من 2,5 مليون إلى 4 ملايين شخص. تشير ماريلين ألبرت، وهي عالمة نفسية عصبية في مشفى ماساتشوستس العام واحدى كتاب المقالة، اليوم إلى أن

المعطيات التي تظهر أن نصف المتقدمين في السن تقريباً من السكان يقعون ضحية ألزهايمر تبقى عرضة للجدل. تقول أليبرت بأن «عديداً من الدراسات الأخرى وجدت معدلات انتشار أقل - مع أنه لم يكن أي منها أقل من 25 في المئة، إن ما يتفق عليه الجميع هو أن نسبة انتشار ألزهايمر تتصاعد بشكل كبير مع العمر».

في نفس الوقت، فإن الدراسات المبنية على تشريح الجثث لأشخاص أقل في العمر والذين كانوا معرضين للإصابة بالمرض ولكنهم ماتوا قبل أن يهاجمهم المرض، كانت تدل على البدايات بكتل صغيرة من اللويحات والكتل المتشابكة الدماغية قبل عشر سنوات، أو حتى عشرين سنة من ظهور أعراض المرض الواضحة. لقد تم إدراك أنه إذا استطاعت الأدوية أن تبقى الإلماضية المتسللة تحت السيطرة، فإن الشخص المعرض وراثياً لخطر الإصابة قد يكون عليه أن يأخذ حبة يومية لسنین كثيرة. لذلك، من وجهة نظر تجارية بحثة، فإن الدواء الفعال قد يجلب الكثير من الأرباح. قد تكون قبلة الموسم كما تسمى المركبات التي تحرز نجاحاً هائلاً. يقول أحد صانعي الأدوية الذي اتجهت شركته إلى تصميم دواء لألزهايمر في بداية التسعينيات بأنه «حتى الطفل يمكنه أن يحسب ويقدر الأرقام الكبيرة المتوقعة، اضرب عدد الأربع ملايين شخص في هذا البلد المصابين بألزهايمر بالتكلفة السنوية

لمثل هذا الدواء - قل إن شئت أن تكون محافظاً 1200 دولار، ثم اضرب الرقم بخمس عشرة سنة، وهي الفترة التي قد يحتاج إليها الشخص لأخذ الدواء». إن معظم الآلات الحاسبة لا تسع للعدد الكافي من الخانات اللازمة للأصفار، حيث أن المجموع الكلي يبلغ حوالي 72 بليون دولار، أي ما يعادل 4,8 بليون دولار كل سنة.

في سنة 1981، في مقالة نشرت في مجلة اكتشف، أعلن لويس توماس بتبصر أن ألزهايمر «ليس مرض الشهر، بل مرض القرن». «إنه أسوأ الأمراض، لا بسبب ما يحدثه للضحية فحسب، بل للأثر المدمر على عائلة المريض وأصدقائه أيضاً». ها قد مر عقد من الزمن وأصبح المجتمع العلمي بكامله، المواجه بعدد متزايد من التقارير عن تحطيم ألزهايمر لحياة البشر ومحاولات العلماء لفهم المرض، يصادق على تلك المقوله، وقد دق بيده نوقيس الخطر. غرست حقيقة المرض أعمق فأعمق في ضمير الأمة مع تزايد أخبار وفاة الكثير من المشاهير بداء ألزهايمر، إضافة إلى العدد الذي لا يحصى من القصص اليومية لمعاناة مواطنين عاديين؛ أوتو بريمنجير سنة 1986؛ ريتا هيورث سنة 1987؛ سوغار راي روبينسون سنة 1989؛ آرون كوبلاند سنة 1990؛ دانا اندروز سنة 1992.

أقنعت الحاجة الملحة للمرضى وعائلاتهم، وازدياد الوعي

العام، والأدلة المتزايدة التي قدمها العلماء للحكومة المركزية بتخصيص مصادر أكثر للمعركة ضد ألزهایمر. من سنة 1980 حتى 1987، ارتفع مقدار الدعم الذي تقدمه المؤسسة القومية للصحة لأبحاث ألزهایمر من 13 مليون إلى 75,8 مليون دولار. كانت هذه الزيادة المفاجئة الممنوعة، جزءاً من زيادة دعم الحكومة الشامل للأبحاث الطبية منذ بداية السبعينيات. ولكن، من 1988 - السنة بعد إيجاد جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا - حتى سنة 1992، قفزت مخصصات المؤسسة القومية للصحة بشكل أضخم، من 84,5 إلى 278,9 مليون دولار.

في سنة 1986، وقع الرئيس ریغان قراراً بتشكيل هيئة استشارية قومية عن داء ألزهایمر، وفي سنة 1991، بعد مراجعة دقيقة، أوصت الهيئة الكونغرس بتخصيص 500 مليون دولار سنوياً لأبحاث ألزهایمر. في الوقت الحالى، يتلقى حقلنا 400 مليون دولار مساعدات من الحكومة المركزية، ونحن ننتظر بشغف إلى اليوم الذى يتحقق فيه هدف ریغان. في العالم المثالى يفترض أن تتعايد مخصصات الأبحاث بشكل أسي: تحصل على منحة لمشروع، مما يسمح لك بأن تظهر أدلة أخرى تحتاج إلى مزيد من البحث وتبني بذلك أساساً لتلقي المزيد من المعونات. وحيث أن العالم غير مثالى، ففي معظم المختبرات تجلس العشرات من المشاريع التي تستحق البحث على الرف، تنتظر المال والوقت، بهذا الترتيب.

حسب بول رايا في جمعية ماساتشوستس لداء ألزهايمر، فإنه بالمقارنة مع المنع المقدمة لعمل المختبرات، فإن عدداً ضئيلاً جداً فقط من دولارات الحكومة المركزية يذهب للأبحاث، وتطوير، وتعليم الطرق المستعملة في العناية بمرضى ألزهايمر. يقول رايا «يمكننا أن نؤخر دخول المريض لمراكز العناية بما يقارب سنة من خلال بعض تكنولوجيات تقديم العناية، وهذا أمر لا تستطيع أن تقدمه أية معالجة بعد». يؤكّد رايا، وهو الرائد في مجال «المعالجة التأهيلية» لمرضى الخرف، أنه توجد تكنولوجيات معالجة سلوكية ونشاطات علاجية يمكنها إلى حد ما أن «تعيد ترتيب الأشياء» لهؤلاء المرضى - تكيف الحياة حول حاجاتهم - لكي «تزيد إلى أقصى حد استقلاليتهم الوظيفية ومعنوياتهم». في نفس الوقت يدعى رايا بأن «ضائقة الدعم الحكومي لتقديم العناية يمثل إهمالاً فظيعاً».

كانت الاكتشافات الحديثة تضيء الكثير من الأدرينالين في الحقل إلى درجة أنه بدأ ينمو انشقاق ملحوظ بين من كان منا يعتقد النظرية النشوانية كأساس للتخريب الذي يقوم به المرض وبين أولئك الذين كانوا يلومون البروتين المعتل تاو والكتل المتتشابكة. كانت المحاذيلات النشواني - مقابل - تاو تستعر في المؤتمرات بانتظام متزايد. لاحظت الصحافة الصراع، ووضعت في ذهن الناس صورة ساخرة عنه عندما سمت الفريقين

بالشوانين والتاويين. نفخت الأسماء في الحقل بعض الظرافة. قال بيتر ديفيس في مؤتمر بعد عدة سنوات: «يُجدر بي إذاً أن أعلن عن ديني، أنا كاثوليكي ولست شوانيًّا ولا تاوياً!» أعلن آخرون لا يرتبطون بأيٍ من النظريتين بأنهم «لا يؤمنون بالبِتة».

لكن صورة الشوانين - التاويين ضربت على وتر حساس آخر. لم يكن الباحثون في الشواني وتاو يتناطحون في المؤتمرات فحسب، بل أنهم علقوا في صراع ثان حول أموال المنح أيضاً. كنا نحن الذين ننظر في ألزهايمير على أنه مرض شواني، نخلق عالياً لأنه جينة البروتين الظليعي للشوانى بينما أظهرت طفرات تجعل عملنا شرعياً. كانت الطفرات تجادل طلباً لمنح جديدة. ومع وصول قصة التاو إلى العناوين الرئيسية، فإن المتحررين عن الكتل المشابكة كانوا متفائلين جداً. كان لديهم أيضاً قائمة تمنيات طويلة لأموال المنح. أظهر تنقيبهم أنه في المرض ترتبط كمية زائدة من الفوسفات بالتاو، ونشأت صناعة تساؤلات حول ما إذا كانت هذه الشذوذات تسبب موت الخلايا. لم تكن جينة التاو قد أظهرت أي طفرة، ومع ذلك كان التاويون يحسون أنهم على شفا ربط بروتين التاو بشكل أكثر إقناعاً بالمرض.

كان مما زاد في آمال كل من الشوانين والتاويين، وجود ثلاثة نماذج واحدة من الفهران المنقوله الجينات - ليس واحداً فحسب، بل ثلاثة.

وماذا عن ذلك الفأر الذي ذكر أنه أظهر كلاً من اللويحات والكتل المتشابكة؟ ذلك فأر عجيب! كان ذلك النموذج قد صمم من قبل الباحثين المرتبطين بمركز المؤسسة القومية للهرم لدراسة الشيخوخة، وكلية طب جبل سيناء، وشركة يامانوتشي الدوائية. ربما كانت إمراضية الفأر المزدوجة إشارة إلى أن جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، إضافة إلى اللويحات الناتجة عنها، تؤثر أيضاً في التاو في الخلايا وتسبب الكتل المتشابكة. وعلى كل، فإن المرضى ذوى البداية المبكرة والذين تسبب مرضهم عن طفرة في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا كان لديهم الآفات معاً. كم سيفتح هذا الفأر أبواب النجومية!

أو هل سيحصل ذلك؟ في أواخر سنة 1991، عندما وصلت المقالة في مجلة الطبيعة إلى مكاتب الباحثين الكبار عبر البلاد، لم تكن تسمع سوى كلمة «مجنون!» لا بد أن هناك خطأ مريعاً في هذا التقرير. في مختبرى الخاص، عندما درست النص والصور المجهرية المراقبة، لم أجد أصدق ما تراه عيناي. كانت الآفات المصورة تماثل تماماً تلك الموجودة في داء ألزهايمر، لكن العصبونات نفسها هي التي كانت تشير الشك. حسب معلوماتي، فإن العصبونات في أدمغة القوارض تبدو كأنها كرات قدم صغيرة، مع ذلك فإن العصبونات في التقرير كانت تبدو كأهرامات صغيرة، مثل أهرامات العصبونات الموجودة في قشر البشر الدماغي.

يذكر هنري فيسينفسكي أنه «عندما رأيت الصور الأصلية، علمت أنها ليست لدماغ فأر بل لدماغ بشر، بسبب كثافة العصبونات». ويدرك جون تروجانوفسكي في جامعة بنسلفانيا «بأننا كنا أنا وفرجينيا لي ننظر إلى الصور معاً، وبقيانا نقول أحدها للآخر، لا أستطيع تصديق ذلك!»

تزايادت الاتهامات بسرعة أن العالم في المؤسسة القومية للهرم المسؤول عن جمع نسخ القوارض قد استبدلها بنسخ الدماغ المفعمة بالأفات المأخوذة من أدمة مرضى ألزهايمر. كان الباحث جديداً في المؤسسة القومية للهرم، ويعتقد الكثير بأن الضغط عليه لكي ينجز شيئاً قد تغلب عليه. يقول هنري فيسينفسكي الذي كان من أوائل من نبه المؤسسة القومية للهرم على الموضوع بأن «العلماء، مثل أي أشخاص آخرين، يمكن أن يصابوا بانهيارات نفسية». «في العلم، إذا قمت بأمر خاطئ، فإنك تكتشف بسرعة. أن الأمر مختلف عن السياسة، حيث تدفع البشرية الثمن من أعمال شخص كهتلر. عندما يمتلك السياسيون القوة، فلا أحد يملك القوة لإيقافهم إلا بعد فوات الأوان».

يكفي القول بأن تجرد العالم عن القيم الأخلاقية ليس أمراً جميلاً. يقول الباحثون الآخرون «أنه كان من الغباء أن يرمي بمستقبله المهني». كانت الشرارة بعد تلك الحادثة تتضمن الاعتراض، بأنه كيف أمكن لهذا التقرير، الذي سرعان ما سحبه

كاتبوه، أن يصل إلى الطباعة؟ لماذا لم يلاحظ المحكمون الذين راجعوه أن هناك خللاً ما؟ لكن ذلك أسهل قولاً من التنفيذ. عندما يعمل العلماء كممحكمين ويقيمون عمل زملائهم، فإنهم يأخذون المعطيات كما هي. إذا تطلب الأمر، فإننا يمكن أن ننتقد كثيراً وأن نتساءل، خاصة عندما تكون محتويات المقالة خلافية أو لها أهمية كبيرة. ولكننا لا نتوقع الخداع، ولا تستطيع أعيننا بالضرورة أن تكتشف التفاصيل التي تدل على ذلك الخداع.

بحلول آذار/مارس سنة 1992، كان قد سحب نموذج فأر آخر أيضاً. كان في ذلك الفأر الذي صمم آفاته العلماء في مركز مايلز للأبحاث، مشكلة كبيرة بدوره. تبين أن ما تراكم في دماغ الفأر كان نمواً يحصل بشكل طبيعي في تلك الفصيلة من الفئران التي استخدمت في البحث من قبل الباحثين. مع ذهاب نموذجين بقي النموذج الثالث الذي طورته باريرا كورديل والعاملون معها في مركز كاليفورنيا للتكنولوجيا الحيوية (الآن شركة سيوس). لكن الكثيرين كانوا يحسون أن هذه المحاولة فاصرة. كان العدد المحدود للويحات الدماغية في الفأر يكافئ ما يراه المرء في الدماغ البشري الهرم الطبيعي، وبالتالي فإن النموذج كان أضعف من أن يعتمد لاختبار قدرة الأدوية على منع تراكم الويحات.

مع ذلك فقد استمر العزم على تصميم فئران منقولة

وراثياً، بدعم من شركات الأدوية التي كان يتزايد اهتمامها بالزهايمر. كان هدف الحصول على فأر تحصل لديه الآفات المميزة للمرض لاختبار قدرة المثبطات المحتملة مهماً جداً بحيث لا يمكن إيقاف المحاولات.

أما في الحلبة الوراثية، وبعد التقدم المفاجئ الحاصل في جينة البروتين الظليعي للنسوانى بيتا، كان هناك خمود مفاجئ مماثل. لقد كانت طفرات جينة البروتين الظليعي للنسوانى بيتا تفسر عدداً قليلاً جداً من حالات الزهايمر، وكان هذا يتضح بشكل أكبر فأكبر. إذا لم تكن جينة البروتين الظليعي للنسوانى بيتا هي المسبب، فـأي من الجينات الأخرى تؤدي إلى غالبية الحالات؟ وكيف تضغط هذه الجينات على زر جينة البروتين الظليعي للنسوانى بيتا لتحرير ما يبدو أنه بيتيد النسوانى - بيتا المتراكم الفظيع؟

يذكر مالكوم - الابن السادس لجوليا - بوضوح شديد ذلك اليوم من حزيران/ يونيو سنة 1993 عندما كان هو وزوجته يزوران شقيقته الكبيرة وعائلتها في كوخهم الواقع على طرف البحيرة في نيو هامبشاير. لم تكن فران - شقيقة مالكوم البالغة أربع وأربعين سنة من العمر - تشبه أمهما كثيراً. كان لها عيناً أبیها الزرقاوان الشاحبتان وحب للأدوات والآلات لم يملکه أحد في العائلة. كانت تعتبر فنية العائلة، حيث أنها كانت تستطيع أن تقوم بكل شيء من مد شرائط الكهرباء في المنزل إلى تصليح سوافة كومبيوتر الأبي بي م. بمقاييس ذكائها الأعلى من 150، كانت أحد من المسمار، ولهذا السبب أحس مالكوم بالخوف يسري في بدنها عندما، للمرة الثانية في نفس اليوم، التقطت فران السوار المطرز بالأخضر المزرق من طاولة الصالة وتساءلت بصوت عال من أين أتى، وكان على ابنتها أن تخبرها بأنها صنعته لها. ثم بعد فترة سالت فران للمرة الثالثة. سوار من هذا؟ منذ وفاة أمهما، كان وكأن المرض قد انعزل في شق بين الأجيال. ولكنه يتسلل الآن عائداً إلى وسط عائلتهم، كما أصبح مالكوم يدرك الآن، حيث أنه لم يرحل أبداً.

- 9 -

مضمار سباق الجينات

ما قيمة الأميال التي ضاعت إذا كنا نستطيع أن نرفع الشارع
ونكتب بمجد في سجل سفينتنا؟

- الفريد لوبيس، «سباق المحيط»

كان الربيع قد بدأ بالحركة في سياتل. كانت الجداول الجليدية تنحدر على أطراف جبال رينيير، وستوارت، وستوكنغ، والجبال الأخرى ذات القمم الثلجية، وهي تغذي أنهاراً مثل نيسكادي، وسيدار، وسكايكوميش، التي امتلأت وجرت مباشرة نحو بحيرة باجيت ساوند. في آلاف من البرك والبحيرات التي بدأت تدفأ، كانت الشراغيف تحرك أذيالها خارجة من طين القعر، ومجموعات جيناتها من عشرات الآلاف في كل خلية ترمز للحشد الذي يمثلها من البروتينات، والذي كان دقيقة وراء أخرى يغير الشرغوف شيئاً فشيئاً إلى صدق. إن الأمراء، والسياسيين، والطبخين، ولاعبى الغolf، والعلماء يعملون بطريقة مماثلة.

في يوم من أواخر شهر حزيران/يونيو سنة 1992، وقف جيري شيلينبيرغ جامداً قرب طابعة في كلية طب جامعة واشنطن ينتظر الأرقام التي تخرج من تحليل جيني حديث لتسعة من عائلات ألزهايمر الباكر البدء. كان شيلينبيرغ وفريقه منذ سنة 1985 يمسحون مجموعتهم المتزايدة من الأد.ن.أ بحثاً عن طفرة، ولكن البحث لم يسترعن شيء، وكان العمل الروتيني في التحليل يصبح أكثر فأكثر مشقة. اختبر ثلاثة وستين وأسماً من المعجين، مع اهتمام خاص بالصبغي 21 وفي الآونة الأخيرة الصبغي 14. لم تنجح الواسمات عبر السنين، لذلك لم يكن شيلينبيرغ يتوقع أن ينجح الواسم الرابع والستون. كان شيلينبيرغ شخصاً أصبحت أعزت كثيراً بصحبته في حقل يبدو أنه يتزايد في سريته وعواقبها - الزورية. كنا نتبادل اللقيمات - الموجودات من أي حجم كانت - بشكل منتظم، إضافة إلى الطرق المسدودة.

يقول شيلينبيرغ بأنه «كان قد مضى وقت طويل جداً بدون أن أحصل على أية نتيجة إيجابية حتى أني أصبحت غير مبال، بينما كانت الطابعة تطبع الأرقام، كنت أحملق في الحائط بذهول. سقطت عيني فجأة وفجأة ظهرت أرقام إيجابية. لا توجد أرقام سلبية. ما هذه الإصابة!» كان الصبغي 14 يحمل شيئاً عليه. «كل ما بقيت أفكر به وأنا أركب دراجتي إلى المنزل تلك الليلة هو أني كنت أأمل ألا يحصل لي حادث وأموت قبل أن أستطيع أن أخبر زوجتي. كان ذلك تفكير غريب، حيث أني لم أفكر أبداً من قبل بالموت».

كان الصبغي 14 لعدة سنوات يتصرف كغاوية تلعب على نارين، كان يوحى بافتنان أنه يحمل طفرة ألزهايمر، ثم يخيب الآمال. كانت الإشارات الباهتة بوجود عيب في مكان ما عليه تعود إلى سنة 1983 ولكنها لم تؤد إلى أي شيء. جذب الصبغي الاهتمام مرة أخرى في أواخر الثمانينيات. مثلما كنت وريتشيل نيف نفعل، فإن عالمة الكيمياء الحيوية كارميلا أبراهام - وهي زميلتي في كلية الطب في هارفارد وتعمل في مختبرات هنت بوتر في كلية طب هارفارد - كانت تجري وراء جينة النشواني من خلال بروتينه. في خلال العملية، ولدهشتها الكبيرة ودهشة الجميع، بدلاً من أن تسحب البروتين النشواني من اللويحات، سحت شظية من بروتين اسمه ألفا 1 - أنتي كيمو تريبيسين - والذي تكمن جينته على الذراع الطويل للصبغي 14. لم تكن بنفس غزارة النشواني في اللويحات، ولكن وجودها في أدمغة ألزهايمر كان ملفتاً للنظر لأسباب كثيرة. أولاً، كانت جينة ألفا 1 - أنتي كيمو تريبيسين في المنطقة المشكوك بها سابقاً على الصبغي 14. ثانياً، كان بروتينها مرتبطاً للبروتياز. وبالتالي ربما تكون قد أعاقت بروتيازات مفيدة تهدم النشواني - بيتا، وتؤدي وبالتالي إلى حصول مشاكل. ثالثاً، بسبب أنه كان يعلم أن ألفا 1 - أنتي كيمو تريبيسين متورط في ارتكاس الجسم الالتهابي، فإن وجوده في اللويحات يدعم دور الالتهاب في ألزهايمر، كما تلاحظ أبراهام التي تدير مختبرها

الخاص في كلية طب جامعة بوسطن. لذلك كان وجود ألفا 1 - أنتي كيمو تريبيسين في التلويحات ذا أهمية كبيرة عند الباحثين الذين يدرسون مساهمة الالتهاب في نشواني ألزهايمر.

مع ذلك فقد داس الصبغي 14 الآمال مرة أخرى. لم تظهر جينة ألفا 1 - أنتي كيمو تريبيسين أي دليل قاطع على عيب مرتبط بألزهايمر باكر البدء. لم تكن قد وضعت خارطة القسم الجنوبي من الصبغي في ذلك الوقت مما لم يشجع على التنقيب فيه، وتوقف مرة أخرى النشاط على الصبغي - حتى سنة 1990، عندما بدأت تظهر أنواع أخرى من انحرافات الد.ن.أ للعيان. كانت تلك منحة من الله، وكانت تعد بأن تعطي معلومات أكثر من نوع الأساس - الواحد الذي كنا نستخدمه لتقصي الطفرات. كانت قد اكتشفتها مجموعة جيمس ويبر في مؤسسة أبحاث مارشفيلد في ويسكونسين، وهي تتألف من تكرارات قصيرة من أسس الد.ن.أ. لذلك سميت «التكرارات الترافقية القصيرة». باستخدام هذه «التأثير الجينية»، استطاع صائدو الجينات أن يحللوا امتدادات على الصبغيات كانت من قبل صعبة المراس وأن يقارنوها بشكل أفضل الصبغيات في كل زوج موروث للتنقيب عن الفوارق.

كانت الانحرافات التي وجدت في بادئ الأمر في المجين والتي استعملت كواسمات تكرارات من ثنائي النكليوتيد، مثل ستوزنين أدنين ستوزنين أدنين ستوزنين أدنين. في

خلال عدة سنوات تم تطبيق تكرارات ثلاثية، مثل غوانين تيامين سيتوزين غوانين تيامين سيتوزين، ثم تكرارات رباعية الأسس. تحصل هذه التكرارات في كل من المناطق المرمزة (الجينات) والمناطق غير المرمزة (الد.ن.أ. القمامدة) للمجين. لا يعلم أحد لماذا تحصل هذه التكرارات. مثل الانحرافات وحيدة الأساس، ربما كانت بقايا من إعادة تشكيل وتطور الد.ن.أ. الذي حصل حتى قبل أن تخلق الكائنات التي تبحث عن النجاة في المحيطات البدائية. مهما كان منشأها، فإن واسمات المجين تتلااءم بشكل حسن مع الاقتضاء المتزايد أنتا في حقلنا يجب أن نخرج من عفتنا وأن نوسع بحثنا بعيداً عن الصبغي 21.

كان الواسم الرابع والستين - والذي جعل تحليل ارتباطه جيري شيلينبيرغ يقفز من ذهوله في ذلك اليوم من حزيران سنة 1992 - تكراراً ثنائياً الأساس في الصبغي 14، وكان توارثه المترافق مع توارث المرض في إحدى عائلات ألزهايمر ذات البدء الباكير يدل على أن الطفرة تقع في مكان ما ضمن منطقة 30 مليون أساس في القسم الجنوبي من الصبغي. وكان مما أثار شيلينبيرغ أكثر هو أن ثمانية من عائلات ألزهايمر الأخرى التي لا تربطها صلات قرابة أضاءت على الصبغي نفسه. كان ارتباطها أقل ظهوراً ولكنه ممكن الكشف. يقول شيلينبيرغ بأنه: «كنا متأكدين بأن تلك البؤرة ستفسر معظم حالات ألزهايمر العائلية باكرة البدء، «ذلك لأن عدداً كبيراً من العائلات التي لا

يوجد بينها صلة قرابة أظهرتها. «كان أكثر ما يقلقنا هو أن تسع طفرات مختلفة قد تكون مسؤولة عن المرض في تسع عائلات، لذلك كانت مفاجأة سعيدة بأن نظن أن طفرة واحدة فقط قد تكون مسؤولة عن جميع العائلات التسعة».

لكن مجموعة من العائلات ذات البدء المبكر التي فحصها فريق سياتل - ألمان الفولغا، والتي كان قد جمعها عالم العلوم العصبية توماس بيرد (مثلاً هو حال معظم الأقرباء المصابين بألزهايمر في ذلك المختبر) - لم تظهر أي علامة على عيب الصبغي 14. لم ينكر شيلينبيرغ، وبيرد، وإيلين فيجسامان التي كانت تقوم بالجانب الإحصائي من البحث، أن طفرة جينية الألمان الفولغا بقيت مخفية.

بينما كان شيلينبيرغ يسرع لوضع اللمسات الأخيرة على تحليل الصبغي 14 وينتظر وصوله إلى النشر، فإنه يذكر أن كانت تحت ضغط عصبي ناظراً خلفه باستمرار متسائلاً ما إذا كان فريق آخر قد أمسك بالصبغي 14 أم لا. كان خائفاً بال خاصة أن يسبقه أحد إلى إعلان النهاية في المؤتمر الدولي الثالث عن داء ألزهايمر والاضطرابات المتعلقة به، حيث كان ذلك الاجتماع سيعقد في شهر تموز/يوليو سنة 1992 في مدينة البنايات الحارة الإيطالية أبانو تيرمه. ومع أنه كان يرغب في أن يبقى لكتبي يكمل مقالة فريقه عن تقرير الارتباط، فإنه سافر إلى فينيسيا، ثم أخذ القطار إلى بادوفا، ومن ثم الحافلة إلى أبانو تيرمه.

«وضعت المعطيات في جيب قميصي، وكنت مستعداً للإعلان عن نتائجنا في حال ما إذا كان هناك شخص آخر توصل إلى مثلها، ولكني حالما تحدثت مع الجميع، وكان من الواضح أنه لم يكن أحد سيعلن عن نتيجة مماثلة، تركت الاجتماع» - وأخذت رحلة أبكر مما كنت مخططًا له عائداً إلى الولايات المتحدة. لا يحب أي عالم أن يسبق الآخرون!

ظهرت مقالة فريقه التي تظهر العيب على الصبغي 14 في عدد 23 تشرين أول/أكتوبر سنة 1992 من مجلة العلوم، ولفتره وجيزه مستحقة، كان مختبر سياتل هو ملك الصبغي 14 المتوج الوحيد. كانت الصحافة قد بدأت تضع أخبار أي ارتباط بصبغي في الصفحات الخلفية، مفضلة أن تخفي التغطية الأوسع إلى وقت ظهور جينة فعلية وظفرتها. مع ذلك أذيع اكتشاف الصبغي 14 بصوت جهور وبشكل واسع. ظهرت لوس أنجلوس تايمز بعنوان «العلماء يحاصرنون الجينة المشبوهة». بينما قالت سياتل تايمز «داء ألزهايمر: اكتشاف علاقة وراثية في الأشخاص الأقل عمراً». ولكن في اللحظة التالية انتشرت الكلمات الرسمية: لم تكن جامعة سياتل منفردة. اكتشفت ثلاث مجموعات أخرى عيّناً في الصبغي 14، ظهرت تقاريرهم المنفصلة في عدد كانون الأول/ديسمبر من مجلة علوم الوراثة الطبيعية. كان قادة الفرق هم جون هاردي وشريكه في المختبر مايك مولان وقد انتقلا معاً من بريطانيا إلى جامعة جنوب فلوريدا في تامبا؛ وكريستين

فإن بروفيكتهوفن في جامعة أنتويرب؛ وبستر هيسلوب، الذي كان آنذاك قد ترك مشفى ماساتشوستس العام وأخذ وظيفة في جامعة تورنتو.

كان أول ما سمعت عن الضجة المحيطة بالصبغي 14 في أواخر تشرين الأول/أكتوبر، مباشرة بعد عودتي من أسبوع مقتصر على الغوص في الأعماق في بحر كورتيز. في وسط الجلسة العلمية الأسبوعية للعلوم العصبية في البناء 149، علم غوسيلا وهمس إلى يأسلوه غير المكتثر أن مختبر جيري شيلينبيرغ وبستر هيسلوب لديه دليل على وجود طفرة هامة على جينة مرتبطة بداء ألزهايمر باكر البدء على الصبغي 14. كنا نجلس في الصف الأول، لذلك لم أستطع أن أظهر تعابيرات منكرا على وجهي، ولكني أذكر أن القهوة الحارة كانت على وشك أن تسكب على حضن كل منا.

كان الأمر مذهلاً حقاً، خاصة أن هيسلوب في تورنتو قد ربط جميع عائلات مشفى ماساتشوستس العام السابقة الأربع بالصبغي 14، مما يؤكد أن الرابط السابق الذي ربط فيه المرض بالصبغي 21 كان خطأ. على الرغم من أن هيسلوب كان قد انتقل إلى تورنتو في بداية 1991، فقد أخذ معه عينات من الد.ن. أ العائلات الأربع مبقياً بذلك علاقة مع مختبر غوسيلا. بعد أن أمضيت سنوات أعمل على مشكلة أين يقع عيب أو عيوب هذه العائلات، يظهر هنا فجأة أن المعضلة نصف

محلولة. كانت الحاجة لا تزال تدعو لإيجاد الجينة المعيبة، ولكن الصبغي الحقيقي قد تحدد. كنت أظن مثل الآخرين، أن الدليل الأكيد على وجود صبغي ألزهايمر آخر يتطلب وقتاً لا نهاية له. خاصة بعد الفحوص العقيمية وملاحقة - الشبح التي كانت تحصل على الصبغي 21. كان يصعب تصديق أنه في الأسبوع القصير الذي أمضيته في مكسيكو، أسبوع غافلاً تحت الماء مع سمك البيغاء، كانت أخبار بغاية الأهمية تصاعد نحو السطح.

من منظور الأبحاث، كانت التقارير الثلاثة عن الصبغي 14 التي تبعت مقالة شيلينبيرغ ذات أهمية قصوى. لم تترك التقارير مجالاً للشك بأن الجينة المعيبة التي لا تزال مختفية على الصبغي 14 هي مصدر هام لهجوم المرض العنifer الباكر على الكثير من العائلات. كان تقرير هيسلوب أن ست عائلات - عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع وعائلتان آخريان - مرتبطة بالصبغي 14 يحمل أهمية خاصة في هذا المجال.

ولكن حالما ظهرت التقارير الثلاثة إلى الضوء، انفجر وايل من الاتهامات المبطنة هرت الحقل بشكل أعنف من أي انفجار آخر وقد اشتملت على الكثير من اللاعبين الكبار. كان السؤال هو، كيف حصل أن كل هذا العدد من الفرق حالفه الحظ في آن واحد؟ يتطلب تحديد الصبغي الحاوي على عيب مرض التزاماً لمدة طويلة جداً وأكثر من مجرد ضربة حظ. صحيح أن أربع فرق قد حددت جينة البروتين الظليعي للنشوانى

بيتا، ولكننا جميعاً تبعنا نفس خط النحل من تسلسل بروتين جورج غلينز، بينما في الارتباط الجيني لا تعرف وجهتك إلى أن تصل إليها.

بعث التوقيت المتقارب تقارب عنقي فرسي رهان القلق والشك بأنه لا بد أن تسرباً للمعلومات قد حصل. كانت الاعترافات، في معظمها، خفية وهامسة. لم يجاوه معظم الأشخاص بعضهم البعض وجهاً لوجه، ولكنهم عبروا عن تذمرهم لطرف ثالث، ومن ثم تناقل التذمر عبر خطوط الهاتف والبريد الإلكتروني، إلى أن ظهر إلى السطح في النهاية وغطى مجتمع الأبحاث مثل الضباب الرطب الكثيف. صارت السرية والمؤامرات خلف الظهر التي تطورت في الحقل تقلل من الاتصالات بين المختبرات وحتى في نفس المختبر والتي كانت من قبل مفتوحة وسخية وتجري على السطح.

كان أكبر صدام دفعته الشائعات بين هيسلوب وفريق هاري - مولان. في البداية، عندما قدم هيسلوب مقالته عن الصبغي 14 لمجلة الطبيعة، كان هاردي ومولان، من ضمن آخرين، محكمين في المقالة، وبينما نصحا بها، عابا عليها أنه طالما أن هيسلوب قد ربط في السابق عائلات مشفى ماساتشوستس العام بالصبغي 21، كيف يستطيع أن يفسر الآن ربط نفس العائلات بصبغي آخر؟ على الرغم من أن عدة طفرات في الجينات يمكن أن تسبب داء ألزهايمر الباكر عبر المجموعة السكانية، فالأغلب

أن واحدة فقط من الطفرات تسبب المرض في عائلة معينة. لذلك إذا كانت العائلات الأربع تشارك حقاً في نفس العيب، فإن الأربع إما أن يرتبطوا بأحد الصبغيين أو الآخر، وليس بكليهما.

رفضت مجلة الطبيعة مقالة هيسلوب، وتقول الشائعات أن هيسلوب أحس بأن هاردي ومولان قد أخرا نشر مقالته بهدف إتمام مقالتهما هم حول الصبغي 14. حاول هاردي أن ينفي الأجواء، فكتب لهيسلوب يقول بأن «الشائعات أمر فظيع، لقد سمعنا شائعات بأنك قد سمعت أقوالاً توحى بأننا راجعنا مقالتك حول الصبغي 14 بشكل غير عادل». ادعى هاردي بأنه قبل أن يتلقى مقالة هيسلوب لكي يراجعها أو حتى أن يسمع عن مقالة شيلينبيرغ كان فريقه يبحث في الصبغي 14 لأن دليل كارميلا أبراهام بأن جينه ألفا 1 - التي كيمو تريبيسين على الصبغي 14 قد تكون مرتبطة بداء ألزهايمر. استمرت رسالته لهيسلوب بالقول: «أريد أن نكون أصدقاء.. في هذه اللحظة، أنا أدرك تماماً بأنه مرة أخرى فإن دراسة وراثيات ألزهايمر حافلة بالمشاكل».

يدرك أنه حتى قبل أن ينشر شيلينبيرغ تقريره حول الارتباط بالصبغي 14، كانت المعلومات قد تسربت عنه. يقر هاردي بأن تلك المعلومات نجحت فريقه بسرع الخطي في تحصص الصبغي 14. يظن البعض أن نفس الإشاعات قد سرعت من جهود

هيلوب الذي كان قبل أن يترك مشفى ماساتشوستس العام يعمل على الصبغي 14 بسبب جينة ألفا 1 - أنتي كيمو تريسيين المشبوهة. ي تعرض شيلينبيرغ بأن «التقاط الناس لهذه الشائعات والعمل عليها لم يكن شرعاً، كان ظهور هذه المجموعات الأخرى مزعجاً، لأننا قمنا بعمل علمي ممتاز، وكان يجب أن يظهر العمل لوحده - مع أنه على المدى البعيد نلنا التقدير عليه». ينظر هاردي إلى الأمر بشكل مختلف. «عندما تسمع شائعات بأن الطفرة موجودة على ما يفترض على صبغي ما، ماذا تفعل؟ مهما يكن فأنت تصرف أموال دافعي الضرائب!».

تناولت الافتراضات عمن وصل فعلاً إلى الصبغي أولاً. تظن كريستين فان فرويكهوفن أن فريق أنتويرب وصل أولاً، ولكنها تذكر أنها قررت أن تصمت عن الدليل وأن تجد الجينة المعيبة أولاً، ولم تسع بمقالتها عن الصبغي 14 إلا لتلتحق برياح الآخرين.

كانت الأيام التي يظن فيها أن الزهايمر الموروث يمكن أن يفسر بسهولة بعيب جينيّة واحدة قد ولت بالتأكيد. كانت الجينات تتوالي بالسلسل. جينيّة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتاً، على الصبغي 21، ثم جينيّة الأكثريّة على الصبغي 14، ثم جينيّة ألمان الفولغا غير المحددة. ثم في نفس ذلك الخريف سنة 1992، كان هناك أخبار عن آخر.

أعلن آلان روزير في اجتماع جمعية العلوم العصبية في أواخر تشرين الأول/أكتوبر في أناهaim أنه هو وزملاؤه في جامعة ديووك لديهم توثيق أكيد على جينة الداء المتأخر البدء على الصبغي 19 الذي كانوا يلاحظونه منذ عدة سنوات. ظهرت تفاصيل أدق عن الجينة - جينـة الأـبـولـيـبـوـرـوتـينـ يـ - في الكـثـيرـ منـ المـقـالـاتـ الـلاحـقةـ.ـ وـحـيـثـ أـنـهـاـ كـانـتـ جـيـنـةـ الـمـرـتـبـةـ بـالـنـمـطـ الـمـتأـخـرـ الـظـهـورـ الـأـكـثـرـ شـيـوـعاـ بـكـثـيرـ،ـ فـإـنـ اـكـتـشـافـ جـيـنـةـ الأـبـولـيـبـوـرـوتـينـ كانـ حـدـثـاـ هـاماـ جـداـ.ـ أـشـارـتـ مـجـلـةـ الـمـجـلـةـ الـقـومـيـةـ لـلـصـحـةـ إـلـىـ الـاـكـتـشـافـ،ـ إـضـافـةـ إـلـىـ الدـلـلـ الـحـدـيثـ عـلـىـ وـجـودـ جـيـنـةـ عـلـىـ الصـبـغـيـ 14ـ،ـ عـلـىـ أـنـهـ «ـمـفـاجـأـةـ تـشـرـينـ أـولـ/ـأـكـتـوـبـرـ»ـ.ـ مـفـاجـأـةـ مـنـ حـيـثـ أـنـ الـكـثـيرـ مـنـ كـانـ يـبـحـثـ فـيـ جـيـنـةـ الـبـرـوـتـينـ الـطـلـيـعـيـ لـلـنـشـوـانـيـ بـيـتاـ وـكـيفـ تـغـمـرـ الـدـمـاغـ بـالـنـشـوـانـيـ،ـ ظـهـرـتـ فـجـأـةـ جـيـنـاتـ الـمـرـضـ هـذـهـ،ـ مـاـ يـدـلـ بـوـضـوحـ عـلـىـ أـنـ الـأـسـبـابـ الـجـيـنـيـةـ لـدـاءـ الـزـهـاـيـمـ تـخـدـعـ الـحـقـلـ الـعـلـمـيـ.ـ رـيـماـ كـانـ أـفـضـلـ تـعـبـيرـ عـنـ ذـلـكـ هـوـ «ـأـحـجـيـةـ»ـ تـشـرـينـ أـولـ/ـأـكـتـوـبـرـ.ـ بـالـنـسـبـةـ لـنـاـ نـجـولـ فـيـ النـظـرـيـةـ الـنـشـوـانـيـةـ،ـ بـدـاـ أـنـ الـنـشـوـانـيـ الـمـشـتـقـ مـنـ جـيـنـةـ الـبـرـوـتـينـ الـطـلـيـعـيـ لـلـنـشـوـانـيـ بـيـتاـ هـوـ مـشـكـلـةـ الـمـرـضـ الـمـحـورـيـ،ـ الـمـجـرـمـ الـيـائـسـ الـمـتـهـورـ.ـ وـلـكـنـ أـيـنـ يـمـكـنـ وـضـعـ الـجـيـنـاتـ الـمـكـتـشـفـةـ حـدـيثـاـ ضـمـنـ لـغـزـ الـنـشـوـانـيـ؟ـ رـيـماـ أـخـبـرـتـنـاـ هـيـ ذـاتـهاـ،ـ عـبـرـ الـمـزـيدـ مـنـ التـحـلـيلـ.

من ناحيتها، كانت جينـةـ الأـبـولـيـبـوـرـوتـينـ يـ تـروـيـ قـصـةـ مـخـتـلـفـةـ تـمـامـاـ عـنـ جـيـنـةـ الـبـرـوـتـينـ الـطـلـيـعـيـ لـلـنـشـوـانـيـ بـيـتاـ الـمـرـتـبـةـ

بالمرض باكر البدء والتي قبض عليها سابقاً. على عكس جينه البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا، فإن أثر جينه الأبوليبوروتين يضار لم يجد بأنه يتضمن طفرة تسبب ألزهايمير بكل تأكيد. لم يكن هناك أي شيء أكد من هذا النوع. مثل جينه البروتين الطبيعي للنسوانى بيتا، فقد كان لجينه الأبوليبوروتين عدة أشكال، كل منها يمكن أن يورث، وهي تختلف الواحدة عن الأخرى ببضعة أسس قليلة فقط. كان لجينه الأبوليبوروتين ثلاثة أنماط - ي - 2، ي - 3، ي - 4 - ووجد الباحثون في جامعة ديووك أن النمط ي - 4 الذي كان له على ما يظهر تعدد أشكال يمكن أن يعني المشاكل وزيادة خطر إصابة الشخص بألزهايمير. (مثل الطفرة، فإن تعدد الشكل هو تبديل في أسس الجينة حياداً عن الطبيعي. ولكن على عكس الطفرة، والتي هي من جهة نادرة في مجمع جينات السكان ومن جهة تسبب دائماً مشكلة، فإن تعدد الأشكال شائع في المجموعة السكانية ولا يسبب عادة مرضاً بتأكيد كامل). إن الأشخاص الذين يملكون نسختين من ي - 4 يواجهون كثيراً، ولكن ليس دائماً، خطراً أكبر للإصابة بألزهايمير من الذين يحملون زوجاً من نمطي ي 2 وي 3. من المعروف أن 2 في المئة تقريباً من السكان يحملون زوجاً من ي 4. يمكن أن يزيد امتلاك نسخة واحدة من ي 4 أيضاً من خطر الإصابة بألزهايمير، ولكن إلى حد أقل بكثير.

يعتقد اليوم بأن جين الأبوليبوبروتين ي متورطة في حوالي 50 في المئة من حالات ألزهايمر المتأخرة البدء. لكن ذلك لا يعني أن 50 في المئة من الحالات المتأخرة البدء متسيبة فقط بالجين، حيث أن العوامل الوراثية الأخرى، والهرم، والعوامل البيئية تساهم على الغالب في هذه الحالات.

عندما انتشرت هذه المعلومات المنذرة بالخطر عن جين الأبوليبوبروتين، كان يعرف مسبقاً بأن الأبوليبو بروتين ي ينقل الكوليسترول والشحوم الأخرى عبر التيار الدموي، وأنه في شكله ي 4 فإنه لم يقم بهذه المهمة أيضاً على ما يرام. ربطت دراسة فراغنهم القلبية ي 4 بما يقارب الضعف في زيادة حصول أمراض القلب الإكليلية عن النساء المتوسطات في العمر وزيادة في الخطير بمعدل 50 في المئة عن الرجال بالمقارنة مع الأشخاص الذين يلدون وهم يحملون الأشكال الأكثر أماناً من أنماط الأبوليبوبروتين. لذلك، إذا كان الشخص قد ورث نسختين من ي 4، فإن ذلك ربما كان يقعد كلاً من الدماغ والقلب في مرحلة متأخرة من العمر.

بسبب نمطها ي 4، فإن جين الأبوليبوبروتين ي تمثل جين تأهب - أي جين يسبب تعدد الأشكال فيها زيادة في خطر إصابة الشخص بالمرض ولكنه لا يعني بالضرورة أنه سيصاب به. وحيث أن جين الأبوليبوبروتين ي 4 ليست ضرورية لحصول المرض ولا كافية لتسبيبه، مثل جينات التأهب الأخرى المترافقه

مع أمراض أخرى، فإنها سهلة الانفلات مثل الغزال ويصعب تصيدها.

إذا كانت تقوم بفعل، فإنه يبدو أن عوامل الخطر الأخرى الوراثية و/أو البيئية تشتراك في التآمر لتسبب المرض.

يمكننا أن نستعير نموذجاً من وراثيات السرطان: يتعرض عاملان في معمل لمادة مؤذية، فيصاب أحدهما بسرطان في الرئة ولا يصاب الآخر. إن الاحتمالات تشير إلى أن العامل الذي يصاب بالسرطان لا يمكنه أن يتحمل الذيفان بسبب حالة أو أكثر مرافقة. قد يكون لدى العامل عامل خطر مؤهّب جيني في الد.ن.أ المتعلق بسرطان الرئة، أو أنه قد يكون قد تعرض لأذيات بيئية أخرى، ربما في المنزل، والتي تتضافر مع تأثير الذيفان السيء على خلايا الرئة.

كما هو متوقع، فإن تنبؤات فريق ديوك عن جين الأبوليبوبروتين ي لاقت كثيراً من الاهتمام. ظهرت نيويورك تايمز في صفحتها الأولى بعنوان «العلماء يحددون مفتاحاً جيناً لداء ألزهايمر». ذكر مثال الأبوليبوبروتين ي العلماء بالمعنى الذي يمكن فيه لجينات تأهب أخرى كثيرة أن تكون متورطة في الشكل المتأخر للداء. بقيت معظم فرق الدراسات الوراثية، بما فيها فريقنا، مع ذلك تركز جهودها على الوجه باكر البدء للمرض. مع ندرة ذلك الوجه - ربما نادرة بمقدار ندرة الطفرة

في مجمع الجينات - فإن كل طفرة باكرة البدء تعطي أليزهایمر دون استثناء، مما يعطينا طريقة إمراضياً كاملاً يجب علينا محاولة حل معضلاته.

كان التفكير كما يلي: اكتشف كيف تعمل آليات الداء الباكر البدء، وربما ستنطبق الآليات على حالات المرض المتأخرة أيضاً. لذلك، وحيث أن الجينة المختفية في ظلال الصبغي 14 قد تساعد على تفسير ذلك الصندوق الأسود، فإنها كانت تحظى باهتمام شديد. في اجتماع العلوم العصبية سنة 1992 كان هناك افتراضات حامية حول أي جين على الصبغي 14 كانت هي الجينة المعنية، كما كان يشار إليها. كان يمكنك أن تسمع أحدهم يقول بأنني «أراهن على جين عامل نمو». ربما لأن جين عامل النمو قد تساهم في تحديد كمية البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا المصنوعة، وبالتالي فهي المشتبه المحتمل. «أنا أصوات للوسيط في التعبير عن الجينات»، وهو وسيط شامل للجينات المعبرة عن نفسها، بما فيها جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا. أما الحقيقة، فهي أن معايير أليزهایمر الحيوية لم تكن محددة البتة، لذا يمكنك أن تبني قضية لأي مركب جيني - بروتين معيب، عادة في أقل من خمس ثوانٍ.

لم تكن جينات أليزهایمر الجديدة فقط هي التي جعلت العلماء يطنطون في اجتماع العلوم العصبية سنة 1992 - وهو طنين أخذوه معهم إلى لعبة جبال الفضاء في أرض ديزنى، وهو

مكان تسلية مفضل للعلماء الذين يزورون أناهaim. منذ أن عزل غلينر البيتيد بيتا الصغير من اللويحات، كان يظن بأن النشواني - بيتا هو ناتج ثانوي ضال للبروتين الطبيعي للنشواني بيتا، الذي هو بدوره نتاج المرض. حيث أن لويحات المرض الدماغية غير طبيعية، فقد افترض أنه لا بد أن ليفات لها غير طبيعي أيضاً. ولكن التجارب التي أجرتها في ذلك الخريف أربع فرق أمريكية أظهرت أنه من المدهش أن النشواني - بيتا كان حصيلة طبيعية للفاعلية الخلوية. كان يقود الفرق التي توصلت لتلك الموجودات بشكل مستقل، وقد ساعدتهم جزئياً تحسن الأصداد المناعية المستعملة، دينيس سيلكوي وكرستيان هاس في مشفى بريغهام والنساء في بوسطن، وبروس يانكتر في مشفى بوسطن للأطفال، وديل شينك في مركز أثينا للعلوم العصبية، وستيفن يونكين في جامعة كيس ويستيرن ريسيرف.

اكتشفوا أنه في كل يوم من حياة الشخص، فإن النشواني بيتا يصنع باستمرار ويفرز من قبل خلايا الدماغ السليمة إضافة إلى خلايا الرئة والدم والكبد وأنواع أخرى سليمة في جميع أنحاء الجسم. أطلق الحقل العلمي عبارات الدهشة! يمكننا الآن أن نحدد بشكل دقيق الطريق الصحيح إلى النشواني. ليس صحيحاً أن الخلايا الميتة تحرر البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، والذي عندما يتجمع في اللويحات، ينشطر ويعطي النشواني - بيتا. يبدو أن النشواني - بيتا ينشطر متحرراً من الخلايا السليمة

بالمُفرزات، ثم يجول حراً، ثم يتجمع في اللويحات.

سطع ضوء جديد فجأة نظر إلى صناعة الأدوية تحته. كان يبدو أوضاع فأوضح أنه لمنع إنتاج النشواني - بيتا لا بد من استهداف الخلايا وليس اللويحات. وحيث أن خلايا الجسم السليمة في كامل الجسم مصدر دائم للنشواني - بيتا، فإن ذلك يجعل اختبار الأدوية أمر أسهل بكثير. يقول ستيف يونكين، الذي يعمل حالياً في عيادة مايو في جاكسونفيل في فلوريدا بأن «ذلك يعني بأنك تستطيع البدء بإضافة الأدوية إلى الخلايا ومسحها، لرؤيه ما إذا كنت تستطيع أن تجد الدواء الذي ينقص من كمية النشواني - بيتا الذي تحرره الخلية». كان اختبار الأدوية العاملة ضد النشواني - بيتا قبل ذلك غير ممكن، وشديد الصعوبة. يتمم يونكين «كنا نظن من قبل أن النشواني - بيتا يتبع فقط إذا كان الدماغ يتعرّض».

تبloor أمر آخر بالنسبة لنا، نحن الذين نظن أن داء ألزهايمر هو داء نشواني دماغي. يلاحظ دينيس سيلكوي بأنه «أصبح واضحًا فجأة أن النشواني - بيتا في داء ألزهايمر قد يعمل كالكوليسترول في تصلب الشرايين. إن كلاً منهما يتبع بشكل طبيعي، وكل منهما قادر على التراكم بشكل مفرط». على الرغم من أن تحرر النشواني - بيتا من بروتينه الأم كان طبيعياً، فإنه بالتراكيز الزائدة قد يكون ساماً لخلايا الدماغ. وحيث أن الكثير من طفرات البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الداء الباكر

البدء تقع قرب الموضع التي تقص فيها المفرزات النشواني - بيتا، فمن المحتمل أنها تؤثر في المفرزات لتحرير كميات زائدة بشكل غير طبيعي من النشواني - بيتا!

سطعت رؤيا دوائية: مثلما هو الأمر في علاجات زيادة الكوليسترول، فإنه يمكن صنع أدوية تنقص من إنتاج النشواني - بيتا، ربما بمنع عمل المفرزات.

أثارت نظرتنا المختلفة للنشواني بيتا عدداً لا يحصى من الأسئلة. إذا كانت هذه القطعة تتحرر في كامل الجسم، لماذا تراكم كنشواني فقط في الدماغ؟ إذا تجمعت في أجزاء أخرى من الجسم، فهل تتخلص منها البالعات - الخلايا الكانسة التي لا توجد في الدماغ. كان قلقى يزداد بأنه إذا كان النشواني بيتا ينبع بشكل طبيعي، فلا بد أن له قصداً، وإذا حاولت إيقاف إنتاجه بالأدوية، فإنك قد تسبب مشاكل فظيعة. ولكن ذلك خطر يجب على الحقل العلمي أن يواجهه. والأكثر من هذا، أنه لا يستلزم أن يوقف الدواء كامل إنتاج النشواني - بيتا في الجسم.

لو أمكن فقط تحديد الجينة على الصبغي 14، فإن ذلك قد يوضح كامل الصورة بشكل كبير. ترك الصخب حول من سرب المعلومات عن الصبغي 14 مشاعر متاذبة، ولكن ذلك

تلاشى وقد انطلقت الفرق بأقصى سرعة لتحديد الجينة. كنت أحس بألفة خاصة مع عائلات البدء الباكر التي تقارب الثلاثين والتي خزن الد.ن.أ. الخاص بها في وحدة جيم غوسيلا؛ عملت بها بدون توقف، مبتدأً بأول عائلة وصلت إلينا - العائلة الكندية. أظهرت الاختبارات أنه كما في العائلات الأربع الأصلية، فإن ثلثي عائلاتنا كانت مرتبطة بعيوب على الصبغي 14. وللتحضير للبحث عن الجينة، كنت في نهاية سنة 1992 أحول أموال المنح من الصبغي 21 إلى الصبغي 14، إضافة إلى توظيف المزيد من الفنانين.

بالنظر إلى الوراء، كان الارتباط المبدئي بالصبغي 14، هو طلقة البداية. انطلقت من بوابات السباق مختبرات مختلفة، مشكلة تحالفات لكي تزيد من فرصها في الفوز. شكل جيري شيلينبيرغ تحالفاً مع شيرمان وايزمان في جامعة بيل. ووحد جون هاردي في جامعة جنوب فلوريدا وأليسون غوتي في جامعة واشنطن في سنت لويس في ميزوري قواهما مع كريستين فان برويكهوفين في بلجيكا. وبشكل شبه رسمي شكّلنا أنا وبستر هيسلوب فريقاً - وهذا تزاوج نشأ من حقيقة أننا نعمل على الد.ن.أ. نفس العائلات. عندما ترك هيسلوب مشفى ماساتشوسيتس العام إلى جامعة تورنتو، وافق غوسيلا أن يأخذ هيسلوب معه نصف مخزوننا من الد.ن.أ. وكما حصل، فإن هيسلوب أخذ أفضل النصفين حتى أن الأمر تطلب من الفنانين

معظم السنة لكي يعيدوا زراعة الخلايا ويستخلصوا كمية كافية من الد.ن.أ بحيث يمكن البدء بالاختبارات.

دخل عدد غير محدود من الفرق في السباق، بما في ذلك، كما تقول الشائعات، شركات وراثيات ميركاتور، ورونيه - بولينيك، والكثير من الشركات الدوائية وشركات التكنولوجيا الحيوية.

أصبح الأمر أكثر استحقاقاً عندما حصلت أول مجموعتين في شتاء 1992 - 1993. مختبرات سيلكوي بوسطن المتزاوجة مع إيفان لايبيريرغ في مركز أثينا وكذلك فريق ستيف يونكين في كيس ويسترن - على أول دليل على أنه، نعم، إن الطفرة في جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا (الطفرة السويدية) أدت إلى إنتاج كمية أكبر من الطبيعي من النشوانى - بيتا. كان وكان اختباراتهم قد أمسكت بالطفرة بالجرم المشهود. على الرغم من أن الاختبارات كان مقتصرة على أطباق لولي بيترى للمختبرات، فإنها كانت أول دليل على علاقة السبب والسبب بين الطفرة في المريض والإمراضية الحاصلة. هل سند، كما يتوقع البعض منا، بأن طفرة أو طفرات على الصبغي 14 تعطي بطريقة ما نفس المسرحية - تحول الكثير من البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا للنشوانى - بيتا في الدماغ؟

في بداية سنة 1993، بينما كنت أحضر المختبر لرحلة

صيد عيب الصبغي 14، كانت الاحتفالات تهز البناء 149. بعد عشر سنوات من البحث المضني، قبض أخيراً على جينة داء هنتنغتون. استطاع اتحاد هنتنغتون الدولي الذي يقوده جيم غوسيلا وأحد العلماء الأساسيين في فريقه - عالم الوراثيات الجزيئية مارسي مك دونالد - أن يسبقوا مجموعتي ببحث آخرين بفارق ضئيل. وحيث أن فريق غوسيلا كان هو الذي بدأ البحث، فقد كان ملائماً أن يترأس هو حملة الهجوم الأخير الذي استسلمت له الجينة. في نهاية المطاف، كانت طفرة الصبغي 4 التي بقيت تراوغ فترة طويلة تتبع ر بما في نفس المكان الذي جلست فيه منذ عهد الفراعنة - في جينة قرب ذروة الذراع القصير. كان الشذوذ يكمن في شريط من الد.ن.أ يكرر نفسه عدة مرات، أي قطعة زائدة طويلة من «التتأمة الجينية» تشبه القطع الأقصر التي بدأنا نطبقها كواسمات لإيجاد طفرات المرض.

تباهت جريدة المدينة التي نشأ فيها غوسيلا، أوتاوا سينتيفيزن، على صفحتها الأولى «عالم مولود في أوتاوا يجد جينة هنتنغتون». وطلبت مئات من الصحف من بوسطن إلى سنغافورة وهي تقرع أخيراً وجدت جينة هنتنغتون. يواجه الباحثون في داء هنتنغتون الآن التحدي الأصعب باستعمال المعلومات المستخلصة من هذه الجينة المكسرة وبروتينها لمكافحة المرض. من حسن حظهم أن داء هنتنغتون هو مرض جينة

واحدة. يوجد في جمعية باحثي ألزهايمير جينتين حتى الآن، وهناك ثلاثة وعلى الأغلب جينات أخرى على وشك أن يثبتتها المتصارعون.

كان انتصار هننتنغتون فألاً حسناً للكثير منا بأننا سوف نقبض على الجينة على الصبغي 14. كانت الواسمات التي تقوينا قد تحسنت جداً وكان قد جمعت كمية كبيرة من د.ن.أ عائلات ألزهايمير للدراسة بحيث صار من المعقول التفكير بأن فريقاً ما أو آخر سيحدد الشذوذ بسرعة. كان من المسلم به جدلاً أن الثلاثين مليون أساس الموجودة في مختبرى كانت أرضاً أوسع من أن يغطيها باحثان أساسيان مع أربعة فنيين. افترض أن شريطاً من الد.ن.أ، بدلاً من أن يكون في سماكته واحد من ترليون من الإنش كان بسماكة نصف إنش إن ذلك يعني أن البحث في شريط بعرض نصف إنش يمتد في طوله 600 ميل، أو ما يقارب المسافة من بوسطن إلى تورonto، لإيجاد خلل يعادل طوله طول ملقط الورق، على فرض أن الخلل كان أساساً واحداً في الد.ن.أ.

كما كانت تفعل المجموعات الأخرى، فقد بدأ مختبرى بتقييد المنطقة المشبوهة بطريقة التنسيل الوضعي. يشبه الأمر بري عصا من كل من طرفيها. بدءاً من زوج من واسمات الد.ن.أ المأخوذة من أعلى وأسفل منطقة الصبغي المشبوهة، نقارن الد.ن.أ مع د.ن.أ عائلتنا، باحثين عن أي د.ن.أ.

ينعزل باستمرار عند أولئك الذين يحملون المرض. رويداً انتقلنا من مجموعة من الواسمات إلى الأخرى، ملاحفين الواسمات التي توارثت بأفضل ترافق ممكناً مع المرض ومتقدمين أعمق فأعمق إلى حيث يفترض أن الجينة تجلس.

بحلول منتصف سنة 1993، كنا قد ضيقنا المنطقة المشبوهة إلى 20 مليون أساس؛ وفي نهاية سنة 1993 إلى 10 ملايين أساس. كان العمل بالنسبة للفنيين الذين يجدون الواسمات في الـD.N.A ويقومون بمعظم عمل تحديد تسلسل الأساس وحيد التيرة كجني القطن. بالنسبة لي ولويلما واسكو - زميلة في الكيمياء الحيوية من مؤسسة ماساتشوسيتس للتكنولوجيا كنت قد وظفتها سنة 1991 - كانت مهمة التحليل العياني لواسمات الـD.N.A المختلفة في العشرات من الأشخاص لكي نحدد أيّاً منها كان الأقرب للجينة عملاً مملاً جداً. كثيراً ما كنا نشعر بأننا نبحث عن شيء في الظلام. وذلك ما كنا نقوم به في الواقع.

لم يمض وقت طويل حتى كنا نعزل، ونحدد تسلسل، ونفحص جينات معينة على الصبغي بحثاً عن الطفرة. كان العمل الروتيني اليدوي لتحديد تسلسل الأساس بطيناً جداً بحيث أني بينما كنت أقود سيارتي للعمل يوم الأربعاء 23 حزيران/يونيو سنة 1993، وقد علقت كالعادة في ازدحام المرور على

الطريق السريع الشرقي الجنوبي، كنت أحاول أن أحسب كيف يمكن للمختبر أن يوفر النقود لشراء الآلة التي تحدد تسلسل الأسس. كان يمكن لهذه الآلة التي يبلغ ثمنها 150,000 دولار أن توفر علينا أشهراً من ساعات زمن فك الشفرة. استمعت إلى الإذاعة القومية العامة وبدأت بعض من كلمات المذيعين تعلق في ذهني - «عالم بارز» - «حطם الانفجار» - «تنادر داون» - «ألهايمر» - «إييشتاين»، بعمر 59».

كانت وسائل الإعلان في ذلك الصيف قد بدأت لتتوها بإطلاق اسم «مفجر الجامعات» على الشخص المجهول الذي يظن بأنه يرسل قنابل مخبأة في الطرود لشركات الطيران، والجامعات، وشركات الكمبيوتر، إضافة للعلماء ورجال الأعمال والأشخاص الآخرين البارزين منذ أواخر السبعينيات. (إلى الوقت الذي قبض فيه على تيودور كازينسكي في أوائل سنة 1996، كان قد مات ثلاثة أشخاص، وجرح ثلاثة وعشرون آخر). أدركت أن زميلي العزيز تشالز إيتشتاين كان آخر من استهدف - جرح جروحاً خطيرة ولكن حمدأً لله فقد كان لا يزال على قيد الحياة. كان إيتشتاين رئيساً لقسم الوراثيات الطبية في جامعة كاليفورنيا/سان فرانسيسكو ومحرر المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية، معروفاً بعمله على كل من تنادر داون وداء ألهايمر. كنا قد نشرنا مقالات مشتركة معاً، بما فيها سنة 1991 مقالة تصف الطريقة التي تمت بها موافقة الأجزاء المضاعفة من

الصبيغي 21 في تناذر داون مع مظاهر التناذر السريرية - البحث الذي قادني بالأساس في اتجاه دراسة وارثيات ألزهايمر منذ حوالي عقد من الزمن.

كان الانفجار الذي كاد يودي بحياة إبشتاين قد حصل بعد ظهر اليوم السابق. بعد أن عاد إبشتاين إلى منزله في مقاطعة مارين، كان في المطبخ يفتح بريده الذي كان يتضمن مظروفاً بنيناً من قياس ثمانية في أحد عشر إنشاً. يذكر إبشتاين أن القنبلة «كانت قبلة أنبوبية، ومر الانفجار الأساسي منها قرب ذراعي الأيمن. لو كنت أحمل المظروف بزاوية أخرى لكنت قد قتلت». قطعت أجزاء من أصابعه في إحدى اليدين، واصيب بجروح بالغة في وجهه وبطنه، مع كسر في الذراع، وقد جزئي في سمعه. تحطم المطبخ بالكامل. في محضر دفاعه، كان كازينسكي يتباً بأن الهندسة الوراثية ستحول الكائنات البشرية في النهاية والتي هي حسب وصفه «من صنع الطبيعة، أو الصدفة، أو الله» - إلى «منتجات مصنوعة». وهذا تخوف شرعي جداً في الواقع، ولكن هل هو تخوف تقتل من أجله؟

جعلت حادثة إبشتاين الذي نجا بأعجوبة جميع العاملين في البناء 49 ومؤسسات الأبحاث المماثلة عبر البلاد على أهمية التحذير.

كان البريد القادم إلى البناء 149 يفحص بحثاً عن أي طرد

مشبوه. صرنا نحن العاملين في حقل الوراثيات نفك مرتبين قبل نشر أسمائنا في الصحف، لتقليل الظهور. مثل الكثير من العاملين في البناء، تذكر دونا كرو - المديرة الرسمية لمختبر طبيب الأمراض العصبية بوب براون العصبي العضلي - وقتاً مخيفاً. «كنت أمزح مع بوب بأنه منذ كنت أفتح رسائله، كنت أنا البطة المستهدفة، لا هو». ولكن حيث أن الأمر لم يعد مزاحاً، فقد كانت تفتح البريد كل يوم بقدر كبير من الحذر.

في يوم من الأيام، عندما وصلت إلى العمل، التقيت بجيم غوسيلا في موقف السيارات، وكان، بالنسبة لشخص كبير، يحمل مظروفاً أمامه بعنابة زائدة. قال بأن المظروف «قد أرسل إلى في متزلي، وأنا غير متأكد بأنني أثق به. سوف أسلمه للأمن» - وانطلق وذهنه مشغول. عندما وصلت إلى المكتب وكانت أتفقد البريد الذي أحضرته من المتزلي، وجدت نفس العنصر تماماً. نفس الشكل، نفس السماكة، نفس شكل لصاقة العنوان. بعد أن تشاورت مع ويلما واسكو، قررت أن أفتحة بأسرع ما يمكن، وذلك ما فعلته وقد اختبات واسكو بسرعة في الرواق. كانت المحتويات شريط فيديو من محلات توينتر للإلكترونيات تعلن عن نظام صوتي يشمل كامل المنزل. كان طرد غوسيلا يحتوي على الشيء نفسه.

استمر تنقيبنا في الصبيغي . 14 بدأنا نعزل جينات معروفة وغير معروفة في المنطقة ونفحصها بحثاً عن العيوب بمقارنة أجزاء من تسلسلها في الد.ن.أ العائلات المصابة وغير المصابة بالمرض. ولكن على الرغم من التفاؤل بأنه سيتم إيجاد عيب الصبيغي بسرعة، كانت سنة 1993 لا تعد بشيء مثلها مثل شراب بوردو سنة 1991.

عندما انعقد اجتماع العلوم العصبية السنوي في سنة 1993، كان هناك توقعات كبيرة بين الباحثين المزدحمين بأن الجلسة التي تدعمها المؤسسة القومية للهرم والتي تقرر أن يشارك فيها آلان روزيز وزميله في جامعة ديوك وارين ستريتمان لعرض نظريةهما حول الكيفية التي قد تسبب فيها جينة الأبوليبوبروتين ي - جينة عامل الخطورة التي اكتشفها مختبر روزيز - داء ألزهايمر المتأخر البدء. كانت الغرفة مكتظة، حيث أنه منذ عدة أشهر كانت المعلومات تتناقل بأن علماء ديوك سوف «يلقون قنبلة» في مجتمع الأبحاث.

ولكن، على الأقل حسبما سمعت أذناي - لم يسمع أي انفجار. كانت نظريةهم تتمركز حول فكرة أن جينة الأبوليبوبروتين ي 4 - النمط الجيني الذي أظهروا أنه يزيد من خطر الإصابة بداء ألزهايمر متأخر البدء - قد شجع على تشكل الكتل المشابكة بطريقة سيئة، وبالتالي على موت الخلايا والخرف. أظهرت اختباراتهم في أنابيب الاختبار أن بروتين

الأبوليبيو بروتين ي من النمط الأكثر أماناً - ي - 2 و ي - 3 - يرتبط بالبروتين تاو بقوة أكبر من ي - 4 ، مما يدل على أن ي - 4 له تأثير أقل تثبيتاً لبنية العصبون التحتية . كان يبدو من غير المحتمل للكثير منا عن نظرية الكتل المتشابكة الثقيلة هذه هو أن التجارب قد تضمنت تراكيز من البروتينات أعلى بكثير مما يجده المرء في الجسم . ونحن النشوانيون لدينا عادة تذمرات عامة أكثر . إن بروتين التاو هو مكون من مكونات البنية الهيكلية للخلية ، بينما تفرز الأبوبروتينات خارج الخلية . وحيث أن العنصرين يوجدان في مكانين مختلفين . كيف يمكن لهما أن يتفاعلاً؟

ولكن مع ذلك ، فقد حيا البعض نظرية فريق ديوك - كان أحد المشجعين زافين خاتشاتوريان ، وهو المدير المساعد لبرنامج العلوم العصبية والهرم في المؤسسة القومية للهرم وراعي الأبحاث الذي كان ساعد في تدبير الكثير من المنح لأبحاث ألزهايمر . أعلن خاتشاتوريان في العلوم بأن «الآن قد هز الحقن بطرح مثل هذه الفكرة المثيرة للخلاف ، وأنا أظن أن ذلك أمر صحي ». أحس خاتشاتوريان كما أحس الكثير من الآخرين أن هنالك تركيز شديد على أبحاث النشواني ، على حساب الطرق الأخرى من البحث . يحذر بأن «مثل هذا التصلب العلمي أمر خطير جداً».

وضعتني شكوكي الخاصة حول بعض الادعاءات فيما

يتعلق بالأبوليو بروتين ودروه في ألزهايمر في مواجهة مع آلان روزيز. بالخاصة، تساءلت ما إذا كان تعدد أشكال الأبوليبو بروتين ي - 4 يقوم بدور الممثل السيء بحد ذاته. لأنه قد بدا محتملاً أنه ينتقل مع ، وبالتالي أن يكون واسماً لآفة المجاورة، آفة قد تكمن في مكان آخر على جينة الأبوليبو بروتين ي أو حتى على جينة قرية.

بدا أنه كلما استمر التقدم، كلما أدى إلى توتر في العلاقة وتضارب في وجهات النظر. تعرض جون هاردي وشريكه في الفريق مايك مولان سنة 1993 لوقت عصيب. كانوا عضوين في مختبر سنت ماري الذي تتبع «طفرة لندن» الموجودة على جينة البروتين الطليعي للنشوانى بيتا - أول طفرة متراقة مع داء ألزهايمر. كان هاردي، ومولان، وأخرون في مجتمعهم قد تركوا خلفهم جمعية العلوم المتغيرة في بريطانيا وقبلوا عرضاً بنقل مختبرهم إلى قسم الطب النفسي في جامعة جنوب فلوريدا. كانت المعونات للأبحاث العلمية في بريطانيا تذبل يوماً بعد يوم منذ الحرب العالمية الثانية، ووجد الباحثون في سنت ماري أنفسهم وعائلاتهم محصورين بين رواتب ضئيلة وارتفاع في أساطير أسعار المنازل.

بعدما وصل مولان إلى فلوريدا عبر عن شعوره بالارتياح لمراسل من لندن قائلاً: «أستطيع الآن أن أكون باحثاً لا مسؤولاً». كان هو وهاردي يعتبران اثنين من أفضل علماء

بريطانيا، وكان رحيلهما حافزاً للبرلمان البريطاني لأن يحاول أن يحدد كيف يستطيع أن يمنع «استنزاف الأدمغة». الذي تعاني منه من البلاد.

كان الاثنين قد عملا معاً بوفاق جيد في بريطانيا، ولكن عندما وصلا إلى تامبا كما يذكر مولان «كان هناك ضغط شديد على كل منا بأن يصبح بطلاً - بأن يكون الشخص الذي له القوة والسيطرة في المجموعة». لا يحصل ذلك كثيراً في بريطانيا حيث توزع مسؤوليات المختبر بشكل أكثر مساواة. يقول مولان بأن لا مبالغة هاردي أحياناً في بريطانيا ساهمت في عمل مولان لوحده «بالطفرة السويدية» - وهذه طفرة أخرى على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بينما قد عزلها مولان مع زميلته في المختبر فيونا كروفورد بعدما وصلا إلى جامعة جنوب فلوريدا. سجلا براءة الاختراع باسميهما بشكل خصوصي، لأنه كما يقول مولان «أنا الذي وجدتها، ولأن جون لم يكن مقتنعاً بأن العائلة السويدية كان حتى عندها طفرة». ولكن ذلك لم يعجب هاردي الذي كان في الأصل هو الذي رتب لتحليل الد.ن.أ العائلة السويدية. يحمل حاملوا براءة الطفرة جينة حقوق أي استعمال دوائي في المستقبل يعمل على الطفرة - من الأدوية التي تعمل على الطفرة إلى الأدوات التي قد تشخيص الناس الذين يحملونها.

في خريف سنة 1993، عشر هاردي بالصدفة على رسالة

في آلة فاكس المختبر طرقت على وتر حساس بالأصل. كان مولان قد أرسل الرسالة إلى شركة تكنولوجيات حيوية في كاليفورنيا، ضمن هاردي من الرسالة أن زميله كان على وشك أن يعقد اتفاقاً سينتتج عنه التوفير تجارياً لفثاران منقولة الجينات تحمل الطفرة السويدية. يقول هاردي اليوم بأنه «لم يستطع أن يقر ذلك، وشحن 300 عبوة من الد.ن.أ. بالبريد السريع إلى زملائه في بريطانيا ليحفظوها في مكان آمن. لوحظ بسرعة اختفاء الد.ن.أ. وأوقفت الشحنة وأعيدت في النهاية إلى معسكر فلوريدا. يقول مولان اليوم بأن هاردي أخطأ بفهم الرسالة مع شركة التكنولوجيات الحيوية وأن الرسالة كانت تتعلق فقط بالعمل على الصبغي 14، الذي كان هاردي ومولان يعملان عليه.

بينما حاول المسؤولون في الجامعة فض الخلاف، حول مولان مختبره ضمن القسم. وفي الحصيلة بعد أربع سنوات، قبل هاردي عرضاً للعمل في عيادة مايو في جاكسونفيل على الشاطئ المعاكس في فلوريدا. يرى كل من العالمين بالنظر للوراء أنه عندما وصلا إلى أمريكا، فإن قوى خارجية معينة كانت تعمل على إثارة سوء الفهم بينهما. يقول مولان بأن «كل ذلك كان من الممكن ألا يحصل، ولكننا كنا في حالة فوضى عندما جئنا إلى أمريكا».

في بداية سنة 1994، في البناء 149، كنا قد حصرنا المنطقة المشبوهة على الصبغي 14 بحوالي 10 ملايين أساس. كان يبدو أن المجموعات الأخرى تقدم بنفس السوية. كان ذلك أقصى ما يمكن لفريقي أن يضيق تحديده باستعمال طرق التسليл الوضعي التقليدية. من هنا فصاعداً، صرنا نبحث عن نماذج مماثلة من الانحرافات عبر عائلاتنا المصابة بألزهايمير مقارنة مع المجموعة السكانية العامة.

كنت و هيسلوب تتبادل رسائل البريد الإلكتروني يومياً حول تفاصيل العمل على الصبغي 14، وكان قسم كبير منها مليئاً بأحاديث جانبية. كان هيسلوب متوجلاً جداً فيما يتعلق بتقدمه على الصبغي ولكنـه كان يمزح كثيراً في النواحي الأخرى من حياته. عندما ولدت زوجته توأمـاً، مزح في إحدى رسائلـه الإلكترونية بأنه يفكـر بـتـسمـيـة أحـدـهـما ألفـاـ والـآخـرـ بيـتاـ.

كلما ضيقـ الحـقـلـ العـلـمـيـ منـطـقـةـ الـبـحـثـ، كلـماـ زـادـتـ المنـافـسـةـ، وـلـكـنـهاـ بـقـيـتـ فـيـ مـعـظـمـهاـ سـلـمـيـةـ. بـعـدـ الـاجـتمـاعـاتـ، كـنـاـ نـحـتـسـيـ الشـرابـ مـعـاـ، وـبـيـنـ الـمـوـاضـيـعـ الـأـخـرىـ، كـانـ بـعـضـ الـمـعـلـومـاتـ تـبـادـلـ بـشـكـلـ عـامـ حـولـ مـوقـفـ كـلـ فـرـيقـ عـلـىـ الصـبـغيـ وـمـاـ هـيـ الـوـاسـمـاتـ الـتـيـ اـسـتـبـعـدـتـ. كـانـ هـنـاكـ مـقـدـارـ كـبـيرـ مـنـ التـبـادـلـ، وـلـكـنـ ضـمـنـ حدـودـ - حدـودـ صـارـمـةـ مـثـلـ تـلـكـ بـيـنـ كـنـديـ وـكـاستـرـوـ خـلـالـ أـزـمـةـ خـلـيـعـ كـوـبـاـ. فـيـ نـفـسـ الـوقـتـ، كـانـ فـرـيقـ فـلـورـيـداـ يـعـيـدـ تـنـظـيمـ نـفـسـهـ لـاستـمرـارـ الـبـحـثـ عـلـىـ

الصبيغي . 14 كان مختبر مولان يتابع البحث لوحده. مضى جون هاردي وأليسون غوتي ليتعاونا مع سميثكلاين بيتشام ومؤسسة أبحاث المجين. وشكلت كريستين فان برويكهوفن، التي كانت في السابق شريكه لهاردي ومولان، تحالفًا مع شركة إينوجيتكس للتكنولوجيات الحيوية.

كان مما زاد من الأسئلة المطروحة حول الجينة التي تتبعها، وما إذا كانت مشمولة بالنظرية النشوانية، ظهور معلومات حول الكيفية التي يصنع بها النشواني.

كان يعرف بأن بيتا النشواني - بيتا الصغير الذي يتحرر ويتجمع في نشواني الدماغ له أطوال مختلفة تترواح بين 39 إلى 43 حمض أميني. كان النشواني - بيتا بطول 40 أساس هو أكثر الأطوال شيوعاً، ولكن النشواني بيتا الأطول بطول 42 هو الأكثر قابلية للتراكم وبالتالي الأكثر غدرًا. كانت المعلومات الجديدة من مختبرات ستيف يونكين هي أن الطفرات الثلاث الأولى اكتشافاً على جين البروتين الظليعي للنشواني بيتا، والتي كانت تجلس متباينة عن بعضها بعدد قليل من الأساس فقط، كانت تؤدي لصنع البروتين الظليعي للنشواني بيتا بنسبة زائدة من النمط النشواني - بيتا 42 بالمقارنة مع نشواني - بيتا . 40 كان قد وجد سابقاً بأن الطفرة السويدية، التي كانت تجلس أبعد قليلاً على جين البروتين الظليعي للنشواني بيتا تسبب زيادة في إنتاج كل من النشواني - بيتا 40 و . 42 اقترحت دراسة مدرسية كتبها بيترا

لأنسبيري، وهو عالم كمياء حيوية من مشفى برغهام والنساء التابع لكلية طب جامعة هارفارد، بأن النشواني - بيتا 42 قد يكون في الواقع هو بذرة النشواني - المنيت الذي تراكم حوله ليفات النشواني - بيتا الأقصر والبروتينات الأخرى.

بحلوص صيف سنة 1994، بدأ الكثير منا ممن يشق طريقه بصعوبة على الصبغي 14 يعتقد بأن الجينة المعنية تقع في امتداد محدد يبلغ طوله 3 مليون أساس. امتدت هذه المنطقة بين الواسم د14س 61 و د14س 289 على الذراع الطويل، ومع أن هذا امتداد واسع، ولكن الجينة صارت في نطاق التصويب، مما زاد من شدة التوتر العصبي في البحث. كان يبدو أن دورة أخرى للدولاب ستجعل شخصاً ما يهتف بالفوز.

تذكر ويلما واسكو التي كانت تساعدني في إدارة وتنسيق بحثنا على الصبغي 14 بأنه «حوالي كل شهر تقريباً تظهر الشائعات بأنه قد تم العثور على الجينة، كانت القصص تبدأ ثم تتضخم كالكرة الثلجية. ربما تكون قد بدأنا نحن بعضها حتى دون أن نعلم. كان هناك أيضاً خطر أن يتم العثور على الجينة مصادفة» - من قبل شخص يبحث عن جينه مختلفة تماماً.

كان هناك شائعة مزعجة تداول مرّة بعد أخرى، وفي كل مرّة كانت أقرب للتصديق وبشكل أكثر إزعاجاً. أخبر باحث بعد - الدكتوراه ياباني يعمل إما في اليابان أو نيويورك أحدهم الذي

أخبر آخر بأنه بينما كان يبحث في جينة مرض آخر وجد جينة مرشحة لأن تكون لألزهايمير على الصبغى 14 وأنه قد أعطتها لفريق عمل ألزهايمير بارز الذي صدف أنه يعمل في نفس البناء، وظهر أن هذه هي الجينة الحقيقية. لم نصدق بالكلية شائعة الباحث الياباني، ولكن كان هناك شبه خوف منها. وكلما عادت للتداول كنا نحاول أن ندحضها بأسرع ما يمكن حتى لا تتحول بنا.

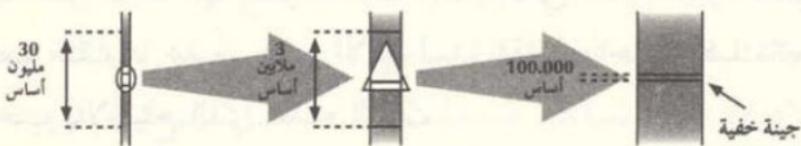
كتب لي جون هاردي يوماً ما «لا شيء جديد عن الشائعة القديمة، ولكنني أسأل كل ياباني أعرفه! حظاً سعيداً واستمر بارتداء الملابس الداخلية البنية اللون!» (هذه العبارة الأخيرة إشارة لفوائد ارتداء الملابس الداخلية البنية اللون في حالة ما إذا بال الشخص على نفسه من شدة الإثارة، وكان ذلك بعضاً من المزاح الإنكليزي لهاردي).

صار البحث في تلك المرحلة عملية تكهن مدروسة. أي مما يقارب المئة جينة المتوضعة في منطقة الثلاثة ملايين أساس كانت هي المجرمة؟ تشرح ويسلكون بأنه «بالحالة المثالية تحديد تسلسل كامل المنطقة في كل من الشخص الطبيعي والشخص المريض، وتتنظر إلى تسلسليهم بالكمبيوتر لتجد الطفرة. لكن تحديد تسلسل مثل تلك القطعة الكبيرة أمر باهظ التكاليف، ويستغرق الكثير من الوقت، وهو كابوس لمنظم البحث» - لم يعد الأمر كذلك الآن حيث تستطيع شركات المجين أن تحدد

التسلسل بسرعة هائلة. كانت المداخلة المستعملة بدل ذلك، هي بناء قضية منطقية للجينات المعروفة مسبقاً في المنطقة - ماذا يمكن أن يوجد في عمل بروتيناتها مما قد يطبق على طريق أليزهaimer المهدّم؟ عزلت الجينات المثيرة للاهتمام من عائلاتنا وحدد تسلسلها بعنه، بحثاً عن طفرة. إضافة لذلك، كنا ننظر في قطع عشوائية من الجينات الغربية، باستعمال معلومات من القطع المماثلة في بنك الجينات وحدسنا لتحديد ما يستحق الملاحقة.

خلال تحليلنا، ظهر نموذج جلي. من بين عائلاتنا العشرين الأكبر حجماً، كانت قطعة معينة بطول 100,000 أساس في المنطقة موضع التركيز تحمل إحصائياً ترافقاً مع المرض أكبر بثلاث مرات مما يرى في المجموعة السكانية العامة. كانت المنطقة في كل من الأشخاص الحاملين وغير الحاملين للمرض كحجرة من العرايا خفية معقدة أطلقنا عليها اسم «مثلث برمودا». كان الد. ن. أ. فيها مليئاً بانعكاس زوج الأسس، أو تكرره أو الشذوذات الأخرى، وكان من السهل تصوّر أن مثل هذا الاضطراب الجيني يشتمل على عيب أليزهaimer. قررنا أنا وواسكو، بنزعة إيمانية، أن نركز على هذه المنطقة المعينة. نقلت قرارني لبيتر هيسلوب، الذي قال أنه مع أن مجموعة تورنتو كانت تبحث أيضاً في حوالي هذه المنطقة

نفسها، فإنهم يركزون على منطقة تقع عدة ملايين من الأشخاص جنوباً. وحيث أن تعاوننا كان مبهماً فإننا لم نحدد تقسيماً أسود أبيض للعمل المشترك. كانت المجموعات الأخرى بشكل مماثل قد حددت موضعًا معيناً للبحث.



الشكل 1.9 تضييق المنطقة المشبوهة من الصبغي 14 من 30 مليون أساس إلى 3 ملايين أساس، ثم إلى مثلث برمودا. رسم: روبرت د. موار

قائلة أنا الجينية». لا بد أننا جتنا بمواجهة ذلك العدد الكبير من الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام، حيث كنا أحياناً نشد نابض تلك الدجاجات المعدنية الصفراء ونفلتها لتنطلق بسرعة كبيرة وقد وضعناها على قائمة طويلة من الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام، ونعطي أهمية كبيرة للذى يقف منقارها عليه. على الأقل لمدة دقيقة واحدة. كنا دائماً نرحب بالارتياح الذى تقدمه النكت.

كان النشاط في مركز قيادتنا يماثل مركز قيادة الجنرال آيزنهاور في ليلة يوم الهجوم على التورماندي، د. كانت جدارن المكتب الذي أشتراك فيه مع واسكو مغطاة بالخرائط الوراثية ومطبوعات الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام. كانت خطوط جبهة معركتنا الكثيرة تشتمل على وضع خارطة للد.ن.أ ضمن مثلث برمودا، وعزل الد.ن.أ بدنياً، وعندما يبدو أن الأمر مستحق، تحليل تسلسلات معينة بحثاً عن الطفرات - كل ذلك من أجل حصر عيب صغير لكنه مهلك. على الرغم من أنه يشار لداء ألزهايمر يأكل البدء على أنه «نادر»، فإن مئات من الآلاف من الناس في لحظة ما يطأون تحت ظله.

كلما كنت أجيب على الهاتف، كنت أحبس أنفاسي دائماً أتوقع أن أسمع أن فريقاً آخر قد قبض على الجينية.

كان كابوسي الآخر المستمر هو أن أسمع في أخبار المساء وأعلم عن طريق المذيع دان راذير بأن الجينية قد أمسك بها.

ذهبت في الكثير من المرات إلى حد أن أطبق الحلم الشفاف بحثاً عن الجينة. كنت قد سمعت عن هذه الممارسة الغربية بقراءة كتب اثنين من ممارسيها الكبار، ستيفن لا بيرج وكارلوس كاستانيدا. الهدف هو أن تكون صاحياً عن قصد بينما أنت تحلم في أعماق نومك بحيث تستطيع أن تستكشف سبيل نجاتك الحالم، أي بشكل أساسي ما تحت الوعي عندك، بنفس الإدراك الذي تملكه عندما تكون صاحياً - إدراك أوعى حتى حيث أنه لا تكون منشغلأً بظروف الشدة المعتادة. عندما كنت في تلك الحالة وفي كامل خياري، كنت أسأل كل من كان حاضراً ما إذا كان يعرف هوية طفرة الجينة. في أحد الأحلام، رد رجل نكد صغير بإظهار علبة من أقلام تلوين كرايدولا بطيف قوس المطر من الألوان. في حلم آخر، حمل شخص غامض أكثر هرماً من تحت ضوء ساطع، محدثاً نفس الطيف. ظن كل من في المختبر أنني مجنون. مع ذلك، ولفرحتهم بلحظات التسلية، كانوا يحاولون أن يوافقوا بين هذه الأدلة والأدلة الأخرى وبين عملنا في المختبر. اقترحت دونا روماناؤ أنه ربما كان طيف قوس المطر المشاهد مرتبئ إشارة إلى السبكترين، وهي جينة على الصبغي 14 تترافق مع البنية الهيكلية للخلية. كان هناك إثارة عامة، إلى أن تذكروا أننا استبعدنا السبكترين مسبقاً من منطقتنا المرشحة.

في يوم من أيام تشرين الثاني/نوفمبر سنة 1994، كنا أنا

وواسكو في مكتبنا نتناول غداء البناء 149 النباتي الخاص - طبق حبوب الفاصولياء والأرز. كانت واسكو بين اللقيمات تمسح بنك الجينات بحثاً عن معلومات عن الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام لجينة مررنا بها. كان امتداد مثلث برمودا البالغ 100،000 أساس انتساحات محتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام مهمة من خمس جينات، لكننا لم نحصل على شيء مثير للاهتمام من أي منها. فجأة أطلقت واسكو صيحة دهشة. كانت الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام التي تبحثها تشبه إلى حد كبير جينة من بنك الجينات تنتهي إلى عائلة من الجينات تصنع البروتيازات - بروتينات تقص البروتينات الأخرى. كان الجميع يأمل بأن يجد مثل هذه الجينة على الصبغي 14 لأنها كانت مرشحاً مثالياً لأن تكون الجينة المعنية. إن البروتياز التي تصبح فعالة بسبب طفرة قد تتفاعل مع البروتين الظليعي للنشوانى بيتاً لتحرير كمية كبيرة من قطع النشوانى - بيتاً.

كان الاكتشاف مثيراً للاهتمام من ناحية أخرى. لم يشاهد هذا النوع من البروتيازات أبداً من قبل في البشر، أو في أي من الثدييات. أقرب سلالة سجل أنها تحملها هي المثقبة، التي هي دودة مسطحة طفيلية. كان الأرز والفاصولياء يحتويان عليها أيضاً - تماماً ما كنا نأكله ذلك اليوم ل الطعام الغداء! كما تذكر ويسكو «كنت أمرت تسلسلات الد. ن. أ على بنك الجينات شهراً بعد شهر بدون أي توفيق، لذلك كان مثيراً للرغعة أن نرى أخيراً

ذلك التطابق العظيم، ذلك ما يجعلك تمضي قدماً، أن تجد مثل هذه الموجودات».

كنا متخصصين عندما دخلنا مثلث برمودا. ولكن إصابة بروتياز! كنا مقتتنعين جداً بأن هذه قد تكون هي جينة ألزهايمر، وبخطوة إيمانية أخرى، قررنا أن نسخر معظم إمكانيات المختبر لتحديد تسلسلها وفحص التسلسل بحثاً عن طفرة. لم نقل شيئاً للعالم الخارجي حول موجوداتنا - لم نقل حتى لجيم غوسيلا ولا للزماء الآخرين في مشفى ماساتشوستيس العام؛ ولا حتى للفنيين العاملين معنا، الذين مضوا يحددون تسلسل الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام دون أن يدركون مدى آمالنا حولها.

مع مضي الأسابيع، ولكي نبقى مطلين على حصيلة عمل الفنيين العاملين معنا، كنا أنا وواسكو نبقى في المختبر لساعات متأخرة أكثر فأكثر. أصبحت إلى حد ما معناداً على تجربة كأساً من منقوع الشعير لتقوية نفسي قبل بداية العمل الروتيني بقراءة تسلسل الأسس وإدخالها في الكمبيوتر. تذكر واسكو بأن «روبرت، الباب المسمائي، صار صديقنا، وبدأنا نخبره بما ننوي فعله، لأنه لا يستطيع أن يخبر أي شخص آخر. لو ذكرت الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام مرة واحدة، فإن ذلك إما أن يؤدي إلى انطلاق شائعة بأننا وجدنا الجينة - ونحن لا نعلم ذلك بعد - أو قد يؤدي إلى حضور الآخرين إلى حمى منطقتنا على الصيفي 14.

في الخارج، كانت الأشارة تظهر من جديد في البحيرة، وكان الإوز يعود إلى البحيرات الضحلة في الحديقة العامة، وكانت حديقة فيتنوي تتهيأ لموسم جديد من الفعاليات. ولكن في داخل المختبر، وبما يشير الإحباط، لم تكن اختباراتنا تسجل ما يشير الكثير من الشكوك حول وجود طفرة. قررت أن أذكر جينتنا المرشحة في مقالة في جامعة واشنطن في سنت لويس، لقطع المدد عن طاحونة الشائعات الجائعة، وأعلن رسمياً بأننا حصلنا على شيء فيه أمل ولكنه ليس مثبتاً بعد. إضافة إلى ذلك، لم نكن في تلك اللحظة نمانع من التعاون المساعد في تحديد الطفرة. كان يجب أن أتبأ برد الفعل المعاكس الذي سيثيره إعلاننا. أساءت الشائعات فهم الأخبار، وظن بعض الناس بأننا فعلًا قد حصلنا على طفرة ألزهايمير - أنها قد أمسكتنا الجينة. حتى هيسلوب، الذي سمع بمثل ذلك، أرسل لي رسالة بريد إلكتروني يسأل ما إذا كنت قد حصلت على الجينة.

حوالي منتصف شهر أيار/مايو، تلقيت مكالمة من تسوانو سينتو، وهو باحث ألزهايمير في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو. أخبرني أن الجينة قد وجدت، ولكنه قال بأنه لا يستطيع أن يخبرني من أوجدها. استبعدت ذلك على أنه إما إشاعة أثرناها دون أن نعلم أو إشاعة الياباني تعود إلى التداول. بعد يوم أو يومين، أخبرني زميل آخر هاتفياً نفس الخبر. عندما أخبرني أن مقالة المكتشف قد أرسلت فعلًا إلى مجلة الطبيعة،

أدركت أن ما يقوله قد يكون فعلاً الحقيقة. كان مندهشاً من أنني لا أعلم، لأن قائد الفريق كان المتعاون معي، بيتر هيسلوب. سرعان ما علمت أن هيسلوب قد استخلص الجينة من مثلث برمودا، نفس المرج الذي يبحث فيه فريقه بشكل مسحور. كان يعرف في حدائقنا الخلفية! في الحقيقة، كانت الجينة المصابة بالطفرة تتوضع قريباً جداً من جينة الانتساحات المحتمل قليلاً أنها مشيرة للاهتمام التي كنا مشغولين بتحليلها. وطوال الوقت، مع أنني كنت أعلم أن هيسلوب والعاملين معه كانوا ينقبون في نفس المنطقة، كنت تحت الانطباع بأنهم مشغولون بمنطقة تقع على بعد «أميال» إلى الجنوب.

كنت وهيسلوب قد عقدنا اتفاقاً منذ زمن طويل بأنه إذا صدف أن وجد أحدهنا الطفرة أولاً، أو علم هويتها من مصدر آخر، فإننا لن نخبر أحدهنا الآخر عن هويتها بدون استئذان الآخر. لأنه لو كان المخبر عنها قد استخلصها بنفسه، فإن ذلك قد يشكك في مصداقية ما وجده بنفسه. ولكنني لم أكن أتخيل بأنه لو وجد أحدهنا الجينة فإنه سيخفيها بالكلية عن الآخر حتى وقت تقديم المقالة. كان من الممكن ذكر الفتح دون إعطاء معلومات عن هويتها.

مباشرة بعد المحادثة الأخيرة، اتصلت بهيسيلوب لتأكيد الخبر. لم يؤكّد ولم ينكر أنه حصل على الجينة، ولكنه امتنع عن بعض الإجابة بشكل كان مثل التأكيد.

كانت المحادثتان قد تمتا في مكتبي أنا وويلما، وبعد أن أغلقت السجاعة وقفت مختلط المشاعر. من ناحية، كنت مستاء جدأً، لأن الجينة فاتتنا بأضيق هامش. ومن ناحية أخرى، كان لدى شعور بالارتياح. انتهى أخيراً البحث الطويل؛ وضع قطعة هامة أخرى في مكانها ويمكنا أن نطرق شيئاً جديداً، شيئاً أقرب للصورة الكاملة لما يسبب ألزهaimer. وكما أخبرت أحد الصحفيين حديثاً عن السباق على الصبغى 14 بأنني «لم أعد أطيق انتظار نهايته، أريد أن أعود لاستمتع بالعلم».

مع الوقت اندمج السباق بشيء أكبر بكثير. لا يحصل الباحثون على السعادة التي يحس بها الطبيب بمساعدة الناس يومياً. إن ما نحصل عليه، على الأمد الطويل، هو سعادة معرفة أنه من خلال فتوحاتنا التي تحصل من آن لآخر، والأغلب من خلال عمل الحقل العلمي المتضاد، يمكننا أن نؤثر على البشرية بشكل إيجابي إلى الأبد، وتلك منحة إلهية كبيرة، بل كبيرة جداً. في حالة جينة الصبغى 14، والتي تعرف اليوم باسم البريسيلين 1، أظهر تقدم الحقل العلمي للأمام، كما سترى، جينة يسبب الكثير من طفراتها داء ألزهaimer الباكر في أكثر من ربع مليون شخص. مثل جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، قد توضح الجينة الجديدة الكثير عن آليات المرض الخفية في كل الأربعة عشر مليوناً من الأشخاص الذين يفقدونهم المرض حياتهم.

كان الوقت متاخراً بعد ظهر يوم الجمعة، وبينما ذهبت

إلى مكتب إدارة مختبرنا المجاور، كنت أستطيع أن أخمن من أصوات الكلام والضحك بأن الفنانين والباحثين قد اجتمعوا للابتهاج والتسلية كما كنا كثيراً نفعل في نهاية الأسبوع. كان علي إخبارهم وإخبار ويلما واسكو، ذراعي الأيمن، أن السباق قد انتهى. انزعجوا هم أيضاً في البداية - ثم ارتأحوا - ومع مرور الوقت، كانوا أكثر فأكثر فخراً بأن يكونوا جزءاً من الجهد المبذول.

محى أعراض فران الإنكار الذي كان يفصلها هي وأختها عن مرض أحدهم. فجعوا وكأن وفاة أخرى قد حصلت في العائلة.

بالنسبة للصغرى، كان وكأنهم يفقدون أمًا أخرى، حيث أن فران كانت قد تولت تربيتهم عندما كانت جولي مريضة جداً. بدأت لعبة انتظار ففطيعة مثبطة لهم. من بينهم سيكون عليه الدور المُقبل؟ كانوا يتذمرون عن الأشياء الصغيرة التي نسوها عندما يكون كل منهم لوحده؛ وكانوا يراقبون أحدهم الآخر عندما يكونون معاً، محاولين أن يزيلوا الشكوك التي يثيرها كل غرض لم يوجد في مكانه، وكل كلمة غير مفهومة، وكل نظرة شاردة. طلب بعضهم مساعدة استشارية ومساعدة المجموعات الداعمة المتوفرة. بدأوا بتناول الفيتامينات آ وب وسي وي، ومضادات الالتهاب والأعشاب الخضراء المزمرة والجنكغو وإكليل الجبل - كل شيء سمعوا أنه قد يوقف مسيرة المرض. بكى مالكوم كثيراً، وصلى كثيراً. «يارب، انظر لي برحمتك اليوم وغداً».

- 10 -

المنبه الثاني والأربعون

ماذا يرعب غير تصميم الظلام؟
إذا انحصر التصميم في أصغر المسام.

- روبرت فروست، «تصميم»

في صباح يوم من أيام حزيران/يونيو سنة 1995، بدأت ويلما واسكو، بعد أن شربت كوباً من قهوة وحدة الوراثيات العصبية السيئة جداً، تطبع الحروف التي تواافق تسلسل الـ 467 حمضياً أميناً للبروتين اللثيم الذي تصنعه الجينية التي التقاطها بيتر هيسلوب على الصبغي 14. كانت متلهفة الفضول. هل سيساعد أي من التسلسلات المشابهة في بنك الجينات بشرح عمل البروتين الطبيعي في البشر؟ أو كيف، إذا أصيب بشذوذ، يسبب داء ألزهايمر الباكير؟ حتى لو وجد بروتيناً مشابهاً في الخلد أو في الأميبيا فإن ذلك قد يكتب مجلدات عن البروتين البشري. وكان السؤال الملح جداً هو هل يمكن أن تلقي المماطلات في

بنك الجينات في النهاية الضوء على الكيفية التي تتفاعل فيها هذه الجينة المكتشفة حديثاً وبروتينها مع جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا لتشكل النشوانى - بيتا واللوبيات النشوانية؟

كنا قد سافرنا أنا وواسكو في الأسبوع السابق إلى جامعة تورonto لنتشاور مع هيسلوب حول موجوداته عن الجينة. كان يمكن أن تشعر بالتوتر المحموم في مركز الأبحاث في الأمراض العصبية التنكسيبة الذي كان يديره. كان الناس الذين يمشون حولنا مشغولين جداً، وكان يبدو وكأنهم تحت تأثير التنويم المغناطيسي. يذكر روبن شيرنفتون، عالم الوراثيات الجزيئية واليد اليمنى لبيتر هيسلوب في المشروع، والذي يعمل الآن في شركة أكسيز للدوائيات، بأن «الأمر تطلب حوالي ستة أشهر لإكمال العمل، من معرفة أننا قد حصلنا على الجينة حتى الحصول على شيء يمكن نشره. كان بيتر متفرغاً بالكلية، ومركزًا جداً. عمل لعدة أشهر سبعة أيام في الأسبوع. لم تكن تستطيع أن تراقه في رحلة الصيد. كان يريد أن يكون أول شخص يحصل على نسيلة الجينة أكثر مما كان يريد أي شخص آخر. كان ذلك ذروة سنين من البحث. كما هو الأمر بالنسبة لرودي».

حتى بعد أن اصطاد فريق تورonto الجينة المصابة بالطفرة - والتي شوهدت أول ما شوهدت في عائلة مشفى ماساتشوسيتس العام الكندية - بقى التخوف من أنها قد تظهر في الأشخاص الأصحاء، مما كان سيلغي جيتمهم المشبوهة. وصف هيسلوب

الحال لمجلة أخبار الولايات المتحدة وتقارير العالم «كنا في كل مرة نتوقع أن [الجيينة] ستذبل من طرفيها وتتلاشى، لكنها لم تفعل ذلك».

منذ لحظة الانطلاق أطلقتنا على الجينة الجديدة على الصبغي 14 اسم «بريسينيلين» بسبب ارتباطها بداء ألزهايمر بادئ البكر قبل الهرم، من الإنكليزية بريسينايل أي قبل الهرم. في البداية اكتشف هيسنر والعاملون معه خمس طفرات بريسينيلين في عائلات ألزهايمر الستة التي فحصوها. ظهر فيما بعد أن الجينة تتلاطمها شذوذات كثيرة تسبب الداء المبكر. حسب حسابات اليوم، حددت أكثر من ثمانين طفرة في أكثر من مئة عائلة ذات أصول عرقية مختلفة، كشف عن الكثير منها في مختبري. لم تفسر جينة البريسينيلين المعيبة المرض في عائلات مشفى ماساتشوسيتس العام الأربعية التي كنا نعمل عليها أنا وهيسنوب فحسب، بل ظهر أنها تسبب المشكلة أيضاً في عائلة كولومبية جمعها عبر السنين كينيث كوسيك، وهو عالم أحياء خلوية من كلية طب هارفارد يعمل في مشفى برغهام والنساء. تعد هذه العائلة تعيسة الحظ حتى اليوم أكبر عائلة مصابة بداء ألزهايمر باكرا البدء في السجلات، حيث يبلغ عدد أعضائها القدماء والمعاصرين، المصابين وغير المصابين ما يقارب 4000. يذكر كوسيك أنه عندما لاحق هؤلاء الأقرباء في البداية في القرى المنتشرة في أرجاء منطقة أنتيوكيا فقد «كانوا يدركون تماماً أن ما يعانون منه مرضًا وليس هرماً. كانوا يسمونه بوبو - الغبي

بالإسبانية. كان البعض منهم يؤمن كثيراً بالخرافات؛ كانوا يعتقدون بأنه من الممكن أنهم يصابون بالمرض عندما يلمسون أشجار معينة، ولكنهم لم يكونوا ليعلموا أية شجرة».

كان الأمر طوال الوقت يتعلق بشجرة - شجرة عائلتهم. كانت تشبه كثيراً العائلة الفنزويلية الكبيرة المصابة بداء هنتنغيتون، حيث أن فروعها كانت تنتشر بشكل مدهش بسبب ميل الكثير من عائلات أمريكا اللاتينية لإنجاب عدد كبير من الأولاد.

بسبب دورنا المتعاون وشمولنا ككتابين مشاركين في تقرير هيسلوب القادم، أعطانا هيسلوب أنا وواسكو تسلسل الجينات بحيث تقدم في فحصها، مع الاتفاق الواضح بأن نقيتها طي الكتمان إلى أن تظهر المقالة عن الجين الجديدة بعد عدة أسابيع في مجلة الطبيعة. كما أخبرنا هيسلوب وكما سيظهر في مقالته، فإن مجموعة شاهدت بالفعل بروتيناً يشبه بروتين البروبيتيلين في بنك الجينات. كانت تنتمي إلى الدودة المجهرية كينورهابديتس إلليغانز، وهي دودة أقدار صغيرة، وكانت تلعب دوراً في نقل البروتينات الأخرى الضرورية لتشكيل، من بين جميع الأشياء، نطف الدودة. وكما قال دينيس سيلكوي للصحافة، «يجب أن يعترف المرء بأننا لم نكن نتوقع ذلك» - بروتين دودة يتعلق ببنطها والذي يشبه بنيوينا بروتيناً بشرياً، عندما يصاب بطفرة، يسبب مرضاً في الدماغ!

قررت واسكو أن تستعمل الجين الجديدة لتقوم ببحثها

الخاص في بنك الجينات عسى أن تكون جينة أخرى تشبه البريسينيليين أو بروتينها قد مرت دون اكتشاف. تذكر واسكو «بأنني كنت أدمدم، عندما تنسخ سلسلة طويلة، فمن السهل أن تفقد موقعك، ولتوفير الوقت، أردت من روادي أن يقرأ الحروف بصوت عال بينما كنت أطبعها». ولكن لأنني انشغلت بالمكالمات الهاتفية لم أستطع أن أساعدها. حالما سمع الزملاء بإشاعات انقلاب هيسلوب لم يكدر يكف الهاتف عن الرنين. كيف أخفق مختبرنا في اكتشاف طفرة الصبغي 14 عندما كنا نجلس عملياً فوقها؟ لم يكن لدى أي عذر، لكتي لن أضع أبداً بعد اليوم كل بيض المختبر في سلة واحدة. لو أنها لم ننخدع بمرشحنا من البروتياز، فلربما نظرنا بشكل أدق للجينات المجاورة والنتقطنا المجرم الحقيقي. كان المتصلون شغوفين خاصة بمعرفة ما إذا كان لدى أي معلومات عن جينة هيسلوب. نظراً لالتزامي بالمواثيق، لم أستطع أن أساعدهم.

لذلك مضت واسكو على انفراد، ليس لها صاحب سوى فنجان القهوة السيئة التي تشربها. (كان جيم غوسيلا قد قرأ في مكان ما أن المواد الكيميائية الطبيعية في القهوة توجد أيضاً في بخاخ الظربان كريه الرائحة. كانت قهوة الوحيدة في ذلك اليوم مذكراً قاسياً بذلك). في منتصف النهار، بعدما أنهت مهمتها أخيراً، أدخلت تسلسل الحمض الأميني لبروتين البريسينيليين في بنك الجينات وسرعان ما ظهر على شاشة الكمبيوتر ليس فقط مماثله في الديدان، بل قطعة من بروتين بشري غير محدد

أيضاً. كانت تحمل تشابهاً بثمانين في المئة مع بروتين ألزهaimer الجديد المكتشف، لذلك لا ينكر أنها كانت مثيرة للاهتمام. لم يذكر لي هيسلوب هذا التسلسل، مما بدا غريباً بعض الشيء. الأغرب من ذلك أنه لن يظهر في مقالته المقلبة في مجلة الطبيعة.

كان قد صدف أن وجد جيمس سيكيلا من مركز العلوم الصحية في جامعة كولورادو هذه القطعة البروتينية سنة 1993. لم يكن يعرف مكانها في الجين. تعرف هذه القطع اليتيمة غير المحددة من الجينات بمزقات التسلسل المعبرة. كان سيكيلا وكذلك كريغ فينتر من المؤسسة القومية للهرم أول من قدمها لبنك الجينات، والذي هو مليء بأمثالها اليوم.

تقول واسكو بأنه «في اللحظة التي رأيته فيها علمت أنه بروتين ينتمي إلى جين شقيقة للبريسينيلين» ومن المحتمل جداً أنه بروتين يتراافق مع جينة ألزهaimer أخرى! «في نفس اللحظة خطر شيء خاطف في ذهني - لربما كانت جينة فولغا الألمانية».

كان العيب الجيني المسؤول عن ألزهaimer باكر البدء في عدد صغير من عائلات فولغا الألمانية يمتنع على جيري شيلينبيرغ وأعضاء فريقه في جامعة واشنطن لحوالي عقد من الزمن. سميت تلك المجموعة السكانية بذلك لأنها رغم أنها كانت في الأصل من ألمانيا، فإنها تلقت دعوة كريمة من

إمبراطورة روسيا، كاثرين العظيمة المولودة في ألمانيا، التي دعتهم للاستقرار في تلك السهول الخصبة التي تحيط بنهر الفولغا في روسيا. مع مرور الوقت، هاجر الكثير منهم إلى الولايات المتحدة. كان توم بيرد المتعاون مع شيلينبيرغ قد جمع تسعًا من هذه العائلات، والتي كل منها معرض بشكل واضح لألزهايمير كما يرى من شجرة النسب، لكن هوية جينتهم المصابة بالطفرة أصبحت محيرة أكثر فأكثر. كانت جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا لديهم نظيفة. لا توجد أي طفرات لألزهايمير هناك. وحتى قبل أن تعزل جينة الصبغي 14، كانت جيناته قد استبعدت بسبب غياب أي ارتباط بالصبغي 14.

أرتني واسكو مزقة التسلسل المعبرة من بنك الجينات، وقفز دماغي بشكل مماثل لألمان الفولغا. كان أولئك هم الأقارب الوحيدون بالعدد الكبير المصابون بألزهايمير والذين لم توجد لديهم طفرة. كان شيلينبيرغ قد أفضى لي بأن مجموعته في سياتل لاحقت أخيراً عيب ألمان الفولغا إلى صبغي: الصبغي 1. حتى أنه قدم تقرير الارتباط الذي وجده مجموعته إلى مجلة العلوم. مع ذلك، فإن الصبغي 1 من حيث أنه أطول صبغي بشرى، فإن الأمر قد يستغرقأشهراً، أو حتى سنوات، قبل أن يستطيع مختبره أن يعرف أيّاً من الآلاف من جيناتها هو المشوه. وها هنا، على شاشة الكمبيوتر، قد تكون الجينة ذاتها بارزة أمام أعيننا.

كان عندنا في مشفى ماساتشوستس العام دماغاً من ألمان

الفولغا في المثلجة أرسله لنا بيرد منذ زمن طويل. باستعمال ذلك النسيج، كان بإمكاننا أن ننطلق لوحدهنا لعزل كامل الجينة المشابهة للبريسينيلين التي وجدتها واسكو وبالتالي أن نكتشف ما إذا كانت الجواب لألمان الفولغا. لكنني لم أشاً أن أحفر تحت زميل لي يلاحق عيب د.ن. أ. ألمان الفولغا لفترة طويلة. إذا كان شيلينبيرغ قد حدد الصبغى الصحيح، وأمسكنا نحن فعلاً بالجينة الصحيحة، فإن التشارك كان أفضل طريقة ملائمة ومهنية لجمع واحد مع واحد ليساوي إثنين.

اتصلت بشيلينبيرغ، وبشرته بالأخبار: لدينا مرشح رائع لعائلاته، ويجب على مختبرينا أن يبحثا في موضوع التعاون الرسمي. لكنني لم أستطع أن أفصّي سر هوية جينة بنك الجينات؛ كان من الواضح جداً كم تشابه جينة هيسلوب المعزولة البريسينيلين، والتي كان يجب أن أبقى صامتاً بشأنها إلى أن تنشر مقالة هيسلوب. كان يمكن لمخبرنا في الوقت الحالي أن يصطاد الجينة من بنك الجينات، وبمقارنتها مع النمط الطبيعي لعينة ألمان الفولغا في مجدمتنا، يمكننا أن نبدأ بالبحث عن الطفرة. ويمكننا على الأقل أن نرسل لشيلينبيرغ فتيلات من د.ن. أ. الجينة الغريبة (دون أن نعطي معلومات تسلسل أنسسها) بحيث يستطيع أن يبحث ليرى ما إذا كانت الجينة تقع بالفعل على الصبغى 1. وافق شيلينبيرغ على المشاركة، ولكنه بدا حذراً بعض الشيء. كان متعرضاً بدرجة تكفي لأن لا يتوجه فوراً قبل أن يحصل على الدليل بين يديه. يذكر شيلينبيرغ بأنه

«كان يحس بأن الفرص ضئيلة ولكنها تستحق المتابعة».

خلال الأيام القليلة التالية صممت دونا رومانو زوجاً من الفتيلات يتوافق مع قطعة مزقة التسلسل المعبرة من بنك الجينات وعزلت جيتنها، وباستعمال نفس الزوج من الفتيلات، قام وارين بيتنغيل، وهو فني رفيع آخر في مختبرى، بالبحث عن الطفرات فقط في قطعة مزقة التسلسل المعبرة من الجينة. كان الغالب أننا سنحتاج إلى مجموعات من الفتيلات تمتد على طول الجينة قبل أن نحصل على الطفرة. تكلم معى شيلينبيرغ مرة أخرى. استبدل الحذر بتعجل دافئ في صوته. كانت المسابير التي أرسلت له تؤكد أن مرشح ألزهایمر الجديد لا يقع على الصبغي 1 فحسب، بل إنه يقع تماماً ضمن المنطقة التي كان فريقه قد ضيق النطاق عليها.

في 29 حزيران/يونيو سنة 1995، ظهر اكتشاف بيتر هيسلوب لجينة الصبغي 14 في مجلة الطبيعة محاطاً بالجعجة والتبويق. ذكرت مجلة أخبار الولايات المتحدة وتقارير العالم أن «مقالة الطبيعة أنهت أحد أقسى منافسات العقد في العلوم الطبية الحيوية» وذلك في مقالة مطولة عن سباق الصبغي 14 تصف وراثيات ألزهایمر على أنها «أحد أكثر مجالات البحث وحشية». كان تعليقهم صحيح تماماً. ما بال حقلنا؟ هل كانت الأنما فينا كبيرة جداً بسبب المرض المريع الكبير الذي كنا نواجهه؟ هل كان الأمر يتعلق بالمزايا المهنية والمالية التي تتحقق باختراق أسوار ألزهایمر؟ ربما الأمران معاً، أو حتى أكثر من ذلك. ذلك أن

القدر قد جمع أكثر من شخصية معينة ذات طابع متواتر.

وكما قيل لي جون هاردي الحفل مرة من المرات في إحدى رسائله الإلكترونية «فإنه مزيج من المثالية والأناية، والسخاء والطمع، واللهو والغضب، والجنس والمخدرات وموسيقى الروك والرول». إن الطريقة الأقل حدة في النظر إلى الحفل هي أن شرر الصراع الحار، وهو يصفع ظهورنا، يجعلنا ننطلق للأمام بأسرع ما يمكن أن ننطلق.

كان الفتح الجيني على الصبغي 14 ضخماً إلى حد أن جريدة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم، على نسق التغطية الإخبارية الأضيق لهيئة الإذاعة الأمريكية، أعلنت القصة قبل نشر المقالة الرسمي في مجلة الطبيعة يوم كامل، متخطية بذلك فترة الحصار التي تطلبها بعض المجلات العلمية من الصحفيين بحيث تصل محتويات المجلة إلى المشتركين قبل أن تذيع وسائل الإعلان الأخبار الأساسية إلى بقية العالم. لم يرق ذلك لمجلة الطبيعة. وأعلنت بعد أسبوع أنها ستحذف جريدة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم من قائمة صحفها.

شاهدت مقالة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم بينما كنت أجلس في غرفة الانتظار في المنتجع المائي في كاليفورنيا. حيث كنت قد تلقيت جائزة بيوجو الأكاديمية، ووصلت إلى كاليفورنيا لحضور اجتماع بيوجو التنظيمي، وحيث كنت لا أزال مضطرباً لأنني خسرت سباق الصبغي 14 بمثل ذلك

الهامش الضيق، فقد أخذت يوماً إضافياً لأنجوول في مصانع شراب وادي نابا ولاخضع لمعالجة شاملة - البخار، حمام الطين، الجاكوزي، المساج السويدي، الأمر كله - آملاً أن يعيد ذلك لي روحي. إن زيارة المنتجع المائي تصنع المعجزات، ولكن في اليوم التالي أصبت رباطة جأشني من جديد، تقريباً بالمعنى الحرفي للكلمة. خرجت من مطعم في الحي الصيني في سان فرانسيسكو، وكانت الفرقة النارية تنفجر من حولي بسلسلة طلقات قصيرة. عندما سقط أحد المشاة على بعد أقدام قليلة مني، وقد تلون أسفل قميصه القطني بالدماء، حاولت أن أساعده، بينما كنت أرى الكثير من المشاة الآخرين وقد ابطحروا ليحمو أنفسهم قد أصيّبوا بالرصاصات المرتدة عن الرصيف. أصابت الطلقات الطائشة التي كانت تتبادلها عصابات من عصابات الشوارع سبعة مارين بجروح خطيرة. لم أنج إلا ببطف القدر. استدعيت بعد سنتين كشاهد عيان في القضية. إن ما توصلت إليه هو أن حياتي قد نسجت بالتأكيد على ذلك المنوال. يبدو وكأن عندي حاسة سادسة تدخلني في المشاكل ومن ثم أجده نفسي باستمرار أتحسن طريقي في حقل ألغام.

حالما ظهر تسلسل جينة البريسينيلين في الطباعة، استخدمه شيلينبيرغ والعاملون معه للحصول على مماثلاته من مزقات التسلسل المعبرة من بنك الجينات، مثلما فعل فريقنا في بوسطن. كانت بدأت شركة داروين للجزيئات المتعاونة معهم عندئذ بتحديد تسلسل كامل جينة مزقة التسلسل المعبرة. كانت داروين -

وهي شركة تكنولوجيات حيوية في شمال سياتل وقعت وثيقة برنامج اكتشاف جينات مع مختبرات شيلينبيرغ - قد تأسست حديثاً بدعم من صاحبي مايكروسوفت بيل غيت وبول ألين. من المؤكد أن تفسير العلم للد.ن.أ لم يكن ليحصل بتلك السرعة لو لاحقيقة أن الرمز الرقمي الثنائي، وقدرته على معالجة وتخزن الكم الهائل من المعطيات كانت تساعد على فهم رمز الد.ن.أ. الرباعي للأسس - الأدينين، التيمين، السيتوزين، الغوانين.

عندما تحدثنا أنا وشيلينبيرغ مرة أخرى في الرابع من تموز/يوليو، وكان يوم الاثنين ويوم عطلة، كان شيلينبيرغ يبدو مستعجلًا جداً وحزيراً جداً. كان هناك شيء ما يحصل بالتأكيد. سألت ما إذا كانت شركة داروين قد أنهت تحديد أسس الجينة المشبوهة بأنها جين عائلات الفولغا الألمانية. أجاب بالإيجاب. وسألني: ماذا عنكم؟ أجبته بأننا لا نزال في العملية، لكن يتغير قد حدد تسلسل قطعة مزقة التسلسل المعايرة الصغيرة في عينتنا من عائلة الفولغا الألمانية. الأكثر من ذلك أن يتغير قد لاحظ شيئاً ما، ولكن بسبب أنني كنت مسافراً في كاليفورنيا فإنه لم تسنح لي الفرصة بأن أنظر في نتائج الصور الشعاعية الذاتية أو دفتر الملاحظات. كان الاثنان في زاوية مكتبي، وبدأت أنظر إليهما، بينما كنت أقول لشيلينبيرغ ببعض الجمود: إذا، هل وجدوا شيئاً؟ أحب شيلينبيرغ: ربما. سأله: طفرة؟ أجاب: أظن ذلك.

هنا وصلنا إلى منعطف زلق. إذا أخبرني ما هي الطفرة،

ونظرت في الصور الشعاعية الذاتية وأخبرته بأنه يتغير قد وجد نفس الخلل، فإنه سيظن بأنني أعيده عليه معلوماته. في خط عملنا، حتى بين الأصحاب الحميمين، يمكن لأي مقدار من الشك أن يتضخم، وهكذا يمكن للصداقات أن تذوي وتموت. أخبرته بأنه لو أطلاعني على موجوداته، وكان يتغير قد وجد الشيء نفسه، فلكي أؤكد أن مختبري قد وجدها بنفسه، فإنه سأرسل له بالبريد السريع نسخة عن معطياتنا الفجة في نفس اليوم. أخبرني شيلينبيرغ بالطفرة على الجينة الجديدة. كانت تبدلاً من أدنين إلى تيامين، وظهرت في سبعة من عائلات ألمان الفولغا التسعة عنده. أفسدت الطفرة البروتين بادخال إيزوليوسين مكان الأسباراجين. أظهرت معطيات يتغير نفس التبدل في عيتنا الدماغية، وأخبرت شيلينبيرغ بذلك.

في وقت متاخر من ذلك اليوم، بعد عدة مكالمات هاتفية، عثروا أنا وويلما على مكتب البريد السريع الوحيد الذي يعمل في عطلة الأسبوع وأرسلنا لشيلينبيرغ نسخة من أفلام أدلتنا، بعد ذلك احتفلنا بتقدمنا الأخير بذهابنا إلى حانة الكوكب الصغير في ساحة كوبلي واحتسبنا بعض الشراب. لم يكن قد مضى أسبوع على نشر مقالة الصبيغي 14،وها قد اعتقلت رابع جينة لألزهايمر. من النادر جداً أن يحصل التقدم العلمي بتلك السرعة.

سميت جينة المرض الباكر البدء الأخيرة هذه باسم بريسينيلين 2. وبأقصى سرعة بدأت وشيلينبيرغ نكتب تقريرنا الرسمي، ولم نعلن عن موجوداتنا إلى أن وصلت إلى النشر.

حيث أن تسلسل البريسينيلين 1 صار معلومات عامة، فإن المجموعات الأخرى تستطيع أن تدخل بنك الجينات، مثلما فعلنا، وتكتشف بسرعة الجينة الشقيقة. كما علمت لاحقاً، فإن الكثير من الفرق الأخرى كانت تقوم بذلك فعلاً. وفي الواقع، اتصل جون هاردي بشيلينبيرغ واقتراح عليه تعاوناً في الجهود على الصبغي 1. وحيث أن تقريري أنا وشيلينبيرغ كان في الفرن - لم ينته بعد أو ينشر - وكان الوقت باكرأ جداً لشيلينبيرغ لكي يشارك بموجوداته، غير الموضوع فوراً لأول شيء خطر على باله، مما صدف أن كان سلحفاته في المتزل.

في نفس الوقت اتصلت بيتر هيسلوب في تورنتو لأخبره ما نتج عن بحثنا في بنك الجينات - جينة ألمان الفولغا التي بحث عنها منذ زمن طويل. سأله لماذا لم يفضي في مقالته في الطبيعة سر المماثل البشري في بنك الجينات، والذي كان من المفترض أنه رأه بينما كان يحضر مقالته عن البريسينيلين. سرعان ما اتضحت: على الرغم من أن هيسلوب لم يذكر المماثل البشري في مقالته، فإن فريقه كان قد لاحقها، وعزلها، وكان يحضر التقرير حولها.

في الثاني عشر من شهر تموز/يوليو سنة 1995 توفي جورج غلينز، وهو يعلم على الأقل بأن جينة أخرى من جينات ألزهايمر - البريسينيلين 1 - قد وجدت؛ دليل آخر ذو قيمة ليساعد على فهم «قصة الشوانى».

كان قلب غلينر الذي سطمه النشواني قد جعله طريح الفراش في الأشهر الستة الأخيرة، ولكنه لم يقلل من اهتمامه بتقدم الأمور في الحقل، أو بسيرها في مراكز غلينر للعناية اليومية، أو بما يجري في مختبره، حيث كان يعود إليه على كرسيه المتحرك كلما وجد القوة على ذلك. كما أن المرض لم يطفئ مرحه. في يوم من أيام السبت في أواخر حياة غلينر، سأله طبيبه الذي لم يكن متاكداً من مدى إدراك غلينر : «هل تعلم أين أنت؟» أجاب غلينر وعيناه مغلقتان ورأسه يغوص في الوسادة «متاجر نوردستورم». لا تستطيع جوي غلينر أن تكتم صاحتها وهي تذكر المشهد. «ظن الدكتور بلانشارد أن غلينر قد فقد إدراكه تماماً، لكنه لم يفقده البتة. كنا معاً قد أمضينا الكثير والكثير من أيام السبت في نوردستورم، كان فقط يمزح حول ذلك».

مات غلينر وهو يؤمن بأنه قد وجد المفرزة بيته، وهو واحد من أعزيمين مسؤولين عن قص بيته النشواني - بيته حراً من بروتينه الأكبر وبالتالي فهو شريك في جريمة تراكم النشواني. بقي منذ سنة 1992 يعمل لكي يصفها ويوثقها أكثر. قال تلك السنة لصحفي من صحيفة منبر اتحاد سان دييغو وهو يعرض عليه إشارة خفيفة على الهلام وهو سعيد بأن يشارك بمعلومات عن جزيء يحس أن معرفة هويته يمكن أن تؤدي إلى دواء لألزهايمر يثبت تشكل النشواني : «ها هي ، إذا استطعت أن

تمنع قص النشواني - بيتا، يمكنك نظرياً أن تمنع تشكيل ليف النشواني». بعد موت غلينر، تابع العاملون في مختبره في محاولة إثبات أن هذا الأنزيم كان الفاعل الحقيقي.

على كل، لقد ترك غلينر وراءه واقعاً ملماوساً - ببتيده النشواني - بيتا. كان ما حققه يدفع عدداً كبيراً من العلماء للأمام، حتى أنه سمي بعد وفاته بالزماري متعدد الألحان. وكما قال روبرت كاتزمان، الذي ارتقى فوق علاقتها المتواترة، لصحفي في أواخر سنة 1995، «أشعل غلينر ناراً مضمرة ووضع أساس ثمانين في المئة من أبحاث ألزهايمر الحالية». إضافة إلى عمل غلينر الفذ على المستوى الجزيئي، فقد افتتح غلينر وزوجه سنة 1994 مركزاً ثالثاً للعناية اليومية في منطقة سان دييغو، حيث كان أعيد تسمية مؤساتهما بمراكيز جورج ج. غلينر العائلية لألزهايمر. كما أنهما أسساً مدرسة غلينر للعناية بالحرف، وهي مدرسة مهنية مسجلة ذات برنامج تدريبي لمساعدة الممرضات المتخصصات بالحرف في تعلم العمل على رفاهية المرضى.

لا يوجد حتى اليوم تفسير للكيفية التي أصيب بها غلينر بالداء النشواني. لا يعرف أن أيّاً من الأمراض في هذا التصنيف معد، ما عدا أمراض البريون. يلاحظ روبرت تيري من جامعة كاليفورنيا في سان دييغو بأنه منذ وفاة غلينر فإنه قد سمع عن باحثين آخرين في النشواني قد توفوا بسبب اعتلال القلب النشواني. هل يمكن لوم عملهم الوثيق مع النشواني؟ يقول

تيري بأن «ليس لدى أية فكرة، ولكن الأمر يستحق البحث فعلاً».

ربما كان غلينر سيدهش، كما دهشنا جميعاً، بأنه مباشرة على أعقاب جينة داء ألزهايمر الباكر البدء الثانية، ظهرت للعيان جينة شقيقة - البريسينيلين . 2 حمل عدد 18 آب/أغسطس سنة 1995 من مجلة العلوم كلاً من مقالة جيري شيلينبيرغ عن الارتباط المبدئي بالصبغي 1 إضافة لمقالة المشتركة مع مختبرى حول جينة الصبغي المعوية. كانت المقالة الأخيرة قد قدمت قبل شهر واحد من النشر، ومضت بأسرع ما يمكن أن تمر به مقالة من التقديم إلى النشر. وكما لاحظت ويلما واسكو فإن «الناشرين يريدون أيضاً أن يربحوا». خاصة عندما يتعلق الأمر بوضع جينة مرض مكتشفة في الطباعة.

كان اهتمام العلماء وال العامة بجينات المرض، وقد تعزز بالاكتشافات المتتسارعة، في ذروته. ربما كانت عوائق كسر العظام قد أدركت إلى حد ما منذ اليوم الذي تأرجح فيه أسلافنا على الشجر (ولم ينجحوا في التمسك بغضن). ولكن وها نحن في نهاية القرن العشرين فقد أصبح واضحاً الآن فقط بشكل كامل - أكثر بكثير وكثير مما توضح لجيل آبائنا - مدى مساهمة تغير جيناتنا في أعماق نوى الخلايا في الآلاف من الأمراض. ليس فقط بأمراض القلب وطيف من السرطانات، ولكن أيضاً في حالات لم يكن يخمن سوى القليل من الناس بأن لها مظهراً

وراثياً. الفصام والاضطرابات النفسية الأخرى، الانطواء الذاتي، أشكال الصرع والصمم، وال الساد، والربو، وعيوب النطف والبيوض، واضطرابات القراءة، وارتفاع الضغط الدموي، وغيرها. كما ظهر، فإن الفوارق في الجينات يمكن أن تساهم في القلق والحساسية للألم. كم هي واقعية هذه النظرة للآلية العاملة في داخل كل منا.

ركبت جينة البريسينيلين 2 لفترة آنية موجة الأخبار الجديدة. ظهر في مجلة أخبار العلوم «جينة ألزهايمر تقود إلى أخرى». وكتبت لوس أنجلوس تايمز «إيجاد جينة ثالثة لداء ألزهايمر الموروث». تبعت مقالة هيسلوب المستقلة عن البريسينيلين 2 بعد أسبوعين في مجلة الطبيعة. وظهرت مقالة ثالثة عن البريسينيلين 2 - قدمها مختبر هنتنگتون بوتر في كلية طب هارفارد - في مجلة محاضر الأكاديمية القومية للعلوم بعد بضعة أشهر. سابقًا في سنة 1988، عندما كان الحقل يبحث بشكل مسحور عن طفرة على جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، كنت قد حضرت اجتماعاً عالمياً في أوساكا حيث كان الكثير من فرسان الجينات البشرية مجتمعين وأمضيت حينئذ الكثير من الوقت أدافع عن فكرة أن بعض أشكال ألزهايمر على الأقل لها أساس وراثي. الآن وقد عزلت أربع جينات تسبب الخرف فيه - البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، والبريسينيلين 1، والبريسينيلين 2، والأبوليو بروتين ي - فإن تلك الأيام قد ولت بالفعل.

تأكد سريعاً بأن البريسينيلين 2 يفسر عدداً محدوداً جداً من حالات ألزهايمر الباكر. على العكس من ذلك، فإن البريسينيلين 1 كانت تسبب الكثير جداً بحيث أنه بعد أن انقض غبار الاكتشافات الحديثة، بدأ الحقل يدرك كم تقدم في تحديد بذرة المرض الجينية في الأشخاص تحت الستين من العمر. وكما هو الواقع اليوم، فإننا نعتقد أن الطفرات في ثلاثة الجينات - جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا، وجين البريسينيلين 1 وجين البريسينيلين 2 - تفسر حوالي أربعين في المائة من الحالات الباكرة، ولجين البريسينيلين منها نصيب الأسد. تسبب طفرة البريسينيلين 1 أيضاً أبكر وفيات المرض. في حالات المرض النادرة جداً والشديدة جداً، يمكن أن يكون الضحايا في العشرينات من عمرهم عندما يصبح الخرف ملحوظاً.

كانت تلك الجينات الثلاث مجرد ذروة الجبل الجليدي المغمور. كان الحقل يدرك ذلك بشكل جيد. تحدد أنها جميعاً تسبب أقل من 2 في المائة من كامل حالات ألزهايمر، في الشباب والكبار. ولكن الكثير منا كان يحمل فكرة أن الطفرات القاسية يمكن أن يكون لها أهمية لا تقدر بثمن في فهم ظهور المرض خطوة بخطوة في أي سن كان. إن أي شخص يولد بواحدة فقط من هذه الطفرات يصاب دائماً بالمرض، وكان هناك انتظام واضح في عدد الأبناء المصابين من جيل إلى جيل، وهاتان الحقائقان لا توجدان في الداء المتأخر البدء. كان يبدو

أن هذه الإمراضية الخبيثة يمكن أن تقدم بالتأكيد الأدلة حول الشكل المتأخر من المرض.

بالنسبة للنسوانين، كان هنالك ركوب كبير على البريسينيلينات المكتشفة. توقعنا أن نجد - تماشياً مع النظرية النسوانية وفكرة أن النسواني - بيتا كان هو شوكة المرض القاتلة - بأن بروتينات طفرة البريسينيلين تعمل بتعاون وثيق مع البروتين الطبيعي للنسواني بيتا، مما يؤثر في حصيلة البروتين الطبيعي للنسواني بيتا من النسواني - بيتا في الدماغ. إذا لم يوجد هذا التعاون، فإننا نحن النساء سنكون في النهاية المتعرض بدون مدافعين. قد تتحطم نظرتنا، ويجب أن نفك من جديد بطريقة مختلفة تماماً في تورط البريسينيلينات في المرض.

مع ذلك، حتى عندما كنا نبحث عن جينة البريسينيلين 1 على الصبغي 14، وقبل أن تحدد، كان هناك مؤشرات بأن هذه الجينة - وحالما شوهدت، أختها جينة البريسينيلين 2 - ستقع في أيدينا.

في وقت أبكر سنة 1995، كان ستيف يونكين في كيس ريسيرف الذي اتصل بي ويدينيس سيلكوي وبجييري شيلينبيرغ قد وضع نوعاً ما رهاناً يتعلق بالعائلات التي ربطناها بالصبغي 14. كان يونكين قد أظهر مسبقاً بأن الطفرات على جينة البروتين الطبيعي للنسواني بيتا أدت إلى زيادة مستويات النسواني

- بيتا 42، الشكل الأطول والأفطع تراكمًا من قطع النشواني - بيتا. كان مثل الكثير منا يفكر بأن طفرات ألزهايمير في الجينات التي لم يعثر عليها بعد تتفاعل بشكل ما مع جينية البروتين الطليعي للنشواني - بيتا لتزيد متماثلة النشواني - بيتا . 42 «إذا زودتني بخط صانعات الليف» - خلايا الجلد - «من هذه العائلات التي ربطت أفرادها المصابين بالصبغي 14، ولم تخبرني من في كل عائلة مصاب بالمرض أو غير مصاب، أظن أنني أستطيع أن أخبرك بالضبط من هو مصاب أو غير مصاب».

كان منطقه معصوماً. إذا كان النشواني - بيتا 42 مركزاً في إمراضية ألزهايمير، فإن خلايا المرضي المأخوذة من أي مكان في الجسم تقريباً، يجب أن تمضخ كمية أكبر من النشواني - بيتا 42 من الخلايا المأخوذة من أخوتهم الأصحاء. وهذا تماماً ما وجده يونكين في عائلاتنا المرتبطة بالصبغي 14: زيادة بمعدل الضعف تقريباً في نسبة النشواني - بيتا 42 إلى النشواني - بيتا 40 في المرضى مقابل الأصحاء. أعلن يونكين موجوداته المبدئية هذه في أواخر سنة 1995 ونشرت فيما بعد في مجلة طب البيئة .

كان الانطباع يتزايد بأن النشواني - بيتا 42 يمكن أن يكون حقاً بيتيناً مستنكراً. عندما يقص من البروتين الطليعي للنشواني بيتا بالمحرر المنهى، فإنه يتجمع بسرعة على نفسه، ويصبح مدمرةً جداً وغير قابل للانحلال، وبتزايده يفسد الأمور بأن يصبح

البذرة التي يرتكس عليها النشواني - بيتا 40 والبروتينات الأخرى، مشكلة لويحة متضخمة. كان بعض هذا الكلام افتراضي لكنه قابل للتصديق بشكل كبير. بالنسبة لي كان النشواني - بيتا 42 يمثل الشر بشكله المعقد. لقد كنت أجد نفسي دائمًا أجسم الجزيئات بشكل أشخاص، لأن ذلك يساعد على التعامل معها وفهم ما يمكن أن يتذوون فعله. إنك تأمل عندما تعتبر البيتيد أو الأنزيم على أنه شخص سيء لأن ذلك لن يمنعك من أن تكتشف يوماً ما، بأنه قد يكون في الحقيقة جيداً. كان علي أن أسأله في مخيلتي ما إذا كان النشواني - بيتا بشكل ما جيد وسيء في آن واحد. لا بد أن هناك سبب في أن تبصر الخلايا السليمة بشكل روتيني أشكالاً قابلة للانحلال من هذا البيتيد في كل أنحاء الجسم.

تركنا للآخرين مهمة تأكيد أن جينة البريسينيلين تزيد من مستويات النشواني - بيتا 42 في الدماغ، ومدى مختبرى بدل ذلك في اكتشاف الصفات الطبيعية اليومية لبروتين البريسينيلين. لا بد أنها في مكان ما من الخلية تتحدث للبروتين الطبيعي للنشواني بيتا، إذا كان شكلها الضال ينكس البروتين الطبيعي للنشواني بيتا ليتتبع كمية كبيرة من النشواني - بيتا. لتحديد ما إذا كان البروتينان يتفاعلان فعلاً، كانت تجب الإجابة على عدة أسئلة. أي خلية في الجسم تعالج البريسينيلين؟ أين موقعه في الخلية؟ أية مهام يقوم بها في الحالة الطبيعية؟ لم يكن مختبرنا

هو الوحيد المشغول بهذه الأسئلة. يصف تاي - وان كيم وهو عالم أحياء خلوي في مختبرى الحالة بأنه «عندما وجدت البريسينيلين لأول مرة، كان وكأنه قطعة من العلوي قد سقطت على الأرض وزحفت آلاف النملات مباشرة نحوها».

حصل زملائي في المختبر ويلما واسكو، ودورا كوفاكس، وكيم على معطيات هامة. اكتشفوا أن جينة البريسينيلين محفوظة جداً في جميع العضويات الأعلى من الخمائر والبكتيريا تقريباً، لم يصادرها التخلق، مما يدل على أهميتها في نجاة العضوية. تستخدم معظم الخلايا البشرية بروتينات جينة البريسينيلين، خاصة العصبونات. وما يدل على عملها أكثر هو أنها تتحرك داخلة وخارجية من اثنين من المكونات الدقيقة في الخلية، الشبكة البلاسمية الداخلية ومعقد غولجي. كان الحفل جائعاً لأي فتات يدل على المكان الذي قد يلاقى فيه البريسينيلين البروتين الطبيعي للنشوانى بينما في الخلية إلى الحد الذي جعل هذه المعلومات البصرية الهامة التي نشرتها كوفاكس مع واسكو في مجلة طب الطبيعة واحدة من أكثر المقالات استشهاداً بها.

حيث أني عهدت بالعمل الروتيني لحلقة من الموظفين الماهرین، فقد كنت على طاولة المختبر لوقت أقل، حيث كان وقتني يمضي بذلاً عن ذلك في إدارة المختبر. زادت تلك المسؤوليات سنة 1996 عندما تطور مختبرى إلى وحدة الوراثيات والهرم في مشفى ماساتشوستس العام. وحيث أني سلكت نفس

الطريق الذي سلكه جيم غوسيلا - عدم القيام بتمرين بعد الدكتوراه والاتجاه مباشرة من طالب تخرج إلى رئيس مختبر - فإنني كنت في ذلك الطريق أشعر بالمزيد من الاحترام للطريقة التي استطاع فيها غوسيلا أن يؤسس مختبراً ثم وحده. كثيراً ما كنت أمشي عبر الرواق لأحصل على نصيحة أخوية في مشكلة عویصة أو أخرى. صرت أنظر إليه بذلك المنظار - أخ كبير لديه دائماً الجواب. كنا أنا والعاملان المتقدمان في المختبر - ويلما واسكو وأشلي بوش - نحاول أن نصنع مكان عمل يمكنه أن يقوم بالقليل من كل شيء - القليل من الوراثيات الجزيئية، القليل من علم الأحياء الخلوي، والقليل من كيمياء البروتينات. أعطانا ذلك فسحة جانبية. كانت المؤسسات التجارية والأكاديمية حولنا تحشو نفسها بالآلات تحديد تسلسل الأسس التي يقودها الكمبيوتر والأدوات الآلية الأخرى، وكل آلة منها تكلف سعر سيارة لمبرغيني. لم نكن نستطيع أن تكون ذلك النوع من المختبرات؛ كانت الغرف المزدحمة بالآلات سريعة مخرحة خارج منال المختبر الاعتيادي الذي تحافظ على وجوده أموال المنح. لكننا كنا نستطيع أن نعطي مهمة تحديد التسلسل والمهام اللاذعة الأخرى لشركة مأجورة بينما نركز على العمل الأرقى والأعمق في إظهار وتحديد صفات الجينات المرشحة.

في وسط تدبير المنح، أو مراجعة تقارير الزملاء أو منحهم الوشيكة، أو إيجاد أفضل صفقة لشراء معدات المختبر، أو

إخماد الحرائق - علمية كانت أو شخصية - كنت منغمساً مثل أي وقت مضى في اكتشاف أسرار ألزهايمر وأمضيت أقصى ما يمكنني من الوقت في حل القضايا مع أعضاء فريقي. كانت الأدلة التي تنسكب من مئات من المختبرات، وبعدها يوافق بعضه البعض، يجعل كامل الأحجية تبدو ممكناً الحل، حتى مع كونها صارت معقدة جداً.

كانت مداخلتي على العلم - في ذلك الوقت والآن - هي أن أوازن بين الحدس وبين الفحص الدقيق للمعطيات المنشورة. كان ذلك يتواافق مع ما التقطته من الطاوية وطريقتها المنظمة في الأشياء ومع نمط كيثر جاري المرتجل في عزف البيانو الذي كنت أعمل به عندما يسعن لي الوقت. منذ سني الثانوية انغمست في دراسة عدة أديان خاصة لفهم تفسيرها للعالم الغيبي، الأشياء التي لا يمكننا رؤيتها، وكيف خلقت الأشياء. حسب فهمي، فإن طريقة الطاوية في عدم التدخل في سير حوادث الطبيعة بهدف الوصول إلى الحصيلة الندية هي طريقة للوصول إلى سر الحياة. حاولت تطبيق هذه الاستجابة التحررية على البيانو، محرراً دماغي بحيث تجد أصابعه تتبعاً في العلامات والأنغام الموسيقية خلية عن التفكير. اعتبرت الأمر وكان الموسيقي تعبر في كياني.

يمكن توسيع هذه المداخلة لتشمل العلم كذلك. عند تقرير مسار العمل، بعد دراسة أكبر عدد ممكن من التقارير،

حاولت أن أتفق بأن بالحقيقة اللاواعية في داخلي سوف تظهر وتقود العلم في الطريق الصحيح. أقول اليوم لمن معندي في المختبر «حاولوا ألا تتدخلوا بما تفعلونه». قد يبدو ذلك متناقضاً مع ما يعنيه العلم بالأساس - محاولة التدخل المبنية على الفكر. لكن اعتقادي لا يزال هو أنك يجب أن تكون مجرد فناة للحقيقة، وألا تتدخل في مسارها.

منذ وقت ليس ببعيد، سألتنا رينيه روسو أنا و جيري شيلينبيرغ عن إيماننا بالحظ. كنا أنا وإياد في حفلة مسائية في سانتا مونيكا بدعوة من مؤسسة شفاء الانطواء على الذات الآن، والتي كانت روسو تحضرها أيضاً، وصدق أن جلسنا نحن الثلاثة إلى نفس طاولة العشاء. ظهرت علي جميع ملامح الدهشة، أما شيلينبيرغ - الذي هو في الواقع كوالد لا تتعدى اختياراته السينمائية أفلام ديزني - فلم يعلم من هي رينيه روسو أساساً. «هل تعتمدان على الحظ للنجاح العملي في تجاريكم؟» كانت تسأل بجدية وأجاب شيلينبيرغ بأنه «إذا كان كذلك، فهل يعني هذا أنه يجب علي أن أشركه ككاتب مشارك؟ لأنه إن كان يجب علي ذلك، فلا بد أن أفكر في الأمر». ضحكت وقالت إنها ستنتظر بعين الاعتبار في جوابه.

ظهر أن فاعلية البريسينيلين خفية جداً. حتى اليوم، لا يزال الكثير من المختبرات مستمراً في الفحص الدقيق عن

المكان الذي يتلاقى فيه هو والبروتين الطبيعي للنشواني بيتا في الخلية، وكيف يمكن لهذا اللقاء أن يؤدي بالبروتين الطبيعي للنشواني بيتا إلى تحرير كمية أكبر من النشواني - بيتا 42. سأريحكم من عناء اللف والدوران العلمي وأقفز مباشرة إلى النظرية الحالية التي تحظى بالشعبية. قد يكون أن البريسينيلين يقود البروتينات الأخرى في أرجاء الخلية، وبذلك فإنه يرافق البروتين الطبيعي للنشواني بيتا إما إلى مكان عمله في جدار الخلية الخارجي أو إلى الوحدة الخلوية التي تحطم البروتينات. خلال هذا اللقاء القصير، فإن البريسينيلين قد يضع البروتين الطبيعي للنشواني بيتا في موقف يسمح للمفرزة غاما - وهي بروتياز - أن تقضي البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، محررة النشواني بيتا ومولدة للبروتين النشواني. إذا كانت جينة البريسينيلين مصابة بطفرة، فقد ينتج تحرر كمية أكبر من النشواني - بيتا 42 ونشأ الداء النشواني. (يعتقد أن المفرزة بيتا تقضي البروتين الطبيعي للنشواني بيتا أولاً، ويتبع ذلك قص المفرزة غاما، مما يحرر النشواني بيتا تماماً من البروتين الطبيعي للنشواني بيتا).

أكد الكثير من الباحثين نظرية ستيف يونكين بأن جينة البريسينيلين المعيبة توافق مع كمية زائدة من النشواني - بيتا 42 تأكيداً وثيقاً. جاء أقوى توثيق من الفتران المنقول الجينات. منذ ظهورها المخيب في أوائل التسعينيات، حدث تقدم في تحضير

هذه الفتران التي يمكن أن تكون نظيرًا لإمراضية ألزهايمر. في سنة 1995، قدمت دورا غيمس، وهي عالمة أدوية في مركز أثينا للعلوم العصبية فأرًا «هز العالم فعلاً» كما يعلق جون تروجانوفסקי من جامعة بين، محية بذلك تفاؤل الحقل بأن الفتران يمكن أن تكون مطية مهمة في التجارب الدوائية. «سبب إدخال جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا المعيبة للفأر تجمع اللويحات النشوانية في دماغه. كان ذلك اكتشافاً رائعاً». أخيراً وبعد جهد طويل صار لدينا دليل حي على أن طفرة جين البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا تؤدي مباشرة إلى زيادة إنتاج النشوانى - بيتا وترامك البروتين النشوانى. كلما تقدم الفأر في السن، كلما ازدادت اللويحات في دماغه.

كان فأر أثينا قد صمم بالأصل من قبل العلماء في شركة ت. س. أي. وعلى ما يبدو فإن شركة ت. س. أي لم تدرك المدى الذي يرجف فيه فأرها الأرض، حتى أن شركة إكسيمبلار، وهي فرع من ت. س. أي عرضت النموذج للبيع. بعد أن فحص مركز أثينا للعلوم العصبية الفأر بدقة، ووجد أنه ينتج كميات ضخمة من النشوانى بيتا ويحصل لديه في الوقت ذاته إمراضية تشبه ألزهايمر، اشتري إكسيمبلار فوراً.

لكن بدأت التذمرات بالتصاعد. لم تكن أثينا، وهي شركة خاصة، تعطي مجموعات البحث الأخرى سوى الضئيل من فترانها الثمينة. بدعم من شركة الأدوية العملاقة إيلي ليلي، كان

يبدو أن فأر أثينا/غيمس ضروري جداً لبرنامج الشركة في اختبار الأدوية وأثمن من أن يقدم مجاناً للمنافسين. حيث كنا نعمل بدعم من المنع العامة، فإننا نحن العاملين في العلم الأكاديمي كنا سلام كثيراً لو أننا لم نعطي الآخرين جميراً مثل هذا الفأر القيم. في صيف سنة 1996، صار هذا النموذج، الذي يعمل أكثر من خمسين باحث على جعله مثالياً، موضع صدام عنيف بين التفكير التجاري والأكاديمي. يذكر أحد الباحثين بأنه «سمع الناس يهاجمون دوراً» لعدم المشاركة في النموذج، «كما لو كانت هي المسئولة عن ذلك». مع الوقت، صارت أثينا ترسل فأر للمختبرات الأخرى - ولكن فقط الفئران الذكور بدون خصيتيين، مما كان يضمن لا يحصل توالد لذلك الخط.

لم يقف العلماء في المؤسسات الأخرى مكتوفي الأيدي. سرعان ما صنمت بنجاح نماذج أخرى لفئران حاملة للويحات.

كان من بينها فأر معرض جداً للنشوانى صنعه فريق من جامعة مينيسوتا ترأسه كارين هسياو. كان الفأر يحتوى على جينة البروتين الظليعي للنشوانى بيتا مصابباً بالطفرة السويدية. قدمت هسياو فأرها للعلماء العاملين بدون أن يريحاوا، على شرط أنه إذا حققت مؤسساتهم أرباحاً من التجارب على فأرها، فإن عليهم أن يدفعوا قسطاً لعيادة مايو، التي أخذت ترخيص فأر من هسياو ومينيسوتا. الآن وقد قبض على جينات البريسينيلين، ضمت طفراتها على التعاقب وبسرعة في مجين

القوانين. صارت الفتران المنقوله الجينات التي صنعتها الكاريئنان - كارين هسياو وكارين دف، التي تعمل الآن في مؤسسة ناثان كلارين في نيويورك - النموذج المعياري في الصناعة. سماها البعض الـ « λ^2 ». بمحضala سلالات فتران جينة البروتين الطبيعي للنشوانى بينما مع سلالات البريسينيلين، أظهرت فتران λ^2 لويحات دماغية نشطة جداً عندما كان عمر الفأر، - الذي يعيش وسطياً حوالي اثنين وعشرين شهراً - ثلاث أشهر فقط. وحيث أنها تتحلل النشوانى بسرعة كبيرة جداً، فقد قصرت هذه الفتران بشكل كبير الزمن اللازم لاختبار الدواء.

على الرغم من التقدم الهائل في الفتران المنقوله الجينات الذي حصل حتى سنة 1996، فإن الحقل لم يحصل بعد على فأر صارخ - نموذج كامل من إمراضية ألزهايمر الأفضل بكثير لاختبار الأدوية. لم تظهر الفتران المهندسة علامات على فقد العصبونات المنتشرة المشاهدة في أدمغة البشر. ولم يظهر أي نموذج الكتل المتشاركة الليفيه العصبية، على الرغم من أن بروتين التاو - بروتين الكتل المتشاركة - بدا متبدلاً. وحيث أن الكتل المتشاركة لا ترى إلا نادراً في الحيوانات، فقد يكون دماغ الفأر ببساطة غير قادر على صنعها. وأخيراً، عندما خضعت الفتران المفعمة باللويحات لاختبارات المتأهله والاختبارات الأخرى، فإنها لم تظهر علامات التدهور العقلي، على الأقل ليس إلى الحد الذي يعتبر مهماً.

مع ذلك، فإن كل نموذج أفضل للفثاران كان يقدم دليلاً آخر على النظرية: إن طفرة ألزهايمر باكر البدء تزيد من إنتاج البيبتيد النشواني - بيتا 42، والذي يشكل البذرة التي يتشكل حولها المزيد من التوسعات النشوانية. على الرغم من أن مستويات النشواني - بيتا 42 كانت ضئيلة بالمقارنة مع الأشكال الأقصر من النشواني - بيتا، فإن النشواني - بيتا 42 كان يبدو خطراً بشكل متزايد: كان أكثر التصاقاً بكثير وأكثر سرعة في التجمع. وكما كتبت في قسم الأخبار والآراء في مجلة طب الطبيعية في بداية سنة 1996: «في دليل المتوجول في المجرات لدوغلاس آدمز، كان الجواب على سر الحياة، والكون، وكل شيء هو ببساطة 42». وكذلك كان يبدو الأمر في داء ألزهايمر.

كان يرافق مقالتي في نفس العدد من طب الطبيعة دراسة تورط البيبتيد «42» بشكل أكبر. لاحظ الباحثون في كيس ويستيرن ريسيرف أن الجنين المصاب بمتلازمة داون يحمل الدليل على أن بيبيتيدات النشواني - 42 دفعت إلى تشكيل اللويحات بشكل مبكر حتى في الأسبوع الحادي والعشرين من الحياة الجنينية يعتقد الكاتبون بأن النشواني - بيتا 42 لا ينتج بشكل زائد فحسب من قبل الخلايا، بل إن الدماغ يفشل أيضاً في التخلص منه. كانت تلك الملاحظة محكماً لتصيد جينات أخرى حتى، خاصة تلك التي لها علاقة بحصول المرض المتأخر.

من فران: «في البداية لم أكن أعرف ما يحصل لي، مع أنني كنت أشك في الأمر. الأمر ليس كالنسنان؛ إنه مختلف. الفكرة تذهب هكذا؛ الفكرة ليست موجودة. قد تعود إن ذكرني شخص ما، ولكن ليس بالضرورة... عندما كنت أترعرع، اكتشفت حبي للنجرارة وكان معي دائمًا مفك براخي أو مطرقة في يد أو أخرى - كنت بارعة إلى حد كبير بكلتا اليدين. كنت أستطيع أن أرمي الكرة بيد وأفعل الشيء نفسه باليد الأخرى. ولكن منذ المرض، لم أعد بارعة... تراجعت من قراءة الروايات، إلى مجلة الرياضة المصورة، إلى مجلة الناس، أما الآن فقد توقفت بالكلية عن القراءة. أحاروّل إلا أبقى محطة بالكلية؛ وإلا فلن تعود عندي فرصة للضحك والمحبة. أكثر ما يؤلمني هو خوفي على أولادي وزوجي. لا أريدهم أن يشعروا بذلك الألم الذي يقلب الحياة رأساً على عقب. أكره فكرة أن أولادي سيمرّون بهذا المرض الشنيع. ومن ستكون جدة أحفادي؟!».

- 11 -

فك عقد السلسلة

إن المنحى الذي يرتفع بسرعة ليس سلساً

بكمبتنستر فولر "المدينة الفاضلة أم العفو"

اندفع العلم نحو الأمام. أدت مشاهدة جيتي الداء الباكر البدء - البريسينيلينات - إلى التفكير في احتمال أنه ربما، مجرد ربما، قد تكون بعض الطفرات الأخرى المعينة سبباً في داء الزهايمر المتأخر، النمط الذي يلقي بعدد كبير من الناس المتقدمين في العمر في مجاهل التشوش المميت، إن من نجت سفيته من رياح الحياة بحلوها ومرها يستحق نهاية أكثر توقيراً.

إن حصار فريق ديوك لجيئنة الأبو ليبوبروتين ي، وهي الجينة الوحيدة التي وجد لها علاقة بهذا النمط من المرض، بعث للحياة مأذق الجينات التي تعمل في مرحلة متاخرة. كم عدد هذه الجينات؟ على أي صبغة تجلس؟ مع أهمية التوافق

بين جينات الأبوليبوبروتين ي4 والإصابة المتأخرة بالمرض ، فإن الأشخاص الذين لديهم ذلك النمط لا يصابون بالضرورة بالمرض ، بينما يصاب الكثيرون من ليس لديهم النمط . انتعشت نظرية أنه تنتشر في المجموعة السكانية الكثير أو حتى العشرات من الجينات التي تؤهّب لألزهايمر . تعمل كل منها لوحدها أو تساهم في هجوم المرض العام . يشك بأن الأمراض الجينية الأخرى التي تحصل في وقت متأخر من العمر تنشأ بشكل مماثل من عدم انتظام جينات متعددة . تصورت في ذهني أن هناك أنماطاً جينية تضرب بقسوة وأخرى أضعف . كان يبدو أن تعدد أشكالها كان شائع الحصول في المجين البشري بعدد الأشخاص الذين يعانون من تأثيرها .

كانت الدراسات الجينية والوبائية التي تدل على وجود ميل وراثي في قسم كبير من حالات البدء المتأخر تجتمع منذ فترة من الوقت . لكن المبدأ الذي يصر على أن داء ألزهايمر المتأخر سببه الشدة البيئية و/أو الهرم كان منغرساً إلى حد أن الكثير من الحالات المتأخرة يمكن في الواقع أن تربط بوراثة متعددة الأشكال بدأ تتلقي اهتماماً أوسع فقط منذ بداية التسعينيات . في شباط سنة 1991 ، أشارت مجلة نيويورك تايمز إلى ذلك على أنه «تحول مفاجئ» في الفهم .

لكن بالنسبة لأولئك الذين كانوا يجمعون بعنایة شديدة الأدلة عبر عقد من الزمن لم يكن الأمر بتلك الغرابة . يقول

جون بريتنير، وهو طبيب أمراض نفسية ورئيس قسم الصحة العقلية في جامعة جون هوبكنز، بأنه «منذ بداية الثمانينيات، أظهر عملي وعمل باحثين آخرين بأن الأشخاص الذين كان لديهم قريب حميم مصاب إما بداء ألزهايمر الباكر أو المتأخر، كان خطر الإصابة عندهم أكبر بثلاثة إلى أربعة أضعاف، كان واضحاً أنه حتى داء ألزهايمر المتأخر يسري في عائلات معينة. ولكن حتى في نهاية الثمانينيات استبعد بعض العلماء البارزين هذه الفكرة بقولهم بعبارة شاملة أن 5 إلى 10 في المئة فقط من داء ألزهايمر موروثة».

ضمن المدرسة القديمة، كان المعيار الأساسي للمرض الوراثي هو إصابة ثلاثة أو أكثر من الأقرباء الوثيقين بالمرض. لم يكن هذا النموذج العائلي القوي، والذي يوجد عادة بوضوح في العائلات المصابة بالحالات الأبكر من ألزهايمر، ملاحظاً بأي شكل في العائلات التي ظهرت فيها الحالات المتأخرة بشكل خفي، مما حدا ببعض الباحثين لأن يتمسك بموقفه بأن لا علاقة للمرض الذي يحصل في عمر متاخر بالوراثة.

لكن أظهرت الدراسات على التوائم المتقدمين في العمر في التسعينيات من القرن الماضي دور الوراثة الملحوظ في المرض الذي يهاجم في عمر متاخر. كان كثيراً ما يصاب التوأم كلاهما، مما يدل على أنه يجب أن يكون هناك دور للجينات. اقترحت دراستان كبيرتان - واحدة من السويد والأخرى من

النرويج - أن ثلثي إلى ثلاثة أرباع قابليةإصابة المجموعة السكانية بألزهaimer يمكن أن يلاحق في أصوله إلى الجينات. الأمر الغريب حول آلية البدء المتأخر كانت أنه رغم تفسيرها لعدد كبير من الحالات، فإنها ضمن العائلة الواحدة كانت تفتقر إلى تكرر الحدوث الذي يشاهد في حالات البدء الباكر، إضافة إلى أنها كانت تحمل منعطفاً بيئياً. لاحظ بريتنير وباحثون آخرون لدى فحصهم للتواائم الحقيقية أن المرض يمكن أن يظهر في أحد التوأمين بعد أن يظهر الآخر الأعراض بعقد من الزمن أو أكثر. يبدو أن هناك أشياء في محیطنا يمكنها أن تعجل أو تؤخر آلية المرض الوراثية. يقول بريتنير أن «معظم ما نعرفه عن تأثير البيئة هو أنه يبدو أنها تعدل خطر التأهب الوراثي الكامن».

تعطي وراثيات السرطان خطأً موازيًا قيماً. يوجد هنا أيضاً شك بأن العدد الهائل من الحالات المنفردة غير المحلولة ترتبط بجينات متعددة مهيئة يمكن أن تتأثر بعوامل خارجية.

أظهرت الوراثيات، هنا أيضاً، أن نسبة قليلة نسبياً - ما يقارب 5 في المئة - تتسبب فقط و مباشرة عن عيب جيني وحيد في عمر باكر.

تقرر بعد فترة وجيزة أن البريسينيلين ليس له تأثير على حصول أللزهaimer بعد عمر الستين. حان الوقت للعقل العلمي أن يمضي أعمق في مجاهل الداء متأخر البدء، وحصل تبدل

جوهري في خطط العمل. من الواضح أن هناك عائلات بقي نموذج إصابتها باكرة البدء غير مفسر - خاصة في معدل الخمسين إلى الستين من العمر - ولكن بشكل عام كانت حقبة البحث عن جينات الداء باكر البدء على وشك الانتهاء.

عوضاً عن ذلك بدأ الكثير من المختبرات يجري نحو هدفين مختلفين، أصبح كل منها موضع تركيز في وحدتي في مشفى ماساتشوستس العام. كان الأول هو بساطة الفهم الأعمق لآلية عمل طفرات المرض باكر البدء وسلسلة الإمراضية التي تبدأها الجينات. يمكن لمعرفة المشاكل التي تتضمنها آلية المرض باكر البدء أن توجه تصميم أدوية لكل من شكلي المرض. وكان الهدف الثاني هو محاولة تحديد الجينات الأخرى التي تزيد في خطورة الإصابة بالمرض متأخر البدء بالإضافة إلى جين الأبوليبوروتين ي. تلاحظ ديبورا بلاكر، وهي طبيبة نفسية في مشفى ماساتشوستس العام وكلية طب هارفارد بأن «الشذوذات الجينية الأكثر وضوحاً - الجوادر الكبيرة المتعلقة بألزهايمر باكر البدء - هي التي وجدت أولاً، يجب علينا الآن أن نبحث عن الجوادر الصغيرة في كومة من قطع الزجاج المكسر».

كان من حسن حظ وحدة الوراثيات والهرم التي أديرها أن ظهرت فرصة فريدة للتعاون. كانت ماريلين ألبرت، وهي عالمة نفس عصبية مقرها البناء 149، قد اختيرت هي وزملاؤها في

كلية طب هارفارد من قبل المؤسسة القومية للصحة العقلية لأن تشارك في بادرة وراثيات ألزهايمر البشرية، وهو مشروع يهدف لتمشيط الجين بشكل أساسى بحثاً عن المزيد من الجينات الآئمة في المرض متأخر البدء. كان يساهم في هذه المحاولة أيضاً باحثون في جونز هوبكينز وفي جامعة ألاباما في بيمونغهام.

كانت المرحلة الأولى من المبادرة هي جمع د.ن.أ أكبر عدد ممكن من العائلات المصابة. بحلول صيف سنة 1996، كان قد تم تحديد أكثر من 300 عائلة، معظمها يعاني من الشكل المتأخر من المرض. في تجميع للقوى، حضر فريقي وفريق البرت، الذي تضمن ديبورا بلاكر، للمرحلة الثانية - مسح واسمات الد.ن.أ في هذه العائلات، والتي إن حالفنا التوفيق ستقودنا إلى الجينات المؤذية.

كانت المئات من المختبرات في جميع أنحاء العالم مشغولة بشكل مماثل، على الرغم من أن الطرق كانت تختلف من مختبر إلى آخر. وحيث أنهم قد نظروا في نفس الدليل المؤشر، فقد اتفقوا جميعاً على آلية ألزهايمر متأخر البدء تبدو مسألة أكثر تعقيداً بكثير مما تطروحه طفرات المرض باكراً البدء.

كل ما تطلبه الأمر في المرض باكراً البدء كان وراثة طفرة واحدة، وكان ذلك كافياً لأن يهاجم المرض بعنف وبشكل ساحق. كان هجومه الباكر وتوازنه المنتظم في العائلات دليلين

على قوة آلته. تصف بلاكر الوراثة الجسدية السائدة بأن «ما تتوقعه في نموذج الوراثة الجسدية السائدة هو أنه لا يترك أي جيل وأنه، وسطياً، يصاب 50 في المئة من الأخوة». وذلك هو سبب الانتظام المخيف للإصابة كل جيل في طريقه.

غير أن نمط الشدة والحصول المنتظم ذلك كان مفقوداً بوضوح في العائلات التي تحصل فيها حالات الإصابة المتأخرة. إن الآلة الوراثية ليست قاسية إلى الحد الذي يأتي بالمرض في مرحلة أبكر من الحياة. وبينما الشكل، لا تصاب جميع الأجيال. الأكثر من ذلك، أنه حتى في الأجيال المصابة، يصاب أقل من 50 في المئة من الأبناء بالمرض - حسبما نعلم. يصعب تقييم قدرة المرض متاخر البدء على الحصول في الأجيال المتعاقبة حيث أن الأشخاص المتقدمين في السن الذين قد يكونون معرضين وراثياً قد يكونون قد ماتوا لأسباب أخرى.

وعلى كل، فإن الآلة التي كنا نراها في المرضى المتقدمين في العمر لم تكن ثابتة بما يكفي لأن يجعلها عمل طفرات سائدة؛ ولا حتى في هذا الشأن، عمل طفرات مقهورة. (تحصل هذه الطفرات المقهورة عندما ينتقل المرض فقط إذا ورث الشخص نفس النسخة الشاذة من الجينة من كل من والديه). كان المرض بوجهه المتأخر قاتلاً مثل وجهه الأبكر، ولكنه كان يستغرق سنين طويلة قبل أن يهاجم مما يدل على أن

عوامله أكثر خفية من أن تكون كمطرقة كبيرة تضرب دفعه واحدة بل أقرب لأن تكون كعدد من المطارق الصغيرة تضرب معاً بآن واحد - خليط من عوامل الخطر الجينية يتصادم مع الهرم، والبيئة، والعوامل الاجتماعية الاقتصادية.

أعطتنا الصورة التي تتوضّح شيئاً فشيئاً من انحرافات الد.ن.أ التي تتوضّح مبغيّة في أرجاء المجين حسأً أفضل لبحثنا. يخمن العلماء أنّ المجين البشري يختلف من شخص إلى آخر بحوالي عشر الواحد في المئة. قد لا يبدو ذلك كثيراً ولكنه يعني اختلافاً في أساس واحد بين ما يقارب كل 1000 أساس. وحيث أنّ المجين الكامل يحتوي تقريباً على 3 بلايين أساس، فإن ذلك يعني من 2 إلى 3 ملايين فارق بين أي شخصين. يصف إيريك لاندر وهو عالم وراثيات في مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا ومؤسسة وايتهد، الحال بشكل صحيح تماماً قائلاً بأننا «جميماً نفس الشيء»، ولكننا جميماً مختلفين».

يعرف اليوم بأن نمطاً معيناً من الاختلاف - تعدد الأشكال السليم الذي ليس له تأثير في الأمراض - يوجد بغزارة. ربما كانت معظم الاختلافات التي تستعمل لتقصي الأمراض منذ مشروع هتنغتون تنطوي تحت هذه الأنماط السليمية. نحمد الله على أن النمط الثاني - الطفرات التي تسبب المرض بتأكيد نسبة 100% يعتبر نمطاً همجياً نادراً. وهنالك النمط الثالث - نمط هجين قدر يفع في مكان ما بين السليم والمسبب ويزيد من

قابلية المريض للمرض. كان هناك شعور متزايد بأن هذا النوع لا يحصل بشكل شائع في المجموعة السكانية فحسب، بل إنه يمنع المرض أكثر فأكثر كلما تقدم الشخص في العمر.

كثيراً ما يسألونني، ما الذي يجري؟ لماذا يهلك هذا العدد الكبير من الناس هذه الأيام بأمراض القلب، والسرطان، وألزهايمر، والداء السكري، والأمراض الأخرى؟ عدا عن أي تأثير بيئي، فمن الواضح أنه مع عيش البشر لفترة أطول، فإن طول حياتنا، مثلما يفعل الجذر، يكشف أكثر فأكثر من بينة العائلة الجينية - الأنماط من الجينات التي تؤهّب الشخص للأمراض المتعلقة بال الكبر. من المحتمل أنه إذا تطاول العمر الوسطي المتوقع بعديدين من الزمن (منذ سنة 1900 ازداد المعدل بحوالي ثلاثة عقود)، فإن تيار جذر العمر قد يكشف عوامل أو أمراض جينية لم نرها من قبل - أو حتى طفرات معندة. ربما نجد أنفسنا حتى نواجه اعتلالات وتناذرات لم نعش الفترة الكافية لملاقاتها.

في منتصف التسعينيات، بينما كنا نحن، علماء الوراثة، نخوض أكثر في مشكلة الداء المتأخر البدء المحببة، كان باحثون آخرون قد أفلحوا في الحصول على بعض الأدلة حول تساؤلات الجانب البيئي للداء المتأخر البدء. وكما سررى، فإن المؤشرات بأن عوامل خارجية معينة يمكن أن تقيد داء ألزهايمر

كانت تسمع بتكوين صورة أوضح لسلسة الحوادث الإلأمراضية للمرض تعطي الباحثين بدورها شعوراً لمعرفة أي جينات تورط في المرض المتأخر البدء.

ولكن أولاً، ما الذي نعلمه عن المخاطر الخارجية التي قد تسرع من خرف ألزهايمر؟ أحد هذه المخاطر هو الرض على الرأس، ثالث عامل خطر لداء ألزهايمر بعد الهرم والقصبة العائمة. على سبيل المثال، فإن الملائمين عرضة للخرف التلاكمي، وهو خرف يتسبب عن ضربات متكررة على الرأس. أحد الأمثلة المؤسفة على هذه النقطة هي حالة شوغار راي روبينسون، الذي كان ألزهايمر الذي أدى إلى وفاته قد تضاعف بالتأكيد - إن لم يكن قد ابتدأ - بالسنين التي قضتها في حلبة الملاكمه. وبينما يمكن للرض أن يسبب تدهوراً في الحالة العقلية على نمط ألزهايمر، فإنه يمكن أن يسبب أيضاً نمطاً من العجز الحركي يشبه داء باركنسون كما يعاني محمد علي منه. يبدو أن الحالات المختلفة تعتمد على أي منطقة من الدماغ تتلقى الرض، تلك المهمة للذاكرة أو تلك الضرورية للمهارات الحركية.

تشرفنا أنا وسام سيسوديا منذ فترة قريبة بالاجتماع بمحمد علي وزوجته في سباق كنتكي ديربي للخيول رقم 125. بينما جلسنا إلى طاولتهما في سكاي تيريس ننتظر بدء السباق، لم أستطع إلا أن ألاحظ بأنه على الرغم من أن يدا البطل كانتا

تهتزان وكان لديه صعوبة في الكلام بسبب اضطراب عضلات حنجرته، فإن حضور ذهنه كان في أتم حال. بفخر كبير، أدى لنا حركة سحرية، ساكيًا الملح من المملحة على كف يده، ثم جعله يختفي فجأة. لفت نظري أن البطل يعرف كل حركة من حركات ذلك الأداء.

مما يشير الاهتمام أن الأبحاث تدل على أن وجود أهة جينية لآفة دماغية ما يمكنها أن تجعل الشخص أكثر عرضة لفقدان العصيّونات الحاصل بسبب الرض على الرأس. فعلى سبيل المثال، تظهر الدراسات أن الملاكمين الذين يحملون الجينية من نمط الإيبوليبيبروتين ي 4 أكثر عرضة لخروف ألزهايمر.

كلمةأخيرة عن الرضوض. حيث أن كرة القدم رياضة شائعة جداً، فهناك حالياً نقاش عما إذا كان التسديد بالرأس - ضرب الكرة بالرأس نحو الهدف - يمكن أن يكون مؤذياً عقلياً. إن الدراسات الحديثة لا تريح كثيراً. ظهر في الاختبارات التي تفحص الذاكرة وقدرات التخطيط أن لاعبي كرة القدم يسجلون علامات أقل من الرياضيين الآخرين. وكما يلاحظ تريسي مك إنتوش، مدير مركز رضوض الرأس في جامعة بنسلفانيا، فإنه «يوجد دليل جيد من المختبرات أن رض الرأس الخفيف، إن تكرر، يمكن أن يؤذى كثيراً. تستطيع أن ترى مظاهر سلسلة إمراضية متعددة، وذلك أمر مخيف».

إذا نظرنا في بيئتنا، فإن الشكوك تحوم بأنه ربما أن الديفانات تقوى من الخطورة الجينية للإصابة بألزهايمير. ولكن، إذا كان هناك ديفانات معينة تقوم بذلك، فيجب أن يثبت ذلك فعلاً. إذا قلنا هذا، فإن آشلي بوش، وهو عالم كيمياء حيوية في مختبرى، قام بمجموعة محفزة للفكر من تجارب أنابيب الاختبار في سنة 1993، عندما أظهر أن وجود الزنك يحرض على تراكم النشواني - بيتا في نشواني غير قابل للانحلال - بشكل مدهش وفي أقل من دقيقتين. اكتشف أيضاً أن النحاس وبدرجة أقل الحديد يزيدان بشكل مماثل اندماج النشواني - بيتا بشكل بروتين نشواني. لم نملك إلا أن نتساءل ما إذا كانت هذه المعادن إذاً تساهم في داء ألزهايمير. إذا أخذنا مثال الزنك، فإن الكمية المختبرة كانت تتوافق مع الكميات من رتبة الميكرو التي تشاهد بشكل اعتيادي في الدماغ. لم يكن من الضروري أن تكون هناك كمية زائدة من الزنك من أطعمة أو أدوية أو منتجات أخرى معينة تدخل الدماغ. قد يكون ببساطة أكثر أنه في أدمعة المتقدمين في العمر فإن الزنك والنحاس وال الحديد يضطرب انتظامها بسهولة أكبر من الشباب، مما يؤدي إلى تزايد وجودها الذي يسرع من تراكم النشواني - بيتا.

إن الموقف اليوم هو أن الأدلة تشير إلى أن الزنك والنحاس يمكن أن تكون منشطات قوية لتشكل النشواني، وبالتالي فهي مساهم فعال في المرض. تساند هذه الملاحظة

حقيقة أن الآخرين أظهروا أن لويحات النشواني في ألزهايمر قد تكون فحـاً يلتفـط مثل هذه المعادن وبالتالي فهي تكبر بشكل أسرع بسبـبـهم.

إذا شئنا أن نذكر معدناً آخر حتى، فإن التقارير كانت تظهر مرة بعد مرة وهي تربط الألمنيوم بداء ألزهايمر مما أثار موجة رعب بين الجمهور. لكن الإجماع الحالي هو أن خطر الألمنيوم قد يكون متخيلاً أكثر مما هو واقعي. كانت الدراسات السابقة قد قرعت ناقوس الخطر عندما أشارت إلى الكميات الأعلى من الألمنيوم في أنسجة أدمة ضحايا ألزهايمر التي فحصت بعد تشريح الجثـثـ، خاصة في اللويحـاتـ، بالمقارنة مع الأدمة التي لم يصبـهاـ الأذـىـ. وصلـتـ هذهـ المـوـجـودـاتـ إلىـ العـنـاوـينـ الرـئـيـسـيـةـ، ولكنـ كانـ هـنـاكـ دائـئـماـ فيـ الـخـلـفـيـةـ عـدـدـ أـكـبـرـ بـكـثـيرـ وـكـثـيرـ منـ الـدـرـاسـاتـ النـسـجـيـةـ التـيـ فـشـلتـ فـيـ إـظـهـارـ زـيـادـةـ الأـلـمـنـيـومـ فـيـ الأـدـمـغـةـ المـرـيـضـةـ وـلـمـ تـظـهـرـ وـلـاـ بـعـضـ الدـلـلـ علىـ أـنـ لـالـأـلـمـنـيـومـ دـورـاـ فـيـ الـأـلـزـهـايـمـرـ. يـجـبـ أـنـ يـلـاحـظـ أـيـضاـ أـنـ فـيـ اـخـبـارـاتـ آـشـليـ بوـشـ السـالـفـةـ الذـكـرـ فـيـ الـأـلـمـنـيـومـ لـمـ يـظـهـرـ نـفـسـ الـأـثـرـ المـشـكـلـ لـلـبـرـوـتـينـ النـشـوـانـيـ المتـجـمعـ عـلـىـ النـشـوـانـيـ - بـيـتاـ عـلـىـ عـكـسـ الزـنـكـ وـالـنـحـاسـ.

أما بالنسبة للأطعمة التي قد تعزز من التعرض لألزهايمر، فإنه لم يتم لهم أي طعام بشكل رسمي، مع أن هناك خطأ مقنعاً يتتطور من الأدلة. ربطت دراسات حديثة الحمية عالية

الكوليسترول بزيادة خطر ألزهايمر. يقترح البحث أن الأذى الشديد الذي يقوم به الكوليسترول فيما يتعلق بالحرف قد يكون في الواقع أثره في تجميع النشواني - بيتا في أنسجة الدماغ. عندما أطعم الباحثون في شركة إيلي ليلي الفشان المنقوله الجينات حمية عالية الكوليسترول، فقد لاحظوا زيادة بقدر خمسة أضعاف مقدار النشواني في أدمنتها. يستحق ذلك الإعادة: زيادة خمسة أضعاف! إذا ثبت يوماً ما أن لييفات النشواني - بيتا بدون شك هي العنصر السام في ألزهايمر، فإن التحذير الحالي الذي يطلقه الأطباء قد يذاع بصوت أعلى:
احذروا من الأطعمة الدسمة!

وفي الحقيقة، قدمت الدراسات المتلاحقة في السنين الأخيرة الدليل على علاقة قلبية - دماغية في داء ألزهايمر. إن ما يبدو سيناً للقلب يبدو سيناً للدماغ - وهذا لا يدهش أحداً. يصرح مايك مولان في جامعة جنوب فلوريدا بأنه «إذا كان الشخص مهيأً للإصابة بالمشاكل الوعائية، فإن ذلك قد يظهر ألزهايمر، وبالمقابل، فإن ألزهايمر بدوره يمكن أن يظهر الأضطرابات الوعائية». هناك أبحاث مكثفة جارية لمعرفة الكيفية الدقيقة التي يرتبط بها الاثنان. إن كون جين الأبوليبروتين 4 ترافق مع زيادة خطر كل من التصلب العصيدي وألزهايمر يدعم أكثر وجود دور للكوليسترول في ألزهايمر. إن ما بقى لدينا إذا هو أنه ربما لم يكن ما قالته الأجيال السابقة من أن «تساوية

الشرايين» تسرع الخرف بعيداً كل البعد عن الصواب، ربما كانت قساوة الشرايين تسرع الخرف بالسماح بتراكم النشواني. هناك أيضاً سبب للاعتقاد بأن الجريان القلبي الوعائي الجيد له أثر مزيل للسممة في الدماغ.

هناك أدلة غزيرة تدل على أن عوامل عرقية وثقافية واجتماعية اقتصادية يمكن أن تؤثر في تكرار حصول ألزهايمر. نحتاج إلى المزيد من الأبحاث لنرتّب أمر هذه العوامل، ولكن النظرية التي تصمد أكثر من النظريات الأخرى هي أن نقص التعليم الرسمي يمكن أن يؤدي إلى خطر أكبر. قاد ذلك إلى «نظرية الاحتياطي الدماغي». والتي تنص على أنه كلما زاد عدد المشابك العصبية التي يصنعها الشخص، كلما لزم تخرب عدد أكبر من العصبونات قبل أن يبدأ الخرف. يعتقد أن المتطلبات الذهنية للتعلم تبني احتياطي المشابك هذا. إن ما يدعم هذه النظرية هو أن الباحثين الذين فحصوا النسج بعد تشريح الجثث وجدوا أن المتقدمين في السن الذين تلقوا تعليماً أكثر حصل لديهم انكماس في الدماغ مماثل حسب العمر لما يحصل في الأشخاص الذين تلقوا تعليماً أقل، مع ذلك فخلال حياتهم كانوا أكثر مناعة ضد ألزهايمر من المجموعة الأقل تعلماً. إن هذا لا يعني أن الدماغ الذي أحكم توصياته يستطيع أن يبعد ألزهايمر لفترة طويلة. كثيراً ما يسمع المرء عن أشخاص واسعي المعرفة بشكل غير عادي - أو أشخاص ذوي ذاكرة فولاذية - يسقطون ضحية المرض.

نظر عبر السنين إلى عدد لا يحصى من المظاهر البيئية الأخرى كمحضرات محتملة لحصول ألزهايمر - الحقول الكهرومغناطيسية التي تصدرها خطوط الطاقة؛ الزئبق المتحرر من حشوات الأسنان؛ أو حتى تناول الكثير من حلوى التوفى - وهذا غيض من فيض. لكن يعوز الدليل على هذه الأشياء والكثير من الادعاءات الأخرى. إذا حدّدت المخاطر الخارجية بشكل مقنع، فإن السيطرة عليها وتعديلها أسهل من العوامل الموروثة. المشكلة هي أنها تميل لأن تكون صعبة التحديد جداً وليست موضع شك واضح، على عكس، مثلاً، علاقة التدخين بسرطان الرئة. لم يكن العلماء نشيطين جداً في بحث المخاطر البيئية التي قد يكون لها صلة بألزهايمر، وهذا تحدي يستحق التزاماً أشد بكثير في القرن الجديد.

بحلول منتصف العقد، كان العلم يحرز تقدماً في الحالة المعاكسة - العوامل الخارجية التي تقيد ألزهايمر، أو على الأقل يبدو أنها تقيد ألزهايمر. إن الكثير من هذه العوامل هي إضافات صحية وإضافات إلى الجمية، ومن المعقول أن تتوقع أنه في المستقبل - غير - البعيد قد يثبت أن بعضها مهدئ لفouعة ألزهايمر. أما بالنسبة لنا نحن الذين نلاحظ جينات الداء المتأخر البدء، فإن ما كان واضحاً بالنسبة للكثير منها هو أنها تعكس المراحل المختلفة من سلسلة حوادث المرض وتعطي إشارات

إلى أي من الجينات السيئة قد يكون وراء إمراضية النمط المتأخر البدء. دعني أقول أولاً إن كل من هذه الإضافات تحتاج إلى المزيد من الاختبارات الصارمة قبل أن يؤكد تأثيره ويفهم بالكامل. إن من ينوي استخدامها يجب أن يراجع الطبيب. إن أي إضافة صحية أو أي دواء، حتى تلك التي تباع بدون وصفة طبية، يمكن أن يكون له آثار جانبية خطيرة.

الآن وقد ذكرنا هذا، فإن الدراسات الوبائية قد افترحت أن الأدوية المضادة لالتهاب مثل الإيبوبروفين، والإندوميتاسين (التي تستعمل بشكل شائع لالتهاب المفاصل)، والأدوية الأخرى المضادة لالتهاب غير الستيروئيدية قد تؤخر بدء الزهايمر حتى إلى خمس سنوات أو أكثر. تظهر أبحاث تجري في مختبر جون بريتنير في جونز هوبكينز أن الأسبرين قد يكون فعالاً بنفس الدرجة. لكن لا تزال هناك حاجة لدراسة على المرضى لتقديم برهان أكيد على فعالية مضادات الالتهاب. أول ما جذب الانتباه لميزاتها المحتملة كان ملاحظة أن الأشخاص الذين يأخذون الأدوية لعلاج التهاب المفاصل الرئيسي كان لديهم نسبة مهمة إحصائياً أقل من معدل الزهايمر. وبشكل مستقل، دهش الباحثون عندما اكتشفوا أن المرضى في مستعمرة جدام في اليابان الذين كانوا يتلقون الدابسون، وهو مضاد حيوي ومضاد التهاب في آن واحد، كان لديهم بشكل مماثل نسبة إصابة أقل من الحرف من أولئك الذين لا يأخذون الدواء.

يتافق ذلك تماماً مع ما كان الحقل العلمي يكتشفه عن مجرى الحوادث الدماغية التي تحصل عندما يحضر شيء ما كررة أللزهايمير على التدرج. منذ الثمانينيات، لاحظ الباحثون - وبخاصة باتريك وايديث مك غير في جامعة بريتش كولومبيا وجوزيف روجرز، الذي هو حالياً رئيس مؤسسة أبحاث سن هيلث - أن الأدمغة المصابة بأللزهايمير متهدبة بشكل كبير. تهرب الخلايا الدبقية إلى المناطق الدماغية التي يصيبها المرض وتحاول أن تنظف فضلات الخلايا واللوبيحات، ولكن حالما تصل هذه المنظمات المحلية إلى المسرح، فإنها تفعل في الواقع تحرر المزيد من النشواني - بيتا المؤذن. يجعل ذلك تشكيل اللوبات، مما يستجذب المزيد من الخلايا الدبقية الدقيقة. وهكذا تتشكل حلقة مفرغة. يوافق معظم الباحثين - ولكن ليس كلهم - على أن الارتكاس الالتهابي العنف يزيد في التخريب الذي يمضي في خلايا الدماغ.

كانت الأبحاث في متصف العقد تقترح أيضاً أن الفيتامين ي وضد المؤكسدات الأخرى يمكن أيضاً أن تبطئ من تقدم أللزهايمير. يبدو أن ضد المؤكسدات تملك هذا الأثر الإيجابي لأنها تساعد في معاكسة ظاهرة أخرى تشاهد في سلسلة المرض الجزيئية - الشدة التأكسدية. في الدماغ المتدهور، يمكن لل لكمية الزائدة من بيتا النشواني - بيتا إضافة لفيالق الخلايا الدبقية الدقيقة أن تعزز من إنتاج الجذور الحرة، وهي جزيئات مبنية

على الأكسجين تشن دفاعاً مبدئياً. مع ذلك ينبع عن نيرانها الصديقة مقتل كمية أخرى من العصبونات بالخطأ، ومن المحتمل أن ذلك يؤدي إلى المزيد من الجذور الحرة، والالتهاب، والخلايا الدبقية الدقيقة. يبدو أن ضد المؤكسدات تلطف جزئياً حالة سلسلة - التفاعل هذه ببعض النجاح.

يشير الموت الخلوي المنظم - برنامج الجسم المنظم لموت الخلايا - الشك بأنه مكون بغرض آخر يسرع سلسلة الأحداث، مع أن دوره في ألزهايمر موضع جدال شديد. إن الموت الخلوي المنظم - على عكس التناحر، أو الموت الخلوي الذي لا يمكن السيطرة عليه - يساعد في الأحوال العادمة الجسم على التخلص من الخلايا التي بطل عملها ولا حاجة لوجودها. يبدو بعض العلماء وكان النشواني - بيتا المترافق يحرض على الموت الخلوي المنظم، وأنه وبالعكس، فإن الموت الخلوي المنظم يحرض على إنتاج المزيد من النشواني - بيتا - وهكذا دواليك! لا يزال الموت الخلوي المنظم موضع خلاف في الأمراض العصبية التنسكية لأن الخلايا التي تقتلها تنطف بسرعة بالخلايا الدبقية الدقيقة الكارثة، مما لا يترك أي أجسام يمكن كشفها. أي لا ترك أي دليل وراءها.

هناك مادة أخرى يبدو أنها تقيد بدء ألزهايمر وهي الاستروجين المستعمل بعد الإياس، أو على الأقل فإن الدراسات الوبائية تقترح ذلك. تظهر الدراسات في النساء

اللواتي يأخذن الاستروجين أن هناك انخفاضاً في خطر الإصابة من 30 إلى 50 في المائة للخرف بالمقارنة مع النساء اللواتي لا يأخذن الهرمون. لكن لا يجب الاعتماد على قدرة الاستروجين على تأخير ألزهايمر إلى أن يوجد الدليل الأكيد. أظهرت دراسة حديثة في الواقع أن الاستروجين قد لا يكون له أيفائدة عندما يصل ألزهايمر إلى المرحلة الخفيفة أو المتوسطة). يصاب عدد أكبر من النساء بآلزهايمر مقارنة مع الرجال، ويشك الأطباء بأن سبب ذلك هو فقد النساء للاستروجين وأثره الإيجابي وقت الإياس، بينما يحافظ الرجال على كمية عالية نسبياً من التستيرون، الذي يتحول جزء منه إلى استروجين. أظهرت دراسة حديثة دليلاً على أن التستيرون قد يعيق ألزهايمر بإنقاذه تكوين النشواني - بيتنا.

إذا كان الاستروجين فعالاً ضد ألزهايمر، فلربما كان المهم هو إظهار دعمه للعصبونات والمشابك. كما أنه يجب أن نأخذ بعين الاعتبار الكثير من الدراسات السابقة التي تظهر قدرة الاستروجين على رفع كولستيرون الليبروبروتين رفيع الكثافة «الجيد»، وإنقاذه كولستيرون الليبروبروتين الخفيض الكثافة «السيء»، وفائدته العامة في صحة القلب، وبالتالي صحة الدماغ. على الرغم من أن دراسة واسعة حديثة قد أظهرت أن الاستروجين الذي يؤخذ لعدة سنوات له تأثير قلبي سلبي حفيف على النساء، فإن هذه الدراسة تناقض الكثير من الدراسات التي

استمرت لفترة طويلة والتي وصلت إلى نتيجة معاكسة.

إن النقطة المهمة غير قابلة نسبياً للجدل: إن ما هو مفيد للقلب مفيد للدماغ. ظهرت فائدة كل من مضادات الالتهاب، وضد المؤكسدات، والتمرين، وحتى عصير العنب، وخرم ماذا، كلها ربطت أيضاً بنسبة حصول أقل لداء الزهايمير. إذا كان هناك ماء حياة للدماغ، فإنه يبدو أنه أفضل معالجة طبيعية للقلب على الإطلاق: التمرين. إن ما يشكل إحدى أكبر المفاجآت الحديثة في العلوم العصبية، هو أنه خلافاً لما كان يظن في السابق، فإن دماغ الكهل يمكن أن يشكل عصبونات جديدة. وكما لوحظ في الفرمان، فإن العصبونات الجديدة في الحصين المعزز - للذاكرة تزدهر بالخاصة عندما يجري الفار على دولاب الجري. هل يمكن في يوم من الأيام أن توسع «نظيرية الاحتياطي» التي تربط نسبة حصول ألزهايمير الأخفض مع السنين الكثيرة من التعلم، حتى تشمل أولئك الذين تمرنوا أكثر خلال حياتهم، وبالتالي فقد بناوا أكثر عصبوناتهم ومشابكهم؟

تظهر باستمرار قصص عن معالجات درست بشكل أقل. تشمل هذه المعالجات الأدوية النباتية مثل مخلب القطة، والغتوتو كولا، والجنسينغ السايبرية؛ مستخلصات من شجرة جنكغو؛ وخز الفروة بالإبر؛ حمض الفوليك من الخضار الورقية داكنة الخضراء؛ الأشنيات الخضراء الزرقاء؛ الطحلب الأسود؛ خلائط المعالجة المثلية والوصفات التاريخية الأخرى. إن

شركات الأدوية الكبيرة تهتم أكثر اليوم بالمعرفة التقليدية المحلية عن استعمال النباتات هو أحد أكثر التطورات وعداً في صناعة الأدوية.

كلما علم الباحثون أكثر عن الإضافات التي يمكن أن تبطئ ألزهايمر، كلما ملأت هذه المعلومات الصورة التي تمثل كيفية تقدم إمراضية ألزهايمر حالما «تسقط الدحلة عن الطاولة كرة الزجاج القاسي التي يلعب بها الأطفال» كما يصف أحد زملائنا العملية. إن ما يحرك الدحلة عن الطاولة في أول الأمر، هو في الحالات باكرة البدء، الطفرات العاملة لوحدها؛ وفي المرض المتأخر البدء، على الأغلب خليط من عوامل الخطر المرتبطة بالهرم، والجينات، والبيئة. يبدو أن كلاً من النصين يتضمن تحريضاً للتجمع المثير للمشاكل للليفات النشواني - بيتا، والذي ينظر إليه معسكر النشوانيين على أنه العامل المخرب الأساسي في ألزهايمر - القاتل السام للعصيوبنات. ينظر آخرون من جهة أخرى، للتجمع النشواني - بيتا على أنه دليل على هجوم قاتل ما مختلف تماماً. حالما تبدأ سلسلة الأحداث، يحرض النشواني - بيتا، والبروتين النشواني، وموت الخلايا انفجاراً لظاهرة أخرى. يعتبر الكثير من الكتل المتشابكة حادثة مرحلة متاخرة، وهي التوقع على موت الخلية، خاصة وأن الكثير من الدراسات تظهر أن النشواني - بيتا يظهر قبل الكتل المتشابكة بكثير.

يجب ألا ننظر إلى مجرى الأحداث، الذي نسرد في الشكل التالي أهم أسمه، على أنه تقدم خطى منقوش في الحجر. إن لكل مختبر تقريرياً تفسيره الخاص لمن يؤدي إلى ماذا.

| طاقة العلاج | معرفة أسباب ونتائج المرض |
|--|---|
| اللجوء إلى التصوير الشعاعي لتحديد الخطير عند بعض الأشخاص الذين هم بحاجة لعلاج مبكر | الفحص المبكر لخلل الجينات تكاثر الأجنة وعوامل الطبيعة المحبطة |
| منع تحول البروتين A beta 42 إلى APP | استمرارية توالد (A-beta 42) من بروتين (APP) |
| استعمال عقاقير ضد الالتهاب | تجمع (A beta 42) |
| منع استعمال بروتينات خاصة | ردة فعل إلتهابية |
| عقاقير قائمة على مادة Cholinesterase مثلاً: Aricept | الضغط التأكدي |
| زرع خلايا عصبية بديلة مثلاً: estrogen | مصطلح علمي أبوبيوزيس |
| موت الخلايا العصبية وظهور عقد | |

الشكل 1.11 السلسلة المحتملة للأحداث الإмарافية في ألزهايمر.
تصميم روبرت د. موар

كان من المشجع جداً أن الملطفات المحتملة لإمراضية ألزهايمر - مثل مضادات الالتهاب وضد المؤكسدات - توجد في خزانة المجتمع الدوائية. إن الهدف المتواضع بتأخير المرض بحوالي خمس إلى عشر سنوات بدا ممكناً إلى حد بعيد. وكما

لاحظ أحد الصحفيين، أنه إذا أمكن إيقاف دخول المرض الذي يأتي متأخراً في الحياة بشكل مؤقت، «فإن ذلك سيسمح لنا بأن نموت بهدوء ولطف من مرض ما آخر». إن إبطاء ألزهايمر لمجرد خمس سنوات، قد ينقص عدد الحالات 50 في المئة؛ ولعشر سنوات - 75 في المئة الرائعة.

يمكن للأدوية التي تستهدف تسلسل الأحداث أن تقطع شوطاً طويلاً في تحقيق ذلك. لكن الأدوية التي تستهدف أصل الأحداث - النشواني - بيتا مباشرة، إما وهو يقص من بروتينه الأكبر أو وهو يتجمع في بروتين نشواني - قد يكون أفضل الطرق جميعها. كان هناك تصور لأدوية يمكنها أن تنقص إنتاج النشواني بيتا مثلما توجد أدوية لأمراض القلب تخفض الكوليسترول السيء.

إن جميع مظاهر تسلسل أحداث المرض التي لا هوادة فيها كان ينظر إليها على أنها أرضية للشك بجينات معينة تؤهب للمرض متأخر البدء. على سبيل المثال، وضعت تحت المراقبة الجينات التي لها علاقة بالالتهاب، والشادات التأكسدية، والنواقل العصبية، واستقلاب الكوليسترول - والأخير قد تؤدي إلى انتاج النشواني. إن من يعتقد منا بأن قطعة النشواني - بيتا هي العامل المخرب في المرض يتوقع بأن الاختبار المبين المهم

لجينات المرض متأخر البدء سيكون كما في جينات المرض الباكر البدء، فإنها هي أيضاً ستعطي كميات عالية كثيراً من النشواني - بيتا في الدماغ.

في ذلك العين، كانت فكرة أن جينة الإيبو ليبوبروتين ي₄، وهي جينة المرض المتأخر البدء المكتشفة الوحيدة، تسبب المرض بشكل غير مباشر عن طريق تشكيل الكتل المشابكة قد وهنت. وفي الواقع، كان هناك دليل قوي على أن جينة الإيبو ليبوبروتين ي₄ تشجع على تراكم النشواني - بيتا. إذاً، إن كل جينة ألزهايمر حددت حتى الآن كانت تبدو شريكة في تراكم النشواني .

كان مختبرى ومختبر ماريلىن ألبرت في مشفى ماساتشوستس العام يضعان ثقتهما في طرق تحليل الارتباط الجيني التقليدية. أثبتت تلك الأداة أنها لا تقدر بثمن في قبضها على جينات المرض باكر البدء الثلاثة. يجب أن تعمل الأداة من جديد في الجينات المتأخرة البدء. كان العائق الوحيد هو أن مبادرة المؤسسة القومية للصحة العقلية قد جمعت عدداً قليلاً جداً فقط من العائلات الكبيرة المصابة بالمرض المتأخر البدء والتي فيها عدة أفراد مصابين. كان نمط ألزهايمر المتأخر البدء غير منتظم أبداً بحيث يصعب أن يصيب الكثير من الأشخاص في العائلة الواحدة. مع ذلك فقد كان عدد العائلات الصغيرة المصابة كبيراً، مما عوض في الأمر. كان معظمها يتضمن من

أخوين إلى خمسة أخوة و/أو أبناء عم من الدرجة الأولى عرف أنهم أصيروا بالمرض بعد عمر الستين.

كان عدد قليل فقط من المختبرات، بما فيها فريق ديوك، ومختبر جيري شيلنبرغ في سياتل، وتعاون بين جون هاردي في مايو في جاكسونفيل وأليسون غوتني في جامعة واشنطن يطبق بشكل مماثل علم الوراثة الحقيقي في البحث عن جينات المرض متأخر البدء. في الأمكانية الأخرى، كانت العشرات من مختبرات الجامعات تستعمل منهجاً مختلفاً تماماً يستعمل دراسات الحالة - الضابط. بتخطي طرق الارتباط الجيني التقليدية، كان الكثير من الباحثين يختارون جينة مفضلة على أساس أنه من المعقول أن يساهم بروتينها في الالتهاب أو الشدائد التأكسدية في ألزهايمر، أو بعض الحوادث الأخرى في سلسلة المرض من الأحداث. ثم كانوا يركزون على نمط من تلك الجينة المعروف بأنها تظهر بشكل شائع في المجموعة السكانية العامة ويختبرونها في مرضى ألزهايمر (الحالة) مقابل الأشخاص الآخرين الأصحاء المماثلين في العمر (الضابط). إذا ظهر، على سبيل المثال، بأن نمط الجينة كان أكثر بمرة ونصف في المرضى بالمقارنة مع الأصحاء، فإنهم كانوا يكتبون بسرعة باللغة تقريراً على جيتهم المكتشفة حديثاً لألزهايمر.

بحلول منتصف سنة 1996 كانت دراسات الحالة - الضابط قد قدمت ما يقارب من ذرية من الجينات المشبوهة في المرض

متاخر البدء. مع ذلك، ففي معظم الحالات خرقت دراسات المتابعة المعطيات. من المحتمل جداً أن يخالف الحظ في المستقبل بعض هذه الجينات المرشحة؛ إن جينة ألفا 1 أنتي كيمو تريبيسين على الصبغي 14 على سبيل المثال تقع الآن موضع الشك المريب. ولكن حسب وجهة نظري، فإن دراسات الحالة - الضابط كثيراً ما تجرى على عدد قليل جداً من الحالات بحيث لا يمكن استخلاص نتائج موثوقة. إذا صح بأن جينات متعددة تحرض ألزهايمير متاخر المنشأ، فإن المجموعة المشكلة من مئة شخص مختارين عشوائياً من الناس قد تكون عشوائية كثيراً، ومتفاوتة جينياً بشكل زائد، وأصغر من أن تبني قياسات إحصائية حقيقة حول مخاطر الجينة الكامنة. يجب اختبار آلاف الأشخاص من الكثير من الدراسات المستقلة لاستبعاد النتائج الزائفة.

مع الالتزام بمنهج الارتباط الجيني التقليدي في البحث عن الجينات، بدأت مجموعةنا في مشفى ماساتشوستس العام في ربيع سنة 1996 بتحليل مخزون الد.ن.أ العائلات الكبير الذي كان في متناول أيدينا. قرب حلول الصيف، بدأ شعور قديم بالحظ يعود إلى عظامي. لم يكن صبغي واحد فحسب بل صبغيان مفحوصان - 3 و 12 - يعطيان إشارة على وجود جينات خطورة. كانت وسامات الد.ن.أ تنعزل مترافقه مع الأشخاص المصابين بالمرض! كان المؤتمر العالمي الخامس عن داء

الزهايمروالاضطرابات المتعلقة به سيعقد قريباً في أوساكا في اليابان، وعملنا بجهد لكي نجمع معطيات أكثر لنلحق ونعلن الأخبار.

كان الوقت فاصلاً. اتصلت ماريلين ألبرت من مشفى ماساتشوستس العام إلى أوساكا في غرفتي بالقصر الملكي قبل موعد حديثي بساعتين فقط وأعلمته بالأرقام النهائية.

كنت أعاني من فتور السفر وكانت ممتلئاً بالقهوة وبمشاعر الإثارة لأنني سأعلن الموجودات، لذلك كنت مخبولاً في الوقت الذي وصلت فيه إلى قاعة المحاضرة وأصبحت أكثر ذهولاً فأكثر عندما أسقط المعاون كأس الماء من على المنبر وبدأ يزيل باجتهاد قطع الزجاج حتى أن أصابعه التي بدأت تتنفس. وحيث أني أتشاءم من اللعنات، فقد اعتبرت ذلك على أنه سحابة بعيدة منذرة بالمطر. أمام عدة مئات من المستمعين، أعلنت عن اكتشافاتنا على الصبغي 3 و 12، وعندها أمرت سحابة المطر بغزاره. وقف بيغي باتريك - فانس لتعلن أن فريقها، قد عشر أيضاً على جينة ألزهايمروتأخر البدء على الصبغي 12 عن طريق تحليل الارتباط الجيني.

مرة أخرى بدأ يسمع وقع حوافر خيل السباق المألف. لماذا كلما يظهر شيء مثير يظهر المنافسون على الفور؟ مع ذلك، لا يمكن أن يعتبر وقع حوافر خيول السباق هذا سوى

أمراً جيداً في مصلحة كشف الحقيقة والتقدم للأمام. بدون شك كانت الأمور تقدم بسرعة نحو الأمام.

كان وقع حوافر الخيل في زاويتنا الجينية الخاصة، مجرد طفر ودبيع مقارنة مع قرع الصواعق الذي بدأ يهز بوضوح عالم الدوائيات. كانت الخيالة تشتمل على كل شخص ابتداء من شركات الأدوية الضخمة المتفاخرة إلى أصغر شركات التكنولوجيا الحيوية. كل كان قد همز بأنماطه المتنوعة مما يعتقد أنه دواء لأنزهaimer، وانطلقا بأقصى سرعة وراء ثرواتهم. اجتمعت الأمور جمياً في هذه المستعمرة العالمية في السنوات القليلة الأخيرة - التبصر في العلوم الحيوية، والحوافر القوية، والاختراعات التكنولوجية. بالنسبة للكثير من الناس، كانت أقوى قوة جاذبة هي النظرية النشوانية.

خلال سنة من بداية ظهور أعراض فران الواضحة، بدأت شقيقة أخرى تبدي علامات نقص الذاكرة المزمن. وحيث أنهم قد شاهدوا كيف تطور العجز عند والدتهم، فقد أدرك أفراد عائلة نونان العلامات - «تغير الشخصية»، التركيز على أمور صغيرة وعدم تجاوزها، الزورية، التسيان، وتلك النظرة «الذاهلة» - بكلمات الأخت الكبرى، بات. بسبب والدتهم، كانت هواياتهم مرفوعة دائماً. كان هناك أissى ثابتَا يستمر «ويستمر. كنا نجد أنفسنا باستمرار نكرر مأسينا» كما تقول بات. لجأ الكثير منهم للمساعدة في علاج الاكتتاب الذي أصيبيوا به. كانوا يدركون بما أنه لا يوجد مهرّب فإنه يتوجب عليهم شن هجوم. ربما كان الأمر سهلاً لو كان جيلهم هو الوحيد الذي يواجه أليزهایمر. ولكن فيما بينهم، كان لديهم اثنان وعشرون ولداً وحفيداً واحداً، مع عدد كبير من الحفدة في الطريق، وكلهم معرض بنفس الدرجة. بسبب مصير أولادهم، وأولاد أولادهم قرروا مساهمة الد.ن.أ. هم لأبحاث مشفى ماساتشوستس العام. قد تساعد عينات دمائهم في تحرير عائلتهم.

- 12 -

مغامرة في الأمل

لا يوجد شيء سري، لا يمكن أن تكشفه؛ ولا شيء خفي، لا يمكن أن نعرفه ونظهره.

- لوقا 17:8 -

حتى بينما كان حلزون الد.ن. أ يمسح بحثاً عن جينات أخرى تسبب داء ألزهايمر متأخر البدء، فقد كانت تنتشر عبر مجتمع الأبحاث ترنيمة حماسية. أوقف النشواني بيته وستوقف داء ألزهايمر. لم يكن كل العلماء يعتقدون بأن هذه المداخلة الدوائية سوف تنجح، ولكن كان العدد المعتقد كبيراً إلى حد أن ذلك كان يسبب نشاطاً مذهلاً في صناعة الدوائيات والتكنولوجيات الحيوية. ربما كانت المعالجات التي تستهدف الشدات التأكسدية أو الالتهابية تنقص من سيل المرض الجارف أسفل التيار في الدماغ، ولكن لتعطيل الإمراضية في براعتها يرغب المرء في توجيه ضربة أعلى ما يمكن في التيار،

والنشواني - بيتا - وتجمعته في البروتين النشواني - كان أبعد هدف مرئي في أعلى التيار.

مثل أي دواء آخر، كانت مثبتات النشواني - بيتا تتطلب المثابرة والدعاء، ناهيك عن استثمار أقله 200 مليون دولار وزمن من الفكرة - إلى - السوق لا يقل عن عشر سنوات، إذا حالف الحظ. يفشل حوالي 90 في المائة من الأدوية المعقولة، ولا تصل إلى نهاية خط قناة الشركة الطويل. كان مثبت النشواني - بيتا - الذي ينبع من نظرية، من افتراض، من ادعاء لا يزال تجريبياً - يصنف في أكثر أنواع الخطورة بالنسبة لإطلاق الدواء. قد يبدو النشواني - بيتا آثماً، حيث أن جميع شذوذات الجينات المكتشفة كانت تقود إلى تجمعه وترامكه في الدماغ - الأدمغة التي تموت فيها العصبونات. ولكن، مرة أخرى، ليس لدينا دليل نهائي على أن النشواني - بيتا هو القاتل الرئيسي. لكن لم تكن توجد نظرية أفضل، على الأقل لا توجد نظرية تلقى قبولاً سنة. وفي نفس الوقت كانت الصناعة الدوائية تحت ضغط شديد لأن تفعل شيئاً تجاه المرض الذي يؤثر في ما قدر بأنه 12 إلى 14 مليون شخص في أنحاء العالم. والمحتمل كثيراً أن هذا الرقم أعلى بكثير حيث أن الكثير من الحالات يمر دون أن يذكر.

في بداية سنة 1997 كانت شركة سيببيا للعلوم العصبية -

وهي شركة تكنولوجية حيوية صغيرة تقع على رمية حجر من المحيط الهادئ وعلى بعد قليل من مركز لا جولا للتسوق - على طريقها لصنع مثبط للنشوانى - بيتا، على الرغم من أنه بدائي جداً. كانت سيبيا وأحد شركائهما الدوائين، بريستول - ميرز سكوب، قد توصلتا إلى «دال» مثير للاهتمام، مركب مبدئي بدا واعداً في أنابيب الاختبار ولكنه لا يزال يواجه عقبات هائلة إذا أراد أن يحقق آثاره المرغوبة في الدماغ. بعد أن يمر بعملية تنقية شديدة، يجب عليه أولاً أن يثبت نفسه في الاختبارات قبل السريرية، في كل من أنابيب الاختبار والفتران. ثم إذا حصل على موافقة إدارة الطعام والأدوية، عليه أن يكمل بنجاح ثلاث مراحل من الاختبارات السريرية في البشر.

كان رئيس سيبيا والباحث الأساسي فيها ويليام كومر يعلم تمام العلم أن قطع كل تلك المسافة يتطلب دقة معصومة عن الخطأ، وصبراً طويلاً، وأكثر من قليل من الحظ. يجب على دوائهم أن يصل ليس فقط إلى الأمعاء، بل أن يقطع كامل الطريق إلى داخل الدماغ المعقد، وكلما زاد قربهم من ذلك الدماغ البعيد، كلما زادت الأمور المختلفة التي يواجهها دواؤهم .

كان كومر عالم كيمياء وأدوية قد عمل قبل أن يأتي إلى سيبيا في بريستول - ميرز سكوب أكثر من ثلاثين سنة، وكان في معظم تلك الفترة يدير قسم الأبحاث والتطوير لشركة

بريستول في جميع أنحاء العالم، ولقد رأى أكثر من عدة مركبات تخطو فقط إلى حتى المرحلة الثانية من الاختبارات السريرية البشرية على طول خط الأبوب، وهي المرحلة التي يضع فيها اختبار الدواء على عدة مئات فقط عادة من الأشخاص فاعلية وسلامة الدواء على المحك. من ناحية أخرى، فقد قاد في كامل الطريق عدداً من الأدوية الناجحة، أدوية مثل بوسبار دواء بريستول المضاد للاكتئاب، وتاكسول، الذي هو اليوم أكثر أدوية السرطان مبيعاً في الولايات المتحدة. بعبارة أخرى، لم يكن كومر باحثاً أساسياً عادياً في التكنولوجيا الحيوية؛ ولم يكن مهتماً فقط بجانب الدولارات والسترات من المعادلة. تقول ماريا كونانز، وهي عالمة كيمياء تدير دراسات سيببيا في أنابيب الاختبار بأن «بيل كان غير عادي في أنه كان شغوفاً - بل حتى مغرماً - بالعلم».

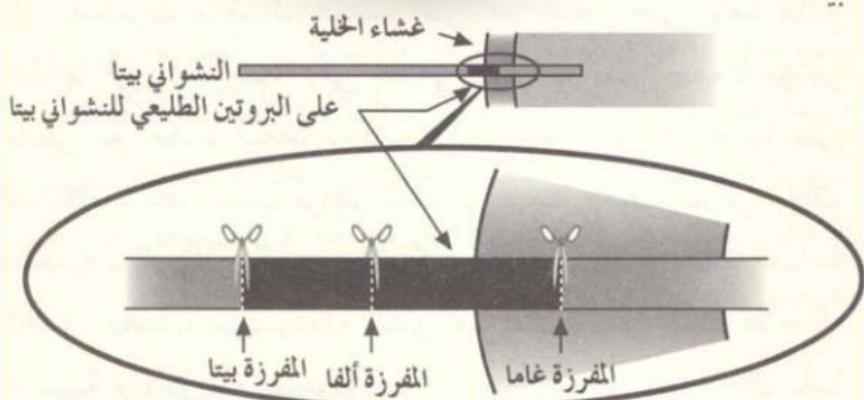
كنت على علم بما كان كومر وسببيا ينويان القيام به لأنني بقىت على صلة وثيقة بستيف واغنر - مدير برنامج سيببيا لألمزهايمر - منذ أن التقينا في ماراثيا في إيطاليا، منذ عقد من الزمن تقريباً. كنا أنا ووااغنر وسام سيسوديا قد سميما أنفسنا «الثلاثي». كانت مهاراتنا تكمل بعضها البعض بشكل مناسب. قررنا بتفاؤل في ليلة من الليالي ونحن نشرب شيئاً من الشراب أننا بينما نحن الثلاثة سنحل معضلة ألزهايمير. أنا كعالم جينات سأهتم بمعرفة هل هناك جينات أخرى وأي جينات تساهم في

المرض؟ في حين كان سيسوديا، عالم الأحياء الخلوية سيحاول معرفة كيف - كيف تقدم الإلإمراضية بالضبط. أما واغي، عالم الكيمياء الحيوية، فإنه سيقدم الكيف النهائية - كيف يمكن للإلإمراضية أن توقف؟ (مع أن هذا الكتاب مليء بلماذا، لا يوجد في علم الأحياء الرسمي لماذا، لأنك لا تستطيع أن تجيب لماذا تقوم الجزيئة بذلك وكذا، لأنه مهما كان يبدو أن الجزيئة واعية، فإنها خاوية من القصد الهدف).

استمرت مناقشاتنا الهامة على هذا النحو حتى يومنا هذا، نتبادلها في المطاعم، وفي مقاهي الشراب كلما جمعنا مؤتمر عالمي مع بعضنا البعض. كثيراً ما كنا نظن بأننا قد تغلبنا على المشكلة - ماذا يسبب تراكم التشواني - بيتا وكيف يمكن إيقاف العملية - إلى أن تظهر معطيات جديدة تستلزم إعادة صياغة كاملة. يصف سيسوديا، الذي هو الآن رئيس قسم الأحياء العصبية والأدوية والفيزيولوجيا في جونز هوبكنز، الحال بأننا «نمضي وقتاً ممتعاً، ولكننا أيضاً مستعدون لتحدي بعضنا البعض. إذا اختلفنا مع بعض كثيراً، نذهب إلى المقهى ونشرب القهوة معاً».

لا داع للقول بأن أمام الحقل شوطاً طويلاً جداً قبل أن يتوقف كل سؤال من أن يقود لآخر. إذا حصل ذلك على الإطلاق. مع ذلك، فلقد قرر تحالف بريستول - سيببيا، كما قرر عدد ضخم من مصممي الأدوية، أن يغرسوا من نوع الأدلة

المتوفرة. اختاروا المُفرزة غاما كهدف لدوائهم، وهي واحدة من أنيزيمين غير محددين يعتقد أنها معا يحرران النشواني - بيتا. أبطئ من عمل غاما وقد تستطيع أن تؤخر من إفراز النشواني - بيتا. على ذلك فقد كانوا يعملون بناء على افتراض مزدوج: أن النشواني - بيتا الزائد هو بطل ألزهايمر المميت وقاتل العصبونات؛ وأن المُفرزة غاما، والتي توجد فقط بالاسم، حيث أنه لم يعزلها أحد قط، هي الأداة التي تحرر النشواني - بيتا.



الشكل 12. البروتين الظليعي للنشواني بيتا وموقع المُفرزات. استهدف تحالف بريستول - سيببيا المُفرزة غاما. رسم: روبرت د. موار

ظهر التصور لهذا المخطط بالذات ضد ألزهايمر في أواخر سنة 1990 خلال عاصفة ثلجية شديدة تحجب الرؤيا في لوسيفيل، كنتاكي، قبل أن يصل كومر وواغنر إلى سيببيا بثلاثة أشهر. عندما كان واغنر في جامعة كاليفورنيا في إرفайн، كان

قد بدأ بتكوين شركة موجهة نحو تطوير اختبار تشخيصي يكتشف تحرر النشواني - بيتا، وكان يبحث عن من يساعد في توجيه البحث وتمويله. أما كومر الذي كان حيئذ في بريستول، فقد كان يفكر بالتقاعد من بريستول بغرض وحيد وهو وضع نفسه تحت تصرف شركة متفرعة لإيجاد دواء لأنزهايمر. كان قد انزعج من سير الصناعة الدوائية البطيء فيما يتعلق بعلاج الأمراض التنكسيّة. وعزز هذا الموقف، أنه كان شاهداً على إصابة أمه بالمراحل الأخيرة لأنزهايمر وحالتها النباتية التي كانت تسوء باطراد. لم يكن وضع والده أفضل حالاً. كان أعمى، ومصاباً بمرض في العضلات يشبه باركنسون، وملزماً بالكرسي المتحرك بسبب عملية تبديل ركبة فاشل. كان كومر، الذي «خلق ليكتشف الأدوية»، مستاءً أكثر من أي وقت مضى من مدى عجز الطب على تقديم أدوية للاضطرابات المتعلقة بالهرم. كان الظن بأن الناس يموتون لمجرد التقدم في العمر تبسيط لشّر المرض، لأن أبويه كانا ببساطة يتلقّان من أشكال مرضية مختلفة تعزى كلها مع ذلك إلى الهرم.

عرف شخص الرجلين أحدهما على الآخر، وفي عطلة العيد، وبعد أن كان واغتر قد عاد إلى ولايته الأصلية لقضاء العيد في حين كان كومر على مقربة في إيفانسفيل يزور أهل زوجته، انتهز الفرصة للقاء في بهو فندق حياة ريجنسي في لويسفيل. بينما كانت العاصفة الثلجية تعصف في الخارج تكلم

الشخصان مع بعضهما لمدة أربع ساعات. يذكر واغنر بأنه «تبلورت خلال اجتماعنا الأول فكرة المضي وراء الطرق التشخيصية والعلاجية لألزهايمير، كان لدى بيل خبرة في إجراء معاملات موافقة إدارة الطعام والأدوية وفي جمع الفريق اللازم. أما أنا فكانت لدى الخبرة في البروتين الطبيعي للنشوانى بينما وفي النشوانى - بيتا».

يبينما يذكر كومر بأن «شركات الأدوية كانت تصنع الجيل الرابع والجيل الخامس من المضادات الحيوية، أو الجيل الثالث والجيل الرابع من مضادات الاكتئاب، وببساطة فقد كانوا لا يخطون أبداً بأي اتجاه إذا لم يكونوا يعرفون سبب المرض. وبالخاصة فإنهم قد بقوا بعيداً عن أمراض التنس العصبي، لأنهم لم يكونوا يعرفون من أين يبدأون وكانت المجازفة المالية كبيرة. لكن كليات الطب الجامعية كانت تقدم الأدلة، ومع أنه لم يثبت أي شيء بعد، فقد كنا أنا وستيف متفقين على أن الأمر يستحق نقل التفكير إلى مرحلة اكتشاف الدواء - بلاحقة ألزهايمير بإبطاء إنتاج النشوانى بيتا. الأفضل أن يكون لدينا مركبات من أن يكون لدينا نظريات».

كان كومر، الأكثر لياقة بحكم أنه أصغر بعشرين سنة من واغنر، نشيطاً جداً في قاعات اجتماع مجالس الإدارة قدر نشاطه في ملعب التنس. كان يطلق عندما يتحدث عن اختراع الدواء العنوان للتفاؤل، كما كان يفعل واغنر، وكما كان يفعل معظمها.

إن حل المشاكل المتعلقة بصناعة الأدوية كان يعتبر بأنه لا يوجد أي مزلاج حاجز، من منطلق أن «هذا - يمكن - أن - ينجح»، ويمكن تخيل مقدار الطاقة التي كانت تولد من الرجلين في بعد ظهر ذلك اليوم المثلج.

بعد اجتماع كومر وواغنر الأولى في أواخر سنة 1990، رتبت الكثير من الأمور في وقت قصير جداً. كان مدراء سيببيا يبحثون عن قيادة جديدة ووجه لشركتهم. كانت سيببيا، وهي إحدى أقدم مؤسسات التكنولوجيا الحيوية في البلاد، قد أنشأت سنة 1981 من قبل فريديريك دي هوفمان رئيس مؤسسة سولك، وقد جاء اسم سيببيا من الحروف الأولى بالإنكليزية لمؤسسة (سولك للتكنولوجيات الحيوية وشركاتها الصناعيين)، وكانت سيببيا التي يسميها كومر «الولد الأول لسولك» تنفذ عقود أبحاث لشركات كبيرة، ولم تزدهر في الواقع لتقوم بمشاريعها الخاصة. انتهى المطاف بمجلس إدارة الشركة، الذي كان يريد أن يعيد الشباب إلى سيببيا، ليس فقط بأن يشتري شركة واغنر الغرة وتعيين واغنر مديرًا علميًّا فحسب، بل عينوا أيضًا كومر ذا الخبرة الواسعة رئيسًا جديداً لسيببيا والباحث الأساسي فيها.

وهكذا ولدت شركة سيببيا جديدة للعلوم العصبية، وهي الشركة التي تطور بشكل أساسي الأدوية صغيرة الجزيئات التي تستطيع أن تتجاوز الحاجز داخل - الجسم بنجاح أكبر من الأدوية كبيرة الجزيئات. كان حوالي 50 في المئة من الجهد

المستكشف للدواء يبذل في أدوية ألزهايمير، مع برامج إضافية تستهدف الحالات العصبية التنكسيّة. كان العنصر الجوهرى لتقديمها هو أحدث طرق الاختبارات الحيوية والطرق الآلية. المسح الواسع - الفحص السريع لعدد كبير من المركبات لتقدير قدرتها على تعديل هدفاً حيوياً معيناً. الكيمياء التركيبية - الصنع السريع لمركبات جديدة.

الكيمياء الطبية - ضبط تكوين المركب للتأكد من أمثل سلامة وتوزع في الجسم وانتقائية وقدرة عندما يستهدف عملية حيوية معينة. إن هذه القدرات أمر أساسي في عالم اكتشاف الأدوية المتقد النيران. كان على سيبيا، وهي شركة تكنولوجيات حيوية قديمة، أن تعزز قوتها في كل مجال من المجالات.

ثم جاء الاكتشاف الذي يمثل نقطة تحول سنة 1992 الذي أقنع عدداً كبيراً من المؤسسات الدوائية بأن تعمل بجدية على ملاحقة النشواني - بيتا. فكما تم إدراكه فجأة، فإن النشواني بيتا لم يكن مجرد منتجًا ثانويًا يحصل بسبب خلل خلوي، بل كان جزئياً تفرزه الخلايا في كامل أرجاء الجسم. ولا يشكل خطراً إلا عندما يتراكم في الدماغ . وحيث أنه كان يعتبر في الماضي ظاهرة متعلقة بالمرض وخاصة بالدماغ، فقد كان الظاهر أنه صعب المنال. أما الآن فقد صار باستطاعة الباحثين أن يأخذوا عملياً آية خلية ويزرعونها في طبق ، ومن ثم يلقون عليها المركبات المختلفة، آملين بأن يجدوا أن واحداً منها على الأقل

يعيق إفراز الخلية للنشوانى - بيتا.

كان ذلك بالنسبة لشركة بريستول - ميرير سكوب و الشركات الدوائية الأخرى بمثابة ضوء أخضر مهم جداً للانطلاق . وكما يلاحظ كيثن فيلسنستاين ، وهو عالم أحيا جزيئية و عالم أساسى في بريستول فإن هذا الاكتشاف قد «غير محور تركيزنا ، كان لدينا أربعة علماء أحيا فقط يعملون على ألهائيمر ، ولكن عندما أدركنا أننا نستطيع أن نقيس النشوانى - بيتا فكان ذلك كان يقول لنا بأنه يجب أن نحاول أن نصمم نموذجاً ماسحاً» لمثبت للنشوانى بيتا . (بينما في شركات دوائية أخرى ، فقد رأت الإدارة العليا أن الجري وراء النشوانى - بيتا يحمل مخاطر كبيرة ، وأوقفوا محاولات الكيميائيين .) وظفت بريستول المزيد من الكيميائيين ، وببدأ فريق بريستول الماسح ، الذي يعمل في مركز أبحاث الشركة في والينغفورد في كونيكتيكت يمسح بشكل عشوائي المواد الموجودة في مكتبة بريستول والمكونة من مئات الآلاف من المركبات بحثاً عن جزء يمكن أن يثبط عمل المفرزة بيتا أو غاما المفترض أنهما يحرران قطعة النشوانى - بيتا . كانت شركة بريستول ، مثلها مثل الشركات الأخرى الكبيرة ، قد جمعت ثروة من المركبات الكيميائية من العدد الذي لا يحصى من المشاريع التي أجريت عبر السنين ، وكان معظمها قد صنع في المختبرات وليس طبيعياً . لم يمض وقت طويل حتى استطاع كيميائيو بريستول أن

يصيّوا بعض الأهداف - مركبات مثيرة للاهتمام يمكنها مبدئياً أن تقلل من إنتاج النشواني - بيتا. كان يبدو أن المركبات التي وجدت تبطل بالذات عمل المفرزة غاما في قص البروتين الطبيعي للنشواني بيتا.

وفي الطرف الآخر من البلاد، كانت سببيا بشكل مماثل تجرب في مكتبتها الأكثر تواضعاً، بحثاً بشكل أساسى عن جزيئات قد تعيق المفرزة بيتا. كانت تلك هي نفسها المفرزة التي اعتقاد جورج غلينر أنه قد أمسك بها، مع أن مختبره بعد وفاته لم يقدم أي دليل مقنع على ذلك. وفي بحثها، كما تفعل شركات التكنولوجيا الحيوية، عن شركة دوائية كبيرة قادرة تدعم عملها، أثارت سببيا إعجاب بريستول. يقول فيلسنشتاين بأن «الشعور العام كان بأن سببيا شريك جيد لنا. لقد كانوا يعملون على المفرزة بيتا بشكل كامل تقريباً، بينما ساقتنا مركباتنا نحو المفرزة غاما. ولذلك فها نحن ببرنامج متوازيان ملتزمان بإيقاف عملية إنتاج النشواني - بيتا. يمكن لهذا التعاون أن يزود بريستول بيد عاملة أكثر مما يتوفّر لدينا ويمكنه أن يساعد في مشروعنا للنشواني - بيتا».

وفي الحصيلة شكلت بريستول الضخمة شراكة اتحادية مع سببيا الصغيرة في صيف سنة 1995. كان كيفن فيلسنشتاين هو المشرف على العملية، وكان مسؤولاً أمام بيри مولينوف، نائب رئيس قسم اكتشاف الأدوية في مجال العلوم العصبية.

لم تكن بريستول وحدها على الإطلاق. بحلول منتصف العقد كانت شركات نوفاريس، وإيلي ليلي، وفايزر، وبارك - ديفيس، وفارماسيا وأبجون، وسميثكلاين بيتشام، وهويسنت ماريون روسيل، وكل شركة أخرى عملاقة تقريباً في مرحلة أو أخرى من بحثها في النشواني - بيتا و/أو البروتين النشواني. وكما فعلت بريستول، فإن بعضها اختار شريكاً تكنولوجياً حيوياً ليسهل البحث. كانت محاولة التدخل بنشاط المفرزات القاطعة خطة واحدة فقط من الخطط المطبقة. كانت المناهج الأخرى تتضمن إيجاد مركبات يمكنها أن تمنع النشواني - بيتا الموجود مسبقاً بشكل زائد من التراكم في بروتين نشواني، أو تسهل تفككه، أو تشجع على التخلص منه من الدماغ.

كانت الكثير من الشركات الأخرى توسع مراهناتها بتطوير، إضافة إلى دواء نشواني - بيتا أو أكثر، مركبات تستهدف أهدافاً تتعلق بالزهايمر مختلفة تماماً. أدوية تحافظ على المواد الكيميائية في الدماغ أو تستبدلها. أدوية تعزز عوامل نمو العصبونات. أدوية تخفف الالتهاب الدماغي. أدوية تتحكم بتدفق الكالسيوم إلى العصبونات المريضة. أدوية تقمي ثورة الجذور الحرة الدماغية. كان هناك في الطريق أيضاً خطط لاستبدال خلايا الدماغ المفقودة بخلايا جذعية عصبية، وهي الخلايا الناشئة التي تصبح عصبونات. كلما زاد عدد الأهداف والطرق التي تتبعها الشركة، كلما زادت فرص الشركة في

تحقيق إصابة قريبة من مركز الهدف. لكن الكثير من هذه الجهود، حتى لو نجحت، لا تقوم بأكثر من تخفيف الأعراض والعواقب المتردية للإمراضية. كانت مداخلة النشواني - بيتا هي المقاتل الحقيقي، حيث كما هو مفهوم، فإن النشواني بيتا هو المصدر الأساسي في أعلى التيار لعدد كبير من الكروbus الموزعة في أسفله.

أغرى عدد من شركات التكنولوجيا الحيوية الصغيرة بالنشواني - بيتا إلى درجة أنهم جمعوا كمية كبيرة من المال وجازفوا بالانطلاق لوحدهم، بدون شريك متعدد. في معظم الحالات.

كانت الغلة المأمولة في آخر الخط هي أنه إذا أظهر برنامجهم في المسح أو دواعهم الوليد أية جدار، فإن شركة كبيرة ما سوف تشتريهم وتنشط أعمالهم لينطلقوا بعربة ذهبية لماعة في أرجاء السوق. وعلى العكس تماماً، فإن سببها لم تجاذب بأي قدر من المال. بدلاً عن ذلك، سعت للحصول على رأس المال عبر عقود مع الشركات الكبيرة، حيث كان المدراء يفضلون نسبة أقل من الأرباح من أن تمتلكهم شركة أخرى.

إن شغف مثل هذا العدد الكبير من الشركات، الكبيرة والصغيرة، بالمراهنة بنسبة كبيرة على محاصرة النشواني - بيتا ليس لغزاً محيراً. هناك قاعدة معتمدة في عالم الصناعة الدوائية

اليوم تقول بأنه إذا كان يبدو أن المنتج المفترض لن يحقق مبيعات بمقدار 100 مليون دولار في عامه الثالث في السوق، فإنه لا يستحق التطوير. كانت التوقعات حول دواء مفید في ألهائيمر تفوق ذلك بكثير. يقول لاري ألتستيل وهو عالم متقدم سابق في إيلي ليلي بأنه «من غير المتوقع أن دواء فعالاً ضد ألهائيمر سيحقق مبيعات ببليون دولار منذ إطلاقه، ولكن إذا ثبت أنه فعال وآمن وسهل الاستعمال وثبتت المعايير الأخرى فإن مبيعاته السنوية الفصوى يمكن في النهاية أن تكون في معدلات أكثر من بليون دولار». توقع آخرون أرقاماً أعلى حتى لمجمل المبيعات السنوية - بمعدل من 2 إلى 6 بليون دولار. من بين جميع الأدوية المتوفرة في العالم، لا يحقق إلا عدد محدود على الأصابع مبيعات أكثر من بليون دولار. إن البروزاك، على سبيل المثال، وهو مضاد اكتئاب تصنعه إيلي ليلي وهو واحد من أكثر قصص النجاح شهرة في الصناعة الدوائية، يجلب دخلاً سنوياً في حدود 3 بليون دولار.

ربما لم تكن الصناعة الدوائية قادرة على التخلص من المغامرة على النشواني - بيتا. نشرت مجلة الاقتصادي سنة 1998 تقريراً يقول بأنه «لا يوجد أي خلاف على أن شركات الأدوية الكبيرة تحتاج إلى تحسين إصدارها لأدوية جديدة»، لكي تحافظ «على معدل نمو الدخل الإجمالي الحالي البالغ 10 في المائة بدون اللجوء إلى المزيد من الاندماجات»، وأن

الشركات العشر الكبرى «يجب أن تزيد في إنتاجيتها عشرة أضعاف». لا يوجد مكان للإنجازات الصغيرة. ولكن، ماذا لو، أن في حالة مثبط النشواني - بيتا، ذهبت الجهود الهائلة وبلايين الدولارات التي بذلت على مجرد نظرية وافتراض وادعاء لا يزال تجريبياً هباءً مثيراً؟ ماذا لو لم تتحقق حاصرات النشواني - بيتا هدفها؟

يعلق ليون ثال، رئيس قسم العلوم العصبية في جامعة كاليفورينا في سان دييغو بأنه «بعد عشر سنوات من الآن، قد ننظر إلى الوراء ونقول، يا صاح، لقد كنا أغبياء»، يبدو أن إمراضية ألزهايمر ترجع إلى المعالجة السيئة للنشواني - بيتا. مع ذلك لا ندرى ما إذا كان ألزهايمر يحصل بسبب سبب واحد أو عدة أسباب». الهرم إضافة إلى العرق إضافة إلى مخاطر البيئة إضافة إلى تراكم النشواني - بيتا إضافة لبروتين التاو غير الطبيعي إضافة للالتهاب إضافة للشدة التأكسدية - ربما تتسبب الإمراضية عن كامل الحصول.

مع ذلك، فإن معظمنا كان ينظر إلى النشواني - بيتا على أنه العامل السمي الأساسي. إن الدليل على قوة نظرية ما، هي أن تكون جاهزة لأن توضع موضع الاختبار، وعندما وحدت بريستول وسيبيا قواتهما في منتصف سنة 1995، كانت النظرية النشوانية تبدو ناضجة من ذلك المنظور. مع أنها لم نكن نستطيع أن نكون متأكدين بشكل مطلق أن الببتيد النشواني - بيتا هو

العنصر السمي في المرض، فقد كانت النظرية الشائعة تفترض أنه أول ما تبدأ هذه الปฏيدات بالتجمع الذائي لتشكل أليافاً صغيرة، فإنها تكون صغيرة إلى الحد الذي تستطيع معه الوصول لأركان وشقوق الجدار الخارجي، وبالتالي ابتداء الآلة القاتلة داخل الخلية. ومع تجمع الليفبات أكثر، فإنها قد تصبح أكبر من أن تثبت لنفسها موطن قدم للقتل وتفقد بذلك سميتها. ظهرت مجموعات تمضي كامل وقتها في دراسة تراكم النشواني - بيتا، مع اهتمام خاص بنمط النشواني بيتا 42 الأطول، والذي هو على ما يبدو أكثر فتكاً والذي يتراكم بسرعة كبيرة.

كان هناك، ضمن الباحثين في النشواني أنفسهم، جدال فيما إذا كانت اللويحات بحد ذاتها سمية. كان الكثير يشعر - وأنا من بينهم - بأنه عندما يشكل النشواني - بيتا اللويحات الناضجة، فإنه يفقد سميته. لكن علماء آخرون كانوا يعتقدون بأن اللويحات تشكل مجمعاً يمكن أن يكون سرياً.

كان مما دفع النظرية النشوانية إلى أن تختبر، وجود معلومات حيوية كافية، وأكثر مما يكفي من الحواجز المالية. لكن ربما كان أكثر ما يبحث الباحثين هو الإلحاح الطبيعي المتزايد لإيجاد معالجة فعالة ضد ألزهايمير. يقول بيل كومر بأن «إدارة الطعام والأدوية كانت منذ فترة من الزمن تحت ضغط مستمر، حيث أن ألزهايمير قد انتقل إلى رأس قائمة الأمراض الاجتماعية». واستمرت قصص المشاهير الذين أصيبوا بالزهايمير

تصب الزيت على نار الدعاية ضد المرض. عندما قدم الرئيس السابق رونالد ريغان في 5 تشرين الثاني سنة 1994 رسالته الخطية إلى الشعب يعلن فيها بأنه مصاب بألزهايمر، ارتقى الإدراك العام لهذا المرض القاتل إلى مستويات أعلى.

حيث أن الأميركيين المتقدمين في العمر كانوا القسم من الأمة الذي يتزايد أكثر من غيره، فقد كان ألزهايمر على الدوام في تزايد مستمر. توقع البعض أنه قد ينتقل قريباً من المرتبة الرابعة بين أكثر أسباب الوفيات إلى المرتبة الثالثة، متتجاوزاً السكتة الدماغية، حيث أن الأدوية التي تعوق دون حصول السكتة قد أثبتت فاعليتها الكبيرة. ما لم يتم الوصول إلى علاج ناجع، فإن عدد الأميركيين المصابين بألزهايمر سوف يتضاعف ثلاث مرات، حسب التقديرات، إلى أن يصل إلى 14 مليون شخص في سنة 2050 أو قبل ذلك. توقع البعض بأن ألزهايمر سيصبح أكثر الأمراض تزايداً في العالم المتقدم. إن الذين ولدوا في فترة ازدهار الولادات بعد الحرب العالمية الثانية قد بدأوا بالوصول إلى عمر الخمسين، وهم يرون ألزهايمر أمامهم وكأنه فيروس إيبولا المخيف الذي يتضرر أن يصيغهم.

(كما تدل التقارير اليوم، فإن 4 ملايين أمريكي مصابون بداء ألزهايمر، بالمقارنة مع 12 إلى 14 مليون ذكرت التقارير وجودهم في أنحاء العالم). قد يكون الرقم المنخفض في أرجاء العالم يعكس قلة الإخبار عن الحالات في البلدان الأخرى، و/

أو بسبب أنه لدى الولايات المتحدة مجموعة سكانية أكثر تقدماً في العمر من الكثير من البلدان، حسبما تقول جمعية ألزهايمر).

لا داع للقول بأن التكاليف العاطفية التي يسببها ألزهايمر للمرضى، وعائلاتهم، والأشخاص الآخرين الذين يقدمون الرعاية تصل إلى حد لا يمكن حسابه. إن ما يمكن حسابه هو تكاليف الرعاية الصحية، والتي تبلغ بالنسبة لأنزهايمر حدود 100 بليون دولار سنوياً. بالطبع، فإن قيمة التكاليف ستزداد مع زيادة انتشار المرض. أما التكاليف غير المباشرة فقد كانت أكبر بكثير - نقص إنتاج الشركة، على سبيل المثال، بسبب الإجازات التي يأخذها الموظفون للعناية بفرد من أفراد العائلة مصاب بالمرض.

باختصار، فقد أصبح واضحاً أكثر فأكثر يوماً بعد يوم كم يسبب المرض من إفلاس للعائلات، وعبء على دور التمريض، واستنزاف للقوى العاملة للأمة، وسخرية بالنظام الصحي الذي لا تغطي فيه الحكومة الفيدرالية، ولا حكومة الولاية، ولا الضمان الخاص النفقات التي يحتاج إليها مريض ألزهايمر على مدار الساعة، لستين متعددة. يعلق بول رايا من جمعية ماساتشوستس لأنزهايمر بأن «المعونات الموفقة لمرضى ألزهايمر قليلة جداً. والقليل من المرضى فقط مؤهل لنظام العناية الصحية أو نظام المعونة الصحية». إن حقيقة أن 70 في

المئة من المرضى تتم العناية بهم في المنزل من قبل أفراد العائلة لسنين كثيرة وكثيرة يقدم صورة كثيبة تتاب الشخص عن أناس من المفروض أنهم قد وصلوا إلى «سنיהם الذهبية». يتبع رايا بأنه «في الحالة الاعتيادية في المنزل، فإن السيدة التي عمرها خمس وسبعين سنة تعني بزوجها - رافعة إياه إلى حمام الاغتسال، ومطعمه إياه، ومبدلته لحفاضه، وهي تشعر بالأسى على فقد الشخص الذي كانت تعرفه يوماً ما».

أما في المشهد الدوائي، فإن الدواء الوحيد الذي أقرته إدارة الطعام والأدوية حتى الآن لا يجدي كثيراً - مثبتات الكولينإستراز. مضى عشرون سنة منذ أن حصل العلماء على أول دليل على المشاكل الكيميائية الحيوية في المرض - أن مستويات الأستيل كولين تنخفض بشكل كبير في الدماغ بسبب تخرُّب العصبونات الكولينيرجية. وصل أول مثبت للكولينإستراز، الكوغنكس، إلى السوق سنة 1993 بعد أن تخطى ببطء طريق الإنتاج الإقرار المرهق. أما الدواء الثاني، أريسبت، الذي تصنعه إياسي، وهي شركة دوائية يابانية، والذي رخص في هذه البلاد لشركة فايزر، فإنه قد حصل على موافقة إدارة الطعام والأدوية فقط سنة 1996. أبدى الدواء أعراضاً جانبية أقل من الكوغنكس وكان فعله أفضل في بعض المرضى. أما الآن فإن الأدوية التي تعالج العجز الكيميائي العصبي قد أخذت رتبة متاخرة خلف الأدوية التي قد تمنع فقدان

العصبونات. مع ذلك، فإن دزينة من الأدوية الكولينيرجية الأخرى لا تزال ترهل في مسيرة التطوير، وبعضاً منها أصبح قريباً من رؤية النور. من المتوقع أن تستطيع أدوية الجيل الثاني أن تقدم كمية أكبر من دفقة فعالة من الأستيل كولين لمناطق الدماغ الأكثر تأثراً بالمرض.

إضافة إلى مثبط النشواني - بيتا الذي كانت تدعمه بريستول، فإن شركة سيببيا كانت تعمل على معزز للأستيل كولين. وحسب ما ظهر في عمله على الجرذان، فقد كان من المتوقع أن يقدم الدواء زيادة بخمسة وعشرين ضعفاً في الأستيل كولين في الحصين بالمقارنة مع الأريسبت الأقل فاعلية، حسبما يقول كومر. ما هو الأمل؟ أن يستطيع الدواء أن يجعل المرضى يستفيدون أكثر مما يمكن مما يبقي لديهم. يقول كومر بأنه «إذا أصيب شخص بالمرض، فقد يكون الوقت قد تأخر لعلاج الإلماضية المسببة، وباستعمال دواء الأستيل كولين، فإننا نستطيع على الأقل أن ننشط العصبونات الباقية وأن نحاول أن نزيد الاتصالات بين العصبونات وربما أن ننقد بعضاً منها».

كان لدى فريق بريستول الجبار القدرة على مسح آلاف من المركبات كل أسبوع، وذلك بمسح مكتبة بريستول من المركبات الدوائية العملاقة بسرعة هائلة بحثاً عن مركب يمكنه أن يوقف

نشاط المفرزة غاما بدون أن يعرف الباحثون هويتها، من أجل قهر المجرم السام - النشواني - بيتا - بدون دليل واضح على سميتها! (بنهاية العقد، فإن الشركة، مثل نظيراتها، استطاعت أن تمسح ما يعادل 100,000 مركب كل يوم). كم هذا مختلف عن مجرد عقد مضى عندما كان الكيميائي، المقيد بالخلط اليدوي للمواد الكيميائية، محظوظاً إذا استطاع أن يختبر فاعلية ثلاثين أو أربعين مركباً في السنة - وقد تباطأ عمله أكثر حتى بالحاجة لصنع المركبات أولاً بمشقة.

لم يمض وقت طويل حتى توصل قسم الكيمياء في بريستول، الذي يرأسه ديفيد سميث، بتوجيهه عدد من «الضربات» الجديدة للمفرزة - غاما - مركبات ممكن أن تكون مرغوبة. يشرح الكيميائي بين مونوز الذي كان يعمل كناظير سميث في سيببيا بأنه «عادة من أجل كل 10,000 مركب تفحصه، تتوقع إصابة واحدة، لا تحصل على الكثير من الإصابات، ولكن الإصابات التي تحصل عليها تكون عادة جيدة، وإذا كنت عالماً من الطراز الأول، فإنك تنطلق وتجري بسرعة كبيرة».

كانت اثنان من الإصابات تبدوان واعدتين بشكل جيد. أبقيت بريستول إحداهما في مختبراتها للمستقبل، بينما أرسلت الأخرى إلى سيببيا لمزيد من التطوير. هنالك، تحت توجيه ستيف واغنر، مدير الكيمياء الحيوية، مع اتصالات متكررة بين

الشركاتين الكبيرة والصغيرة، انطلقت فرق سيبا التي تعمل في المختبر (أنابيب الاختبار)، وفي الأحياء (الخلايا والفثاران) تبدأ العمل. إن تحويل «الإصابة» الموفقة إلى دواء يتناول ويصل الدماغ ويبطل عمل المفرزة غاما ويبقى في الجسم لعدة ساعات كان يتطلب معالجات لا حصر لها من قبل كيميائي الأدوية. بمساعدة محطتي الكمبيوتر «هومر» و«ليسا»، كان لا بد من إعادة تصميم مركبهم عدة مرات - عملية لا نهاية لها يتم فيها استبدال وتبدل الوحدات الكيميائية - للحصول على التأثير المرغوب فيه في مزارع الخلايا، ثم الفثاران، ثم أخيراً البشر. تقول ماريا كوناس بأنك «قد تظن أن ذلك ينبع عن عبقرية، لكن الأمر ليس كذلك، يتطلب الأمر الكثير من العمل المضني وقليلًا من الحظ. بدون ذلك المقدار القليل من الحظ، يمكنك أن تعمل حتى الفناء ولا تصل إلى أي نتيجة».

يعلق مانوز بأن «التحدي هو أن تصمم جزيئاً، يمكنك كما تفعل بالمفتاح أن تهزه عبر ريش القفل المختلفة. تريد أن تمتلك مفتاحاً ينزلق على كامل أسنان القفل ويفتح باباً واحداً فقط، وليس عدة أبواب». إن أصعب حواجز الجسم تشتمل على الكبد، وهو عضو الجسم الأساسي المسؤول عن إزالة السموم، والذي قد يبطل فاعلية الدواء أو أن يتآذى بسميته؛ وال حاجز الوعائي الدماغي الذي يوقف بكمية الجزيئات الكبيرة من دخول الدماغ. يقول مانوز بأن «الحاجز الوعائي الدماغي لا

يرحم، إنه يحمي الدماغ، ولكنه عائق لتصميم الأدوية. يمكنه أن تصنع مثبطات بد菊花ة، لكنها لن تجتاز بالضرورة ذلك المنعطف». إذا أضفت سلاسل جانبية كثيرة لتجعل الدواء يتخطى عائق آخر، فقد تجد أنه سيتداخل إلى الأرض. حتى ولو وصل إلى الدماغ، فإن عليه أن ينجو من التشتت وأن يصل إلى عصبونات في الحصين والقشر والمناطق الأخرى التي يهاجمها ألزهايمير. ثم على المرء أن يأمل بأن الجزيء سوف يهرب من بعض العضويات المعينة في الخلايا التي تخرب الجزيئات، وإنما، فكما يقول مانوز فإن دواءك سينفجر مختفيأً. وأخيراً، بعد أن يصل الدواء قريباً من آليات عمل المفرزة غالماً، فإنه يجب أن يملك النوعية والقوة الكافيتين للقيام بعمله المرغوب.

يعلق ستيف واغنر بأنه «لم يقدم أي شخص بمثل هذا العمل من قبل - محاولة أن يعطي دواء يقطع كامل الطريق من الفم إلى الدماغ والذي يمكنه أن يجعل قطعة من البروتين تختفي غائبة». إن الأدوية التي صممت للدماغ كانت بشكل تقليدي تهدف إلى إما زيادة أو إنفاس مستويات المواد الكيميائية المختلفة.

في الأشهر الأولى من سنة 1997، كانت المجموعات الأخيرة من المركبات التي عملت عليها بريستول و سيبيا تظهر النشاط المطلوب في أنابيب الاختبار. لم تعد الخلايا تتتج حتى

نصف ما كانت تصنعه من النشواني - بيتا من قبل. وبينما كان يملأهما القلق، بدأ فريقا العمل المخبري في كل من المؤسستين يختبران هذه المركبات الأخيرة على الفئران التي عدلت وراثياً لتنتج النشواني - بيتا، والتي ملأت بقع الكرات النشوانية دماغها.

في أوائل سنة 1997، كان الباحثون في مركز أثينا للعلوم العصبية في جنوب سان فرانسيسكو يعملون بشكل مماثل على مركبات يأملون أنها ستوقف إنتاج البيبيدي النشواني - بيتا في ألزهايمر. أعلنوا أن لديهم برنامجاً مخصصاً تجاه المفرزتين بيتا وغاماً. في الواقع، كان سعيهم وراء المفرزة غاماً، بالاشراك مع إيلي ليلي، قد بدأ منذ عدة سنوات، مع أن الشركتين تكتمتا حوله. بعد أن اشتراها مؤسسة إيلان التي تقع إدارتها في دبلن سنة 1996، فقد صارت أثينا في الوقت الحاضر قسماً حراً من إيلان.

عندما أسس كيفن كينسيلا أثينا قبل عشر سنوات، فقد فعل ذلك لسبب واحد هو تطوير وسائل تشخيص وعلاج ألزهايمر. حتى أن الاسم الذي اختاره كينسيلا لشركته - أثينا، الكائن الذي نشأ من رأس زيوس - كان إشارة إلى الدماغ. إن القفزة الإيمانية واعتقادها أن ألزهايمر يمكن أن يعالج، أعطيا

أثينا سمعة حسنة مرموقة في تاريخها القصير نسبياً. لقد عملت كمستشاري فيها في أيامها الأولى، وأعجبت مثل الكثير من الآخرين بما يمكن لأثينا أن تتحققه. خلال تلك المدة بدأ ما ثبت أنه صدقة طويلة الأمد مع عالمها المتقدم، ديل شينك. سرعان ما أدركت أنه إذا كانت مهارات شينك الاستراتيجية كيميائي حيوى تمثل مهارته في الشطرنج التي وصلت لحد البطولة في المسابقات، فإن ذلك سيضع المرض موضع المنال. في أول لعبة شطرنج لنا، وضع كل منا كرهان كل شيء يملكه - كل شخص في مختبرينا، وجميع معدات المختبر والأشياء الشخصية، حتى أحذيتنا - والتهمني في خمس دقائق سريعة. بقينا نلعب الشطرنج منذ ذلك الوقت - عبر البريد الإلكتروني، أو على الرقعة المحمولة عندما كنا نلتقي في المؤتمرات. وما يشير الإحباط، هو أنني لم أغلب شينك أبداً، إنما تعادلت معه - مرة واحدة فقط.

بحلول سنة 1997، كانت أثينا قد وسعت نشاطها ليشمل أمراضاً أخرى، ولكن علماءها كانوا حتى ذلك الوقت سباقين في مساهمات كبيرة لأبحاث ألزهايمير. من بين ما ساهموا فيه كان كشف أن النشواني - بيتا هو ببتيد طبيعي، وليس بروتينا ضالاً، ونظريّة أنه لا بد من وجود مفرزة تقسم النشواني - بيتا بشكل مفید إلى نصفين، مما يوحي بوجود مفرزتين آخريين تحرران النشواني - بيتا الكامل. كان يمكن للمرء أن يشعر بأن

التقدم حتمي، خاصة وأن أثينا كانت تملك بحوزتها أول نموذج لفأر ينتج النشواني، مما يقلل أرضاً خصبة لأي دواء يمكن أن يخترعوه.

كانت أثينا في الأخبار مؤخراً لأنها أطلقت أول اختبار تشخيصي لألزهايمير. يعتمد الاختبار على الإيبوليبوروتين 4، وهو النمط الجيني الذي يزيد كثيراً من خطر إصابة الشخص بالشكل المتأخر البدء من داء ألزهايمير. كانت أثينا قد حصلت على ترخيص لبراءة اختراع الإيبوليبوروتين من آلان روزيز وزملائه في جامعة ديوك. تم اختبار الإيبوليبوروتين 4 على المرضى في مجال البحث لعدة سنوات، لكنه أصبح متوفراً الآن في المجال التجاري، وكان يخشى بأن يساء استخدامه حيث أن وجود الإيبوليبوروتين 4 في مجين شخص ما ليس واسماً أكيداً لداء ألزهايمير. في ربيع سنة 1996، ظهر تقرير في مجلة لانست كتبته المؤسسة القومية للهرم وجمعية ألزهايمير - مجموعة عمل مدعومة، كنت أحد أعضاء اللجنة فيها - يحدد خطوط التوجيهات. خلص التقرير إلى أن الاختبار يجب أن يجري مترافقاً مع الاستشارة الجينية والنفسية المناسبتين. ولا ينبغي بأي حال من الأحوال أن يستعمل الإيبوليبوروتين 4 كاختبار وحيد للمرض.

حتى عندما يستعمل اختبار الإيبوليبوروتين 4 للتفريق بين الأنواع المختلفة من الخرف، فإننيأشعر بأن المنطق وراء ذلك

يبقى ضعيفاً. إذا كان لدى الشخص هذا النمط من الجينية، فقد يخمن من ذلك أن سبب الخرف هو ألزهايمر، لكن ذلك ليس أكيداً. وحيث أن ذلك لا يحل أية مشكلة، فإن الشخص وعائلته يصبحان أكثر فأكثر قلقاً. إذا وجد الإبيوليبوبروتين 4 في خلايا شخص ما، فإن القلق الآخر هو أن أفراداً آخرين في العائلة قد يكونون عرضة للخطر - مع ذلك، وفي الحقيقة، فإن ذلك قد لا يكون صحيحاً.

بالإضافة إلى تطوير الأدوية التي تعمل على المُفرزات، ففي الأشهر الأولى من سنة 1997 كانت أثينا تعمل على مسار مختلف جداً - قد يصفه البعض بأنه افتراضي جداً - لمحاولة احتواء النشواني - بيتا في الدماغ. نشأت الخطة منذ أمد بعيد عندما اجتمع نفر من علماء أثينا المتقدمين، بمن فيهم ديل شينك، في جلسة للتفكير والنقاش. يذكر شينك بأننا «كنا نعصر أدمعتنا بحثاً عن مدخلات علاجية أخرى يجب أن نحاول فيها. كنت أفكر في نفسي، كم أتمنى لو كان لدينا طريقة لوضع إسفنجاً في الدماغ لسحب النشواني. كان اللقاح ليكون أمراً رائعاً لو لا أن الحاجز الوعائي الدماغي لا يسمح له بالدخول للدماغ». لأن الجميع كان يعتقد ذلك، لم يحاول أحد أن يطور لقاحاً لآفات الدماغ، حسبما يقول شينك.

تجراً وطرح نزوله الفكرية على زملائه. ماذا لو حاولنا أن نلقي الفتران المنقوله الجينات ضد النشواني؟ كان يمكنهم أن

يتحققوا النشواني - بيتا 42 البشري في عضلة الفأر الخلفية، مما يؤدي إلى تحريض ارتكاس مناعي قد يعطي أضداداً كثيرة قد تستطيع أن تتسلل متتجاوزة الحاجز الوعائي الدماغي وتحرض الخلايا الدبقية على التخلص من تراكمات النشواني - بيتا. قوبيل افتراءه بنظرات الشك وحتى بعض الفصححات الخافتة. كانت اللقاحات تعطى عادة ضد الأمراض الفيروسية مثل شلل الأطفال والحمصة. ألقاح ضد مرض غير انتاني؟ يجرب في الفأر؟ ويقصد منه الدماغ البشري؟ تلك رمية طائشة! كانت إحدى نقاط الجدال هي أنه لن تجتاز كمية كافية من الأضداد الحاجز الوعائي الدماغي. رد شينيك بالاستشهاد بالأدلة المنشورة في التقارير الطبية بأن كمية صغيرة على الأقل من الأضداد تعبر إلى الدماغ في كل من الفئران والبشر.

على الرغم من أن خطة شينيك بدت بعيدة المنال، فقد وافق الآخرون على تجربتها. يذكر شينيك بأن ثقتهم في الأمر كانت ضئيلة إلى درجة أن التفكير العام كان أنه ربما تلتقط بعض الأفكار من دراسة تدهور الحيوان. في وقت متأخر من ذلك اليوم، عندما عاد شينيك بافتراءه إلى مختبره، وضعوا بطاقة في الزاوية من لوحة إعلانات المختبر المخصصة للتزوّدات الصارخة.

حسب شينيك، فلأن اللقاح لم يعط سوى أولية قليلة، فقد كان في مجرد مرحلة الانطلاق في بداية سنة 1997 اشتمل نظام

البحث على حقن ببتيادات النشواني - بيتا 42 المتراكمة مرة كل شهر في العضلة الخلفية للفثاران اليافعة جداً إضافة للفثاران المتوسطة العمر والتي عدلت وراثياً لتنتج مستويات عالية من النشواني - بيتا. يستغرق الأمر عدة شهور قبل معرفة ما إذا كان للقاح أي أثر. كان تفكير شينك، بأنه لو نجح اللقاح بمعجزة ما، فإنه قد يمنع تشكل التراكمات النشوانية وربما يحطم التراكمات الموجودة مسبقاً. مع أن الكثير منا كان يعتقد أن اللويحات سليمة، فلم يكن أحد واثقاً كل الثقة. الأكثر من ذلك فإن تقليص حجمها قد ينقص الارتكاس الالتهابي الذي ربما كان يزيد في موت الخلايا.

يدرك شينك بأن «الموضوع الأساسي الذي كنا نواجهه هو ما إذا كان تنظيف اللويحات سيفيد في علاج الأعراض.

بحيث أنها تعتبر محظوظون جداً لمجرد أنها قادرون على سؤال مثل هذا السؤال واختباره! بدون مخاطر لا يوجد ربع».

إذا كان لدى الشخص نظرية جديرة حول الكيفية التي يمكن فيها تقييد تجمع النشواني - بيتا والموارد اللازمة لاختبارها، فقد كان هناك إغراء بتجربتها. كنا أنا وأشلي بوش، في مشفى ماساتشوسيتس العام، نجريب مداخلتنا البديلة. كان الدافع لنا هو ملاحظة لاحظها آشلي بأن الزنك والنحاس

والحديد يمكنها أن تحرض بسرعة تحول بيتا النشواني - بيتا إلى البروتين النشواني. ذكر آخرون في تقاريرهم الطبية وجود تراكيز عالية من جميع هذه المعادن الثلاثة في لوبيات ألزهايمر. بدا من خلال اختباراتنا الخاصة وكأن النحاس والحديد كانا أسوأ من حيث أنهما يسرعان من أذى النشواني - بيتا المرتبط بالجذور الحرة والشدادات التأكسدية.

ماذا لو وضعت العناصر النازعة التي تنتزع المعادن من المحاليل في كبسولة وأرسلت إلى الدماغ؟ هل يمكنها أن تمتص المعادن من النشواني - بيتا المجتمع ولوبيات النشوانية، حالة التجمعات إضافة إلى منعها لانتاج الجذور الحرة؟ قررنا أنا وبوش أن نختبر هذه النظرية، ورُتب مختبر بوش في الطابق الثاني من البناء 149 للبحث. عملت بعض النازعات بشكل جميل؛ فقد منعت تراكم النشواني في أنابيب الاختبار، واستطاع بعضها حتى أن يحل النشواني المأخوذ من أدمة المصابين بألزهايمر بعد تشريع الجثة. لكن النازعات بدت لنا علاجاً عنيفاً جداً. يخاطر المرء بتنزع كمية أكثر من اللازم من المعادن من الجسم، حارماً إياه من الكميات الضرورية. (إن النازعات قوية إلى درجة أنه عندما تضاف إلى أطعمة معينة، فإنها تضمن أن أنواع الجراثيم المعتمدة على المعادن لا يمكنها أن تنمو). انتقلنا بدل النازعات إلى عامل رابط للمعادن أقل شدة، كان يوصف كدواء من قبل. كان قد سحب من السوق بسبب أثاره

الجانبية في مجموعة صغيرة من اليابانيين، وهذا عيب كنا نأمل أن نستطيع إصلاحه. في وقت لاحق من سنة 1997، وبدعم من شركة تمول أستراليتين مصاريتين، استطعنا أن نسخر شركة براانا للتكنولوجيات الحيوية لتتفرغ فقط لهدف تطوير أدوية جديدة تعتمد على قدرة مركبنا الكامنة كعلاج مضاد للنشوانى طارح للمعادن.

قبل عقد مضى من الزمن، تركزت الجهود على إيجاد أول طفرة جينية. وهانحن بعد فترة وجيزة من الزمن، وقد قطع الحقل العلمي مسافة طويلة في إيجاد تشيكيلة واسعة من المدخلات الدوائية.

لم نستطع بأى حال أن نكتشف حقيقة ألزهايمير، لكن شرح آلية المرض بإسهاب ليس بالضرورة أسرع طريقة للوصول إلى دواء. ومن ناحيتنا نحن النشوانيين، فإن الببتيد النشوانى - بيتا الذي اكتشفه جورج غلينر هو الذي بدأ مسيرتنا، وهانحن قد درنا دورة كاملة، وعدنا مرة أخرى إلى النشوانى - بيتا. لقد قطعنا شوطاً طويلاً بسرعة كبيرة بحيث أنه في نفس الوقت الذي أصبحت فيه الأدوية على وشك أن تبتعد، فإنه لا يزال معلقاً في الطرف الآخر من طيف الأبحاث سؤال ما هي. ما هي الجينات الأخرى التي تساهم في داء ألزهايمير متأخر البدء وأين موقعها؟

بقي ذلك البحث محور تركيز الكثير من فرق ألزهايمر الجينية، بما فيها فريقنا. في البناء 149، كانت معطياتنا من أكثر من 300 عائلة جمعتها مبادرة المؤسسة القومية للصحة العقلية تدرس بانتظام. كان الصبغي 3 لا يزال يشير إلى أمر مرير. مع ذلك ففي منتصف سنة 1997 كانت معظم جهودي وجهود ماريلين أللبرت المشتركة قد تحولت نحو الصبغي 12. قادتنا علامات توحى بوجود جينية تحمل خطر الإصابة بالمرض متأخر البدء إلى الذراع القصير للصبغي، حيث كنا نحيط بالجينية 2م، وهي جينية كانت تسترعي انتباه باحثين آخرين. كان البروتين الذي ترمز له، ألفا 2 ماكروغلوبولين، قد وجد في الأطراف المحيطية لدوامات اللويحات النشوانية. الأكثر من ذلك، أنه في حالته الطبيعية، وبعد أن يتحرر من خلية، فقد كان معروفاً أنه يعود إلى داخل الخلية عبر نفس البوابة في الغشاء الخلوي، أو المستقبل، الذي يستخدمه كل من البروتين الطبيعي للنشوانى بيتا والأبوليبيروتين ي. لذلك فمن المعقول أن هذه البوابة والبروتينات المرتبطة بها كانت مصدر إشكال في داء ألزهايمر. كان معروفاً أن نمطاً معيناً من جينية 2م فيه نقص بخمسة أنس. تسأعلنا ما إذا كان لذلك علاقة بآلزهايمر، فبدأتنا بإلخضاع بذلك النمط إلى تحليل الارتباط الجيني. لكن نتائجنا كانت تظهر حيادية باستمرار، وفي نهاية سنة 1997 كانت الجينية 2م لا تزال تبدو بريئة.

في شهر تشرين الأول/أكتوبر من تلك السنة، نشر فريق بيغي بيريكان - فانس من جامعة ديو克، والذي فاجأني عمله على الصبغي 12 في أوساكا، مقالة عن دليلهم في الصبغي 12 في مجلة الجمعية الطبية الأمريكية. نوقشت المقالة بإسهاب وأثار المحكمون الكثير من التساؤلات. عندما حصلت على نسخة من المقالة، جعلني ما رأيت أقلق على مرشحنا في الصبغي 12 - 12م - لأن المكان الذي كان فريق ديوك مهتماً به كان بعيداً عن مكان اهتمامنا. كان المكان قريباً من الجسم المركزي، على بعد عدة ملايين من الأسس جنوباً من 12م. عندما طبقنا واسمات إضافية لكي نحلل بدقة منطقتهم، كانت نتائجنا سلبية تماماً.

رغم محاولاتنا الجاهدة، لم نستطع أن نستخلص دليلاً مقنعاً على أن 12م كانت هي الجينة التي تعرض لأذزهايمير. كنا ندرك أن تحليل الارتباط التقليدي قد لا يكون ببساطة قادراً بما يكفي لإظهار جينة الداء المتأخر البدء، حيث أنها نفتقد إلى كمية كافية من الد.ن.أ. الوالدين حتى نستطيع أن نرى النموذج الوراثي وكان علينا أن نعتمد على الد.ن.أ. مأخوذ في معظمها من الأخوة.

مع ذلك، ففي شتاء 1997 - 98، حصلنا على كسب غير متوقع. جاء ذلك بفضل مداخلة تحليل إحصائي جديدة اخترعت في كلية الصحة العامة في هارفارد من قبل ستيفن

هورفات، وهو طالب دكتوراه، ومشرفه نان ليرد، الذي كان آنذاك رئيس قسم الإحصاء الحيوى. عملت ديبورا بلاكر التي تعمل في مختبر ألبرت كوسبيط قيم، حيث جلبت الاختبار إلى انتباها. استعملت مارشا ويلكوكس، وهي عاملة حائزة على الدكتوراه في قسم الوبائيات في الكلية، وتحت إشراف بلاكر وليرد، هذه الطريقة الإحصائية الجديدة لمقارنة الأخوة غير المصابين من عائلات المؤسسة القومية للصحة العقلية مع الأخوة المصابين لرؤية ما إذا كانت وراثة النمط $A2m$ مترافقة مع بداية المرض. تذكر بيكر أن «النتائج كانت مهمة إحصائياً جداً». كان الأخوة الذين يحملون النمط العادى على النقص $A2m$ أكثر عرضة بحوالي ثلث مرات للإصابة بالمرض من أولئك الذين يحملون النمط الشائع من $A2m$. أصبحت بالدهشة. كيف يمكن لهذا التحليل الجديد أن يعطي مثل هذه النتائج المختلفة عن تقديراتنا السابقة؟ في نفس الوقت، أظهر اختبار في بيسيلفانيا معطيات مماثلة.

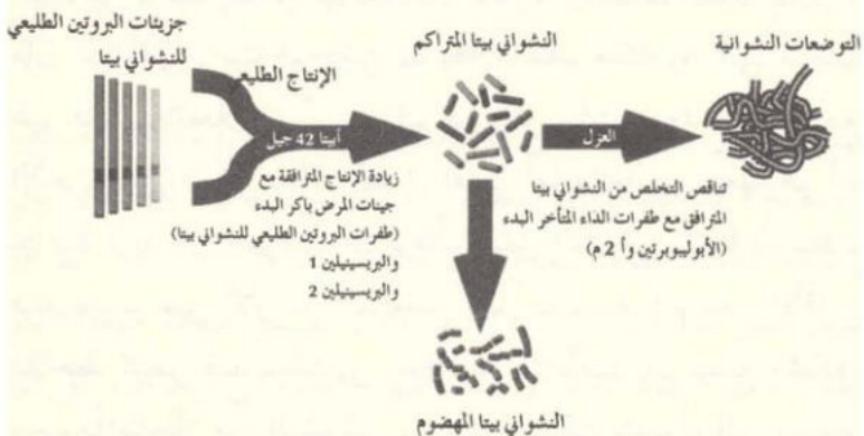
لا يعرف المرء في مثل هذه المرحلة المبكرة من الأبحاث في الجينات المؤهبة للمرض ما الذي يجب أن يتوقعه منها بالضبط. في حالة الجينة $A2m$ ، فقد تكون في بعض الأشخاص جالسة على طرف الملعب ولا تساهم في المرض، بينما قد تلعب عند آخرين دور اللاعب الأساسي في الفريق متشاركة مع جينات مرافقة موروثة و/أو عوامل بيئية. إن أفضل ما يمكن أن

أخمنه هو أنه عندما يكون أملاكاً، فقد يغير في تحطيم وتنظيف النشواني - بيتا في الدماغ، مما يسمح للنشواني - بيتا بالترافق إلى مستويات إمراضية.

إن هذا يقع في صميم أهم ما كشفناه حتى الآن عن وراثيات ألزهايمر. عندما نهرم بشكل طبيعي، فإنه يبدو أنه يتم الحفاظ على مستويات النشواني - بيتا في الدماغ بتوازن بين إنتاج النشواني - بيتا وتنظيفه. تفسد طفرات الداء الباكر البدء هذا التوازن بزيادة إنتاج النشواني - بيتا، خاصة النمط 42. أما جينات الداء المتأخر البدء فيبدو أنها تقوم بفعلها الشيطاني بإعاقة معدل تنظيف وتحطيم النشواني - بيتا. على ذلك فإنه يمكننا أن نحاول أن نطور أدوية إما تشطط إنتاج النشواني - بيتا أو تسرع تحطمه في الدماغ.

بينما كانت بؤرتنا على الصبغي 12 تكتسب المزيد من القوة، كان فريق بريستول - ميرز سكوب و سيبا يحرزان تقدماً ملمساً. ركز الكيميائيون في كل من المركزين على مجموعة من مركبات المفرزة غالباً لها علاقة بالتنسيق النهائي للمركب المنشود في سيبا. عمل المركب على إنفاس مستويات النشواني - بيتا بشكل مذهل في المزارع الخلوية، وبدأ العلماء في بريستول وسيبيا بإعطائه للفتران المنقوله الجينات. بدا حتى اللحظة أنه خال من الآثار الجانبية الأساسية. مع ذلك، ففي

مخبر دونا بارتون في وولنغفورد، وهي باحثة متقدمة في بريستول تدير الاختبار على الفئران - كان المركب يثبت بشكل قليل فقط مستويات النشواني - بينما المرتفعة في الحيوان. وفي سيبيا، لم تنجح المعالجة المطبقة لمدة أشهر في إحداث أي تأثير مهما كان على النشواني - بينما.



الشكل 12. 2. زيادة إنتاج النشواني - بينما 42 مقابل نقص تنظيفه.
رسم: روبرت د. موار

تذكر ماريا كوناس بأن «الناس بدأوا يشعرون بالإحباط، شكل الكيميائيون فكرتهم - كانت المشكلة في الحيوان. وشكل الحيوانون فكرتهم - المشكلة كانت في المركب، وكان الظن بأنه لا يصل إلى الدماغ».

في الصباح الباكر من يوم 17 تشرين الأول / أكتوبر 1997،

بدأت دونا بارتن جولتها المجدولة معطية قطع الفئران متعددة الألوان نمطاً أحدث حتى من المركب. لم يستغرق إدخال أنبوب في فم الفأر وحقن عدة ميليمترات من الوصفة أكثر من ثلاثة ثانية. كانت الفئران المنقوله الجينات تبلغ عدة أشهر من العمر فقط، لكن أدمغتها ومصوّلها كانت محسنة مسبقاً بالبيتيد النشواني - بيتا القابل للانحلال. لكن، وحسبما تقول بارتن، فإن النشواني - بيتا لم يكن قد بدأ عندهم بالتحول إلى مركب غير قابل للانحلال وبأن يتراكم في اللويحات. بعد التشاور مع الآخرين في الحقل، كان أفضل تقدير لها والعاملين معها هو أنه إذا كانا يريدان من المركب أن يوقف تدفق النشواني - بيتا البسيط، فإنه يجب على الأرجح أن يعالج الفأر لخمسة أيام على الأقل. يلاحظ كيفن فيلسنستاين بأنه «إذا استطعت أن تمنع تشكيل مجمعاً منحلاً من النشواني - بيتا، فإنه لن يتحول إلى مجمع غير قابل للانحلال».

في وقت متأخر من بعد الظهر، وبينما كانت بارتن تعطي جرعة اليوم الثانية والأخيرة، لاحظت أن ما يقارب عشرة من الفئران التي أعطيت الجرعة العالية كانت فاترة الهمة، ولم تكن بصحة جيدة. لذلك لم تعطهم الجرعة. تذكر بارتن بأنني «قدت السيارة إلى المنزل - وذلك يستغرق حوالي ساعة - وقدمت لأولادي طعام العشاء ووضعتهم في السرير. لكنني كنت قلقة بشأن الفئران، فقررت أن أعود بالسيارة إلى المختبر لأطمئن على

الفثاران. إن مثل هذه المجموعة من الحيوانات مهمة بالنسبة لنا. حيث أن توالدها يتطلب فترة طويلة من الزمن». هناك في المختبر، لم تكن حالة الحيوانات قد تحسنت، وقررت بارتن أن تسحبهم من المزيد من الاختبار. أخذت عينات نسجية من أدمنتهم وحللت. يقول كيفن فيلسنستاين، بأن «المذهل هو أن النتائج لم تكن متوقعة أبداً. لقد رأينا تراجعاً في النشواني - بيتا المنحل بمقدار 80 في المئة مقارنة مع حيوانات المقارنة».

تذكر بارتن بأنني «أصبت بالصدمة، وكذلك أصيّب الجميع. كنا نعتقد أن النشواني - بيتا يتراكم عبر الوقت، وأن إعطاء الدواء لمدة أسبوع كان حسناً معمولاً للاختبار. أما أن نرى مثل هذا التراجع المذهل خلال ثلاثين ساعة فقط!» لم يكن الأمر مجرد أن الدواء قد أظهر فاعلية في الفثاران، بل أن جرعة واحدة كانت تكفي لذلك، وفي وقت قصير جداً. تقول بارتن التي اهتزت مشاعرها بهذه الموجودات، بأن «تلك كانت نقطة تحول. إن ذلك المركب، رغم سميته، سيؤدي إلى أنماط أخرى، مسرعاً كامل برنامجنا».

كشفت بريستول لأول مرة عن النتائج الرائعة التي أظهرها مركبها في الفثاران بعد شهرين، في كانون الأول/ديسمبر سنة 1997 في مؤتمر مع مجموعة من محللي الأدوية في وول ستريت. جاء أول إعلان لمجتمع الأبحاث في أيار التالي في مؤتمر اتصالات إدارات الأعمال الدولي سنة 1998 حول داء

ألزهايمر. كنا أنا وديل شينك نرأس المؤتمر، الذي عقد تلك السنة في فندق تريمونت هاوس في بوسطن.

كان هناك عرض لآخر المعلومات المتعلقة بعدد من جبهات الأبحاث الوعادة، لكن محاضرة جيفري أندرسون بعد ظهر اليوم الثاني أثارت بشكل خاص اهتماماً واسعاً، حيث كانت الشائعات قد تناقلت بأن أندرسون - عالم كيمياء مسؤول عن اختبارات الفئران في سيبيا - سيعرض نتائج يحصد عليها. لم يكن هناك أحد في الأروقة يحتسي القهوة ويجلس خارجاً في هذه المحاضرة. وخلال حديث أندرسون، لم تكن هناك رؤوس نعسانة تترنح، ولم يسمع الشخير المفاجئ الذي يظهر أحياناً، كما حصل في الجلستين السابقتين بعد الغداء. أعلن أندرسون بأنه يبدو أن «مركبنا أ يعمل كمثبط للمفرزة غاما». لقد أنقص النشواني - بيتا في الفئران». كانت بقية حديثه، والتي اشتغلت على ذكر مركبين آخرين قربين لم يعطيا نتيجة، عرضاً سنة جداً للماذالة المطبقة، لأنه لم يكن حرّاً لأن يقول ولا كلمة أكثر مما كشفت عنه بريستول في كانون الأول. ورداً على الأسئلة التي سئلت بعد حديثه، كان تهربه الثابت هو أنه «آسف، بأن ذلك هو كل ما أستطيع أن أقوله في هذا الوقت».

بدت تلك اللحظة تاريخية. لم يكن ليعرف ما إذا كانت تاريخية بالفعل أم لا، إلى أن يعرف الباحثون المزيد عن سمية المركب، وأمتصاصه، وتوزعه، وقوته وإلى أن يختبر أخيراً في البشر.

إن أفضل دليل على أن إيقاف النشواني - بيتا يمكنه أن يكتب ألزهايمر، هو بالطبع الطفرات المكتشفة للمرض باكراً البدء. ما يعرف هو التالي: تسبب هذه العيوب كمية كبيرة من النشواني - بيتا، خاصة النشواني - بيتا 42، وتصيب الأشخاص الذين يملكون جينية معيبة واحدة فقط بالحرف. لذلك يبدو أن النشواني - بيتا يسبب المرض. أو هل النشواني - بيتا مجرد مرافق قوي للمرض؟

لا يزال عدد لا يحصى من الباحثين لا يعتقد أن القطع اللاصقة المتجمعة تروي كامل القصة. تخيل بناء مزرق انفجار وتخيل خبراء المتفجرات يبحثون ضمن الأنماض ويعزلون ما يعتقدون أنه قطع صغيرة من القنبلة، ومن ثم يمضون سنوات يفحوصون تلك القطع. قد يجدون في النهاية أن هذه القطع تشكل جزءاً واحداً فقط من القنبلة، لا يمكنه لوحده أن ينفجر. أو ربما أن هذه القطع لا علاقة لها بالقنبلة، ولكنها كانت فقط جزءاً من الخراب الشامل. إن التحري النشواني الذي يفحص الخراب الواسع في الدماغ قد يكون مخطئاً بشكل مماثل، حسبما يعتقد دعاء نظرية بروتين التاو والآخرون الذين لم يذعنوا للنظرية النشوانية. إن كتل التاو المتشابكة غير الطبيعية، والمستويات المنخفضة من الد.ر.ن.أ، والأخطاء في التصنيع البروتيني، والمتقدرات العاطلة، والمستويات الخطيرة من الكالسيوم في الخلية، ومشاكل إصلاح الد.ن.أ قد تكون - أي

واحدة من هذه المشاكل أو غيرها - أقرب إلى إحداث المرض. كان هناك حتى من يتثبت بالاعتقاد بأن سبب ألزهایمر هو عامل إنثاني.

لم تبطل حتى اليوم الشكوك المحيطة بالنشوانى - بيتا. صرخ نيكولاوس رو باكيز من كلية جبل سيناء للطب فيما يعكس وجهة نظر الكثير من الباحثين بقوله إنني «لا أعتقد أن النشوانى يعطي الجواب الشافى». يتوجه الكثير من الناس في الاتجاه الخاطئ. هناك رغبة عند كل شخص لأن يعلق المرض على شيء ما». من وجهة نظره، طالما أن الدليل ليس قاطعاً فهناك مجال لنظريات أخرى.

يراود الباحث المخضرم في ألزهایمر روبرت تيري قلق من حقيقة أن النظرية النشوانية تمتض موارد تمويل الحقل العلمي بينما «تنقص كمية المال التي تعطى للأبحاث في مجالات أخرى، من الخطير أن نرتبط بنظرية واحدة. يجب على العلماء أن يكونوا أكثر افتاحاً». يعتقد تيري، المتحيز لنظريته، والأكثر ميلاً لصف التاوين، أن انفجار المرض يرتبط أكثر بأذية الأنابيب الدقيقة داخل العصبونات، مما يعيق جريان المواد الضرورية وينتج عنه كتل متشابكة داخل الخلية وفقد المشابك بين الخلايا.

لا يوجد أحد متأكد من أن الكتل المتشابكة تقتل

العصبونات، كما أن أحداً لا يمكن أن يؤكد أن النشواني - بيتا المترافق يقتلها بدوره. لم تظهر منذ بداية السبعينيات سوى أدلة قليلة على الدور الرائد لبروتين التاو والكتل المتشابكة في المرض. كان واضحاً أن الأبحاث حول بروتين التاو كانت في الحضيض. تقول فيرجينيا لي من جامعة بنسلفانيا بأنه «لم يكن هناك الكثير من الباحثين الجيدين - لم يكن لدينا عدداً كافياً من اللاعبين لنلعب معهم». بالنسبة للي، ولجون تروجانوف斯基، والآخرين الذين لاحقوا الكتل المتشابكة بعناء كان هناك كما يقول تروجانوف斯基 «إحساس داخلي بأن بروتين التاو مهم في المرض، رغم أنه لا يوجد الكثير الذي نعلم موقتنا عليه».

وضع علماء التاو ثقتهم في ملاحظة أن كمية الكتل المتشابكة تتوافق أكثر مع العصبونات المفقودة وتراجع القدرات الذهنية من توافق اللويحات النشوانية. يوحي ذلك بأن الكتل المتشابكة هي سبب المرض. لكن هذه المجادلة كانت تصمحل أمام حقيقة أن ليفات النشواني - بيتا المتجمعة قد تبدأ بأذية الخلايا قبل أن تراكم في اللويحات، وقبل أن تظهر الكتل المتشابكة. كما أنه لم تظهر طفرة موافقة على جينة التاو، لذلك بدا أن وضع لائمة وراثية ألزهايمر على الكتل المتشابكة بعيد المنال.

يقول الباحث كين كوسيك بأننا «تلقينا بعد ذلك هدية من الطبيعة. وتنادت الصُّرخات: طفرة على جينة التاو! إن العيوب الجينية، التي بحلول حزيران/يونيو سنة 1998 كانت قد كشفت

من قبل عدة فرق بحث، لم تفسر داء ألزهايمر ولكنها فسرت حالات البدء المبكر لأمراض أخرى مسببة للخرف، وكان ذلك كافياً بالنسبة للمؤمنين بنظرية بروتين التاو. تسمى مجموعة الأمراض تلك التي قد يخلط أحياناً بينها وبين ألزهايمر معاً باسم «الخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون». إضافة إلى الخرف، تشتمل أعراض الخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون المتنوعة على تبدلات شديدة في الشخصية، وعجز لغوي، ورجفان يشبه رجفان باركنسون. في غضون سنة اكتشف حوالي ذرية من الجينات المرتبطة بالخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون على جينة التاو، وضع اللوم على كل منها لتسبيبه تخلخلاً في بروتين التاو مما ينبع عنه عصبونات مريضة مليئة بالكتل المتشابكة.

تنشط على الفور البحث في الكتل المتشابكة. يذكر جون تروجانوفסקי: «حيث أنها كنا قد علمنا على بروتين التاو، فقد شعرنا بأن ساحتنا قد برئت». نال هو وفي جينيا لي الاحترام خاصة لاقترانهما بربط ألزهايمر بالكتل المتشابكة «إن المرضي المصابين بالخرف الجبهي الصدغي لا يحملون اللويحات النشوانية، لذا فإن ذلك يثبت أن مرض الكتل المتشابكة لوحده يمكنه أن يقتلك. إنه يضع الثقة في أن بروتين التاو شيء سام وسيء» - أنه من المعقول جداً أن التاو غير الطبيعي يلعب دوراً رائداً في ألزهايمر.

نشر فريق جيري شيلنبرغ في جامعة واشنطن أول تقرير على وجود طفرة الخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون على جينة التاو، ويدرك تروجانوف斯基 محادثة قام بها مع صديقه الحميم عقب المقالة. قال شيلنبرغ لتروجانوف斯基 «لا بد إذاً أن هذا الاكتشاف أخبار جيدة لك ولغيرجينا، على الأقل لن تعاني من حسد الطفرات»، بعد اليوم». أسرع تروجانوف斯基 بالدفاع عن نفسه. «لم نكن نعاني من حسد الطفرات السخيف! كنا نعلم أن التاو غير الطبيعي سيء للدماغ ولم نكن نحتاج إلى أي طفرة تاو لنقنن بذلك». يبدو فعلاً أنه يوجد «حسد الطفرات» هذا، وإلى أن يتخلص عالم الجينات منه فإنه يخوض في سبعة الد.ن.أ باكتئاب شديد.

لكن طفرة التاو لم تنجح في إثارة مشاعر الكثير منا في معسكر النشواني. نعم لقد ظهر أن العجز الذهني يمكن أن يتسبب مباشرة بتشكل الكتل المتشابكة، لكن كان هناك الكثير من الدراسات القوية التي تظاهر أن النشواني - بينما يبدأ بالتراكم وأن اللويحات تتشكل قبل ظهور الكتل المتشابكة بكثير. يتوافق ذلك مع نظرية أن النشواني - بينما يحرض داء ألزهايمر، بما فيه الكتل المتشابكة. مع ذلك، فإن بروتين التاو المعيب قد يساعد في عملية موت الخلية. إذا كان النشواني بينما هو العامل السام الأساسي - الطلقة التي تتوضع في سطح الخلية وتحرض آليات الموت الخلوي - فإن التاو غير الطبيعي الناتج داخل الخلية قد

يكون الأوعية الدموية التي خربتها الطلقة، مما ينتج عنه، إذا جاز التعبير، نزف الخلية حتى الموت.

ملأتأ الأشوعة البيضاء من جديد نهر تشارلز، وفي فينواني بارك كان المتهمون يقومون بحركة «الموجة»، وصار العشب في ساحة لويسبيرغ أخضر زمردي. بالنسبة لي، كان ربيع سنة 1998 متأخراً، على الرغم من أن شتاء بوسطن لم يكن سيئاً، لكنه بدا أطول من المعتاد بسبب شقة الخلاف بين فريقنا وفريق ديوك فيما يتعلق بمواضعنا المختلفة على الصبغي 12. كانت مجموعتنا في مشفى ماساتشوسيتس العام تحضر تقريرها عن موجودات جين A2M، التي انتشر الكلام عنها مثل النار في الهشيم في الحقل العلمي، مما حدا بجموعات بحث مختلفة أن تعيد فحص A2M. ولكن، وكما توقعت، فإن الكثير من الباحثين الذين يطبقون طريقة الحالة - الضابط التقليدية لم يكونوا قادرين على كشف إجرامية A2M في الحالات متأخرة البدء. حتى الوقت الحالي، فإن شعوري هو أنه لا دراسات الارتباط الجيني التقليدية ولا دراسات الحالة - الضابط يمكنها أن تكشف الجينات المشبوهة بنفس فاعلية ومصداقية نموذج الصحة العامة الإحصائي المبني على الدراسة العائمة لكلية هارفارد، والذي يعمل كهجين لاندماج كل من المداخلتين القديمتين.

قبلت مجلة وراثيات الطبيعة مقالتنا عن A2M لتنشر في شهر

آب/أغسطس. كنا نشعر أن نشر مقالة عن أول جينة التققطت بمثل هذه الطريقة الجديدة هو إنجاز حقيقي. قبل أن تنشر المقالة، كنت أخطط لأن أعلن الموجودات في المؤتمر الدولي السنوي السادس لداء ألزهايمر والأمراض المتعلقة به في أمستردام - كمبادرة حسنة حيث أن الكثيرين في الحقل كانوا يعلمون عنها مسبقاً. في منتصف تموز/يوليو، في ليلة سفرى إلى اجتماع أمستردام، اتصلت محررة صحفية بي وسألت متشدقة، «ما هو الشيء الهام جداً حول هذه الجينة بالذات؟» بدا وكأنها مرهقة من الحاجة لتغطية الأخبار حول جينة إضافية أخرى.

أما في أمستردام، في بينما أظهرت الصحافة إجمالاً حماساً نحو الدليل الذي قدمته عن علاقة A2M بالحالات المتأخرة البدء، فقد عانيت الأمرين في بعض الدوائر - موجة عارمة مما هو أسوأ من الملل، الشكوكية الرافضة. نشرت صحيفة فرنسية تعنى بالأبحاث مقالة بعنوان «رودي يواجه يوماً عصبياً»، وكان يوماً عصبياً بالفعل! قبل ذلك بستين، في نفس المؤتمر، الذي عقد آنذاك في أوساكا، أعلنت عن اكتشافنا للارتباط بالصبغي 12، ووقفت بيغي بيريكانك - فانس لتقول أن فريق ديوك كان يبحث عن جينة على الصبغي 12. وهأنا ذا أعلنا أنها قد التققطنا الجينة المسيبة نفسها، ومن جديد ينهمر المطر، وتقوم بيريكانك - فانس مرة أخرى لتشير في هذه المرة التساؤلات حول مصداقية A2M كجينة لألزهايمر. كنت أعتقد أن معطيات مختبرنا مع شرح

مسهب لطريقة تحليلنا ستحل قضية أ2م. لكن ذلك لم يحصل. شرحأعضاء فريق ديفوك دليلهم بأن أ2م ليس له سوى أثر ضئيل على المرض، وصرح أحد العلماء - زميلي السابق في أبحاث هنتنغتون، مايك كونينالي - بأن نظرية روادي ببساطة لا أساس لها. ناشدت بمزيد من التفتح الذهني واقترحت بأن يحاول متقددي أن يجربوا طرق التحليل الجديدة قبل أن يقذفونها بعيداً هي والجينة.

علق المحرر الصحفي لجريدة أخبار العلم الذي غطى أخبار الحرب الناريه التي جرت في أمستردام بأنه «من السذاجة أن نظن أن العلماء لا يتنافسون مثل الرياضيين أو رجال الأعمال. ولا شيء يشير المنافسة أكثر من تصيد جينة مسؤولة عن مرض مخيف يصيب البشرية».

بينما كان صناع الأدوية يصممون قذائف تردد المُفرزات المبهمة غير المرئية والتي لا تزال افتراضية - محررات النشواني - بيتا - كان علماء آخرون يحاولون ببساطة أن يجدوا هذه المُفرزات ويحددوها. في اجتماع جمعية العلوم العصبية في خريف سنة 1998 في لوس أنجلوس، ووسط الطوفان الغامر من التقارير، ألقى دينيس سيلكوي طلقة منيرة. لقد اكتشف مختبره أن بروتين البريسينيلين 1 المتعلق بالداء المبكر البدء يبدو وكأنه

يعمل كبروتياز - مقص للبروتينات الأخرى. وضع فرضية أن البريسينيلين ذاته قد يكون أحد المفرزات - المفرزة غاما. كان هناك تخيل أنه عندما يرافق البريسينيلين البروتين الطبيعي للنشواني بيتا داخل الخلية، فإنه يضع البروتين الطبيعي للنشواني بيتا في طريق المفرزات، وأنه إذا كان البريسينيلين ناتج عن طفرة، فإن البروتين الطبيعي للنشواني بيتا يحرر كمية أكبر من النشواني - بيتا 42 الغدار. لكن هاًك هنا نظرية أكثر أناقة ومنطقية: إن البريسينيلين، عندما يقحم ضد البروتين الطبيعي للنشواني بيتا، فإنه قد يحرر مباشرة النشواني - بيتا. إذا كان البريسينيلين 1 هو أحد المقصات التي تحرر النشواني - بيتا، فإن ذلك يجب أن يورطه في جميع حالات ألزهايمر، وليس فقط الداء الباكر البدء. لكن لا يوجد فيما يعرف بروتياز يماثل في تركيبه البريسينيلين، والعلم يحب المماضيات السابقة. قويت النظرية بقدر كبير من الشك. كان أحد التعليق بأن هذا «كلام تافه».

كثيراً ما كنا نبدو في الفترة الأخيرة وكأننا عجائزي متشاركون يجلسون في نفس الحافلة. وكلما زاد التقدم، كلما زاد الخصم. كلما زادت أهمية الموجودات، كلما كان الاعتراض أصرخ.

لحسن الحظ أنَّ اجتماع العلوم العصبية في لوس أنجلوس قدم بعض الدعاية التي كانت هناك حاجة ماسة إليها. قدمنا أنا

وشينك «جائزه الأواس» التي تقدم لأعضاء الحقل العلمي الذين تميزوا بطريقة فريدة - والتي كان قد اقترحاها ديل شينك - وقد علقتنا تعليقات تشبه تعليقات بيلي كريستال بأحسن ما يمكننا ذلك. أعطت الظروف المغلقة والكتوس الذهبية «شبه البشرية» طابعاً أوسكارياً لأكثر ليالي لوس أنجلوس أناقة تحت بريق أضواء الشهرة. ذهبت جوائز الأواس إلى سام سيسوديا لموضوع البحث الذي ألقى عليه أسطع ضوء، مع أنه أكثر المواضيع تشويشاً (تقريره المعقد نسبياً حول بروتينات البريسينيلين)؛ وإلى فريق الكتل المشابكة المشهور المكون من الزوج والزوجة الألمانيين ماندلكاو لأفضل موضوع بحث بعث من جديد (مساهمتهما التي شكلت نواة أبحاث التاو/الكتل المشابكة)؛ وإلى ماتياس ستافنبيل من شركة نوفارليس لأجرأ اختبار للنموذج المنقول الجينات (كان نموذجه ذكرأ، في حين كانت معظم فتران الآخرين في الحقل إناثاً)؛ وإلى دورا غيمس لأكثر صور سلайдات عرضت في التقديم الذي يستغرق 12 دقيقة في اجتماعات العلوم العصبية (عدد 60 المدهش)؛ وإلى دينيس سيلكوي لأفضل موضوع يقدمه رئيس (النظرية النشوانية - ماذا يمكن أن يكون غير ذلك؟)؛ وإلى ستيفن يونكين لأفضل بحث درس أكثر من أي موضوع آخر (النشوانى - بيتا 42 - أكثر جزيئة درست في الزهايمر)؛ وإلى آلان روزيز لأكثر شخص مسؤول عن تعزيز الدعم للنظرية النشوانية (لعدم إيمانه المشهور بالنظرية

النشوانية). أثار تقديم هذه الجائزة الأخيرة أكبر موجة من الضحك.

حتى أنا لم أنج من تلقي جائزة، حيث أني تلقيت جائزة على أكثر موضوع بحث مجتهداً. حيث أن تحليلي الذي يظهر أن جينة A2M قد تكون جينة الداء المتأخر البدء اعتبر بدعة إلى حد ما.

أما جوائز الأوسكار الحقيقية التي كانت تمنع سنوياً لجماعتنا العلمية فقد كانت جائزة مؤسسة الحياة المدنية للأبحاث الطبية المرموقة وجائزة بوتماكين للأبحاث حول داء بيك، وداء ألزهايمر، والأمراض المتعلقة بهما. ولقد استحق الكثير من رواد علماء الجينات هذه التقديرات عبر السنين. لقد أبلى الجميع بلاء حسناً؛ لقد ربح كل واحد منا في لحظة من اللحظات سباقه الخاص وحصل على تقدير مستحق - بما في ذلك جورج غلينر الذي تلقى في أواخر الثمانينيات كلاً من جائزتي مؤسسة الحياة المدنية للأبحاث الطبية وجائزة بوتماكين. لقد سلكت هاتين الجائزتين طريقي أنا أيضاً في سنتي 95 و 96 على الترتيب.

بينما كانت مساهماتنا المختلفة تعبد طريق التقدم، كان يتزايد الشعور بأننا كنا رفقاء متحددين ضد عدو أكبر، عدو يصبح أكثر فأكثر ضخامة وتعقيداً كلما اقتربنا منه أكثر. على الرغم من

الخلاف، وعلى الرغم من المنافسة، فقد كان هناك إدراك بأنه دون قبilletنا الكبيرة، فإن كلاً منا سيكون نملة ضائعة في كومة أعشاب. بينما نحمي بصرامة مروجنا وموجوداتنا، فإننا نبدو أنانيين بشكل سخيف. لكن بعيداً عن المختبرات، عندما تكون معًا في أماكن بعيدة، كثيراً ما كنا نضع جانباً طبيعتنا المبارزة ونتبادل الكلام في ضوء العحانات البرتقالية الباهت في باريس أو برلين أو زيورخ أو لندن أو طوكيو أو بالي أو فلورانس أو سيشل أو في جزيرة الأحلام على شواطئ أستراليا، كل ذلك في جو رفافي. لأنه من سيفهم أكثر هوستنا بهذا المرض؟ من أفضل لتنتكلم معه من أولئك الذين توافقت موجوداتهم مع موجوداتنا؟ كتب السير إسحاق نيوتن إلى روبرت هووك قبل ثلاثة قرون يقول «إذا كنت قد نظرت أكثر للأمام، فإن ذلك بوقوفي على أكتاف العمالقة». لسنا جميعاً عمالقة. ولكن يمكنك أن تراهن على أنه إذا لم يكن هناك أحد يقف على كتفيك، يتطلع أكثر من آخر ما رأيت، فإنك تنظر أبعد من نظرك.

عندما علق نيوتن بتعليقه الشهير هذا، فإنه كان نفسه يبدو واقفاً على كتف شخص آخر، وبالذات الشاعر الروماني لوكان، الذي كتب في القرن الأول بعد الميلاد أن «الأقزام التي تقف على أكتاف العمالقة ترى أكثر مما يراه العمالقة أنفسهم».

في بريستول - ميرز سكوب و سبيبا، كان المركب الذي يبدو أنه ينقص بنجاح الببتيد النشواني - بيتا في نسج أدمغة القوارض في تعديل مستمر، لتحضيره للتجارب البشرية. دارت شائعات أن مثبطات النشواني - بيتا التي تنتجها ليلي وأثنينا كانت قد قطعت شوطاً أطول حتى وربما كانت على وشك الاختبار البشري. لكن لم تسمع أبداً أية همسة من هذه الشركات المتعاونة حول النموذج الممتع.

بينما كنا ندخل في سنة 1999، عززت عدة أحداث الشعور بأنه في القريب العاجل وبأية وسيلة فإن الحقل العلمي سيصل إلى جواب على السؤال الذي يتبعه الكثير منا منذ أن أعطانا جورج غلينر المفتاح الكيميائي الحيوي للويحات ألزهايمر - السؤال ما إذا كان النشواني - بيتا والبروتين النشواني في الدماغ هي فعلاً سموم ألزهايمر. في مختبرى الخاص، جاءت الأخبار من واحد من شركائنا في البحث الأستراليين، كولن ماسترز، بأن المركب الرابط - للمعادن الذي شدبه آشلي بوش قد أنقص نشواني الدماغ في الفأر المنقول الجينات الذي يبلغ اثنى عشر شهراً من العمر بنسبة 40 في المئة تقريباً. يبدو أن الدواء يحل النشواني - بيتا المتراكם. ومن المثير جداً أن النشواني قد اختفى تماماً في 25 في المئة من الفئران. أظهر العلاج سمية ضئيلة، وصممت مباشرة تجربة ثانية على الفئران الأكبر سناً والمحملين بكمية أكبر من النشواني. كانت الجولة الأولى من النتائج تحمل

وعوداً كبيرة بحيث أن شركتنا قررت أن تقطع الشوط. بدأت الخطط نحو التجارب السريرية.

في مختبرات أثينا - التي تبدل اسمها إلى شركة إلان الدوائية - لم يعد أحد يضحك على ما بدا من قبل أنه افتراض غريب قدمه ديل شينك بأن اللقاح الذي يتألف من النشواني - بيتا 42 قد يقيد تراكم اللويحات النشوانية في النسيج الدماغي. في تموز/يوليو سنة 1999 شاركت إلان بقية العالم بما كانت تعرفه منذ أكثر من سنة. في واحد من الاختبارات، حقن الباحثون في إلان اللقاح في الفئران اليافعة المنقوله الجينات - الفئران المهندسة جينياً لكي تصنع كمية زائدة من النشواني - بيتا والبروتين النشواني - مرة في الشهر لمدة عام. بعد ثلاثين شهراً، عندما حللت الفئران، لم يوجد إلا عدد قليل من اللويحات، بينما ازدهرت اللويحات في الفئران غير المعالجة التي لها نفس العمر.

يدرك شينك بأنه «لم نجد أي شيء. أي شيء على الإطلاق». لم يجدوا أي لويحات نشوانية تقريباً. «كنت مندهشاً بشكل لا يصدق. قد تظن، في مثل هذه الحالات، أن النتائج الإيجابية ستذهب مختفية». لكنها بقيت ثابتة. يقول إيفان لايبيريرغ الذي كان حينئذ مدير الأبحاث ويعمل حالياً عالماً أساسياً ومديراً طبياً في إيلان أنه «عندما رأيت النتائج الأصلية،

صدمت فعلاً. ظننت أننا قد ارتكبنا خطأً وأننا عالجنا حيوانات الضبط» - أي الفئران التي لم تهندس لكي تصنع اللويحات. لكن لم يكن هناك في الواقع أي خطأ.

زادت الدهشة أكثر حتى من أفعال إيلان. في الاختبار الثاني، عندما أعطي اللقاح للفئران التي تبلغ السنة من العمر والتي كان لديها مسبقاً لوبيحات نشوانية، منع تشكيل لوبيحات جديدة. وفي حالات معينة بدا حتى أنه يحطم اللويحات الموجودة ويتخلص منها!

انتشرت هذه الأنباء المتفائلة عبر الجرائد، والتلفاز، والمذيع، وشبكة المعلومات. كانت تلك الأنباء جيدة بالنسبة لعملنا أنا وأشلي بوش الأقل شهرة على الفئران، لأنه كان شهادة أخرى على أن اللويحات يمكن أن تخفي. كان مركتنا ينزع المعادن من النشواني - بيتا المعقود، منقصاً من قدرة ليفات النشواني - بيتا على تشكيل اللويحات بينما يساعد على حل اللويحات الموجودة مسبقاً. إن لقاح إلان بالمقارنة، يحرض الأضداد التي تجند كمية هائلة من الخلايا الدقيقة - أكثر مما تستجدبه اللويحات نفسها - التي تهضم النشواني - بيتا الليفي وتتخلص منها. تدل كل من المعالجتين على أن العلاج يمكنه ليس فقط أن يوقف تشكيل النشواني، بل يمكنه أيضاً أن يفكك التوسعات النشوانية الموجودة. لذلك كان الاقتراح العظيم المقدم إذاً، هو أن الزهايمر يمكن أن يكون عكوساً.

كان تقرير إيلان هو أول تقرير يظهر ذلك. إذا - وتبقي هذه إذا كبيرة - كان للنشواني - بيتا والبروتين النشواني خواص سمية، فإن ذلك يعني أن منع وعكس الإمراضية النشوانية قد يكون طريقة لعلاج ليس فقط المرضى الذين ظهرت الأعراض لديهم حديثاً، بل ربما حتى، أولئك في المراحل المتقدمة من المرض. إن إزالة النشواني - بيتا المترافق يمكنه أن يسمح بإعادة تكون الدارات العصبية، مثلما أن إيقاف التدخين يمكنه أن يمهد الطريق لعلاج الرئتين.

لا بد بالطبع أن يثير دواؤنا المستخلص للمعادن وكذلك لقاح إيلان قلقاً معيناً. بالنسبة لحالتنا، هل ستؤدي إعاقة النشواني - بيتا الليفي وحل البروتين النشواني إلى أذى يسببه النشواني - بيتا الحر للدماغ؟ وفي حالة إيلان، ستهضم اللويحات النشوانية من قبل الخلايا الدبقية الدقيقة؛ ولكن هل ستكون الخلايا الدبقية الدقيقة قادرة على هضم النشواني - بيتا 42 بالكامل والتخلص منه؟ (تظهر دراسات أخرى، مثل تلك التي قام بها تشارلز غلاب، وهو عالم أحياe خلوي في جامعة كاليفورنيا في أيرفайн، أن النشواني - بيتا 42 يبقى في الواقع سليماً داخل الخلايا الدبقية الدقيقة). هناك مشاكل أخرى ممكنة في لقاح إيلان. لا يزال البعض يشير الأسئلة عما إذا كانت كمية كافية من الأضداد تستطيع أن تصل إلى داخل الدماغ لتقوم بعمل مفيد، حيث أن الحاجز الوعائي الدماغي عند البشر أكثر تميزاً

من الحاجز عند الفئران التي اختبر عليها اللقاح. إذا كانت تصل كمية كافية من الأصداد، فإن هناك خطر الاستجابة المناعية الذاتية - أن يهاجم العدد الزائد من الخلايا الدبقية المفعولة النسيج الدماغي والبروتينات السليمة. قد تمتد مشاكل المناعة الذاتية إلى نسج غير الدماغ.

منذ أن بدأت المحاولات على الفئران المنقوله الجينات في بداية التسعينيات، فإن الفئران التي تحمل اللويحات والتي تستطيع أن تظهر فاعلية الدواء في إنفاص النشواني ظلت هي الأساس المعمول به.وها قد تحققت سلسلة من النجاح المتتالي! لكن المسافة من الفئران إلى البشر قفزة واسعة بالنسبة لأي دواء، وكثير من الأدوية لا تتحمطى تلك الهوة. ليس الأمر مجرد أن دماغ الفار يزن فقط غراماً واحداً، في حين يزن دماغ الإنسان حوالي 1,400 غرام. إن دماغ الفار يتكون من الحصين، والقشر، والأجزاء الأخرى التي ترى في البشر، لكنه كما يقول إيفان لايبيربرغ «موصل الأسلام بطريقه مختلف تماماً، إن الكثير من الأدوية التي تعمل في الفار لا تبدي أي فعل في البشر».

ظل نقاد الفئران منقوله الجينات يسألون منذ فترة طويلة، كيف يمكن لدماغ حتى الفئران المتقدمة في العمر أن تعكس التعقيد المتتطور لدماغ الإنسان البالغ سبعين من عمره؟ وكيف يمكن لنا أن نفترض أن دماغ الفار منقول الجينات يصنع

الشوانى - بيتا البشرى والبروتين الشوانى بنفس الطريقة التى يصنعها بها الدماغ البشرى؟ كما أنه حتى لم يظهر أن الشوانى - بيتا فى الفأر يقتل الكثير من العصبونات - مما قد يشكك المراء بالنظرية الشوانية. هل السبب هو أن الفثاران، حتى استجابة لسمية الشوانى - بيتا لم تكن قادرة على صنع الكتل المتشابكة، وأن الكتل المتشابكة هي مسامير التابوت التي تدق لموت العصبونات؟

إن الاختبار الحقيقى لا بد أن يكون في البشر. بدأ لقاح الشوانى - بيتا 42 لشركة إيلان التجارب السريرية في شهر كانون الأول سنة 1999؛ ومتى ظهر الشوانى - بيتا لبرىستول/سيبيا في آذار/مارس 2000. بينما دواء شركتنا المعالج للشوانى - بيتا بإيقاف المعادن يقيّم للسماح له بالبقاء بالتجارب السريرية. حالما يدخل الدواء المرحلة السريرية، فإنه ربما يستغرق سنتين أو أكثر للحكم على سلامته وفاعليته. كم هي بداية رائعة للألفية الجديدة. أم هل الأمر مجرد خيبة أمل كبيرة.

قبل نهاية القرن مباشرة، جاءت نفحة جديدة من الأخبار الرائعة. في أواخر تشرين الأول، نشر روبرت فاسار، ومارتن سيترون، وزملاؤهما في أمجين، وهي مؤسسة تكنولوجيا حيوية في ثاوثن أوك في كاليفورنيا، في مجلة العلوم أنهم وجدوا واحدة من المفترزتين المغيرتين اللتين تحرران الشوانى - بيتا طليقاً - المفترزة بيتا، شريكه المفترزة غاما في التآمر. كان هناك

عدد كبير جداً من الادعاءات التي لا أساس لها عن القبض على المفرزات إلى حد أن الكثير منا لم يثقوا بالإعلان. قال سام ديسوديا معتبراً عن عدم تصديقه لمجلة نيويورك تايمز في قصتها في الصفحة الأولى «القد ظهر الغثاء عقب الغثاء على مدار اثنتي عشرة سنة». لكن كان يبدو أن الفريق الكاليفورني قد استطاع فعلاً أن يحصل على الشيء الحقيقى. بعد سنتين من البحث استطاعوا أن يستخلصوا المفرزة بطريقة عنيفة لا يمكن أن يقوم بها إلا شركة كبيرة لديها إمكانيات ضخمة. فحيث أن المفرزة هي بروتين، فقد بحثوا عن جيئتها بوضع الجينات عشوائياً في الخلايا ولاحظة تلك الجينات التي دفع بروتينها الخلية لإنتاج كمية أكبر من النشوي - بيتا مصففين المجمع كله للقبض على المشتبه الرئيسي. مع معرفة بنية المفرزة - بيتا، لم يعد صانعوا الأدوية مجبرين على صنع مثبطات النشوي - بيتا وهم مغمضي الأعين.

لكن لا واحد إلا الأحد. أطلت بعد إعلان أغمين، من بين أشجار الغابة، ثلاث شركات أخرى قد عزلت المفرزة - بيتا سميثكلайн بيتشام، وأبجون للدوائيات، وإيلان للدوائيات، تلك التي صنعت اللقاح. يمكن أن تكون النتيجة، كما يلوح اليوم، حرباً صاخبة حول براءة المفرزة، والتي على الأغلب ستذهب إلى الشركة التي تستطيع أن تثبت أنها وجدت المفرزة أولاً. لكن ذلك لن يمنع هذه الشركات من البحث عن مركبات تستهدف المفرزة بيتا.

إن ما وصلنا إليه يشبه كثيراً الإنجازات التي تحققت في أبحاث تناذر نقص المناعة المكتسب في منتصف الثمانينيات. حالماً أدرك الباحثون أن تكاثر فيروس نقص المناعة البشري يعتمد على الأثر القاصد للبروتياز، فإنهم مضوا في عزل ذلك الأنزيم والوصول إلى طرق لإنتاج مثبطات البروتياز، مما أعطى الكثير من مرضى تناذر نقص المناعة المكتسب فترة جديدة من الحياة. ولكن، وعلى جهة ألزهايمر، فإن مثبطات النشواني بيتا المعتمدة على تشبيط المفرزات كانت تتطور ضمن الحدود المؤقتة للنظرية النشوانية، اتهام للنشواني - بيتا لم يثبت بعد. مع ذلك، فقد ثبت في النهاية أن المفرزة أمر حقيقي.

هناك مطعم صغير على طرف البحر على الشاطئ الجنوبي لبوسطن أحب أن أذهب إليه في وجبة قبل الظهر أيام الأحد بسبب رائحة الملح في هواء الشاطئ وحقيقة أن المطعم يقدم البيض مع الأفوكادو. كنا أنا وصديق لي هناك منذ فترة وجيزة عندما لاحظت وجود رجل ضعيف أبيض الشعر يجلس على طاولة قريبة بصحبة عائلته. كان كل من كانوا حوله متدمجين في مناقشة حامية، بينما جلس بصمت محشوراً بينهم. كانت النظرة على وجهه خاوية بدون أدنى تعبير، تماماً مثل الفراغ الذي كثيراً ما يشاهد في ألزهايمر.

فجأة دب الهياج حول طاولته. بينما كان الرجل نفسه

يأكل أخطأ في البلع - علامة أخرى على احتمال الإصابة بالزهايمر - وبدأ يغتصب. أسرعت النادلة وأمسكت به من الخلف محاولة أن تجري له مناورة هيميليش لتخرج قطعة الطعام العالقة. لم تكن محاولتها ناجحة، وجاء رجل ضخم يرتدي سترة الوطنية لمساعدتها، لكنه أخفق بدوره. كان اللون يختفي من وجهه، لذلك هرعت إلى مساعدته. نهضت بالرجل وعصرته عدة عصرات شديدة حتى خشيت أن أكون قد كسرت بعض أضلاعه. في العصرة الرابعة قذفت قطعة من النقانق قذفاً من حلقه. كان بعض الحضور قد اتصل بالطوارئ، وإلى أن وصلت شاحنة الإطفاء مسرعة، كان الرجل قد بدأ باستعادة روحه ولوئنه. أبدت العائلة شكرها وامتنانها، وبعد عدة أسابيع تلقيت رسالة من مركز الإطفاء والطوارئ يعبر فيها عن شكره. كم بدا الأمر عجيباً. أن أكون على بعد عدة أميال من المختبر وأخيراً أستطيع أن أنقذ حياة مريض الزهايمر، ولو كان لفترة وجيزة. سبحان مسir الكون.

وضعتني الأقدار أيضاً بتماس مع عائلة نونان. كنا قد ظهرنا قبل عدة سنوات في برنامج 20/20 التلفزيوني معاً في فقرة عن داء الزهايمر، ولكننا كنا قد صورنا منفصلين ولم نجتمع. حيث أن العائلة قد قررت ألا تجلس مكتوفة الأيدي في مواجهة المرض الذي يصيب بعضاً من أفرادها، لم تكتف العائلة بالتبرع بعينات الدم والجلد لمشفى ماساتشوسيتس العام

لكي يسبر الد.ن.أ، بل إنهم كانوا يشاركون أيضاً خبرتهم مع المجموعات الكبيرة والصغرى ويداؤوا مسابقة دراجات سنوية لحشد الدعم لمرضى الزهايمير. قلت بأنني سوف أحاول أن أبقيهم على اطلاع على آخر المعلومات عما وصل إليه العلم. كانت هذه هي أول مرة اجتمع فيها بعائلة عملت وحدتي على الد.ن.أ - كل الد.ن.أ له رقم ولا تعرف هوية حامله.

وهكذا في يوم من الأيام اجتمع معي ثمانية من أبناء جوليا العشرة في غرفة الاجتماع في الطابق السادس من البناء 149. لقد أعطوني الانطباع بأنهم مجموعة متفهمة نشيطة من الأصدقاء الحميمين، الكثير منهم في عمر يقارب عمري، توافقة إلى المعلومات التي قد تساعدهم في حربهم الشجاعة. راجعت معهم، وأنا أخبرهم بأنني أشعر وكأنني ألقى خطبة على الفصحاء، ما نعلمه عن الجينات والإمراضية. كان لديهم معلومات مسبقة جيدة عن الصورة الجينية التي أرسمها لهم.

عندما انتقلت للحديث عن وسائل العلاج المحتملة، وجدت نفسي، كما يحصل لي كثيراً وأنا أنكلم مع الأشخاص المعرضين للخطر، أسير على خطير رفيع. أردت أن يشاركون مجتمع الأبحاث تفاؤله، حيث يعتقد الكثير منا أنه يمكن أن تظهر معالجة فعالة في غضون خمس إلى عشر سنوات. لكنني لم أرد أن أعطيهم آمالاً كاذبة. مهما يكن، لقد كان هناك قطع مهمة من الأحجية لا تزال في طي المجهول: الآلية المحددة

التي تسبب بها طفرات المرض الباكر البدء الداء؛ لماذا يتراكم النشواني - بيتا فقط في الدماغ بينما يصنع في كامل الجسم؟ إلى أي حد يرتبط النشواني - بيتا ببروتين التاو؟ وما إذا كان النشواني - بيتا مسؤولاً حقاً عن فقد العصوبات المرئي الذي يحصل في ألزهايمر. إن الشر يكمن في هذه التفاصيل، ولا يزال هناك عدد ضخم منها يجب أن يكشف. لكن التقدم الذي حصل تقدم هائل. لكل من العمليات الجزيئية التي ذكرت، يمتلك العلم هدفاً دوائياً، وهناك أكثر من ذرية من الأهداف المحددة حالياً. هناك أكثر من ستين دواءً جديداً لألزهايمر في طور التطوير.

من المستحيل عدم وجود استثناءات؛ مهما يكن، فإننا على شفا التجارب الدوائية. هناك ضوء نسير فيه، تقودنا أعز موجودات العلم - سلسلة من الحقائق التي حصلنا عليها بشق الأنفس.

آب/أغسطس 1999. غادر واحد وعشرون راكباً دراجة منطقة بيركشاير وخلال يومين متاليين، تحت السماء الملبدة بالغيوم، مجتازين أحياناً عبر برك الماء، انطلقوا على عرض ماساتشوسيتس، يشقون طريقهم في تلك الولاية التي فيها 130,000 شخص مصاباً بداء ألزهايمر. كان كل ميل من الأميال في «رحلة الذاكرة» هذه - التي بدأها أبناء جوليما منذ ثلاث سنوات - يبعث الأمل، ويزيد في إدراك العامة، ويجمع دولارات للأبحاث في داء ألزهايمر. سبعمائة المشاركون في هذه السنة ما يقارب 50,000 دولار - تقريباً ضعف مجموع ما جمع في السنة الماضية وما يكفي لتغطية رواتب ومعدات باحث يافع لمدة سنة كاملة. كان لدى الكثير من المستrikين آباء أو أمهات مصابون بالمرض؛ وكان البعض منهم يعاني نفسه من الأعراض الباكرة للمرض. بينما يصلدون في شارع ييكون وينهون رحلتهم أمام قبة بوسطن الذهبية، لا يزيدون على أن يشكلوا مجموعة صغيرة «تعقب الظلال» - على حسب وصف إحدى بنات جوليما لمرضها. ينادي المجتمعون - المتسابقون، وفريق التنظيم، وأبناء جوليما وأحفادها، والمشجعون - برسالة ندية وبسيطة في القاعة الكبيرة في بناء الولاية: «لا نريد لأبنائنا أن يروا هذا الظلم. يمكننا أن تغلب عليه».

خاتمة

بينما كان الكتاب ينتقل إلى الطباعة، تم اختيار أكبر عقبة في علم الأحياء. أعلن العلماء من شركة سيليرا للمجينات ومشروع المجين البشري الذي تموله الحكومة الفدرالية معاً، وقبل الوقت المحدد بكثير، أنهم قد حددوا راموز الد.ن.أ. العرق البشري وحرروف الحياة التي تشكلها. لم يقرأ العلماء مجين عضوية مستقلة حتى سنة 1995 - جرثوم يسمى الأنفلونزا المحبة للدم (1,743 جين). تبع ذلك الخمائر سنة 1996، وهي أول راموز كشف لعضوية تحتوي على نواة خلوية وبالتالي فهي من أقرباء جميع النباتات والحيوانات (6,000 جين). بعد سنتين، كشف العلماء على كامل ترتيب أنسس أول عضوية متعددة الخلايا. الدودة المجهرية كينورهابديتس إليغانز، دودة الأقدار الصغيرة جداً (19,099 جين).

والآن الإنسان الحكيم. أخيراً سيكون للوراثيات البشرية جدولأً خاصاً من العناصر كمرجع. لكن الوقت لا يزال مبكراً في أول النهار، وهناك الكثير يجب إنجازه. لا يزال علينا

تحديد ووصف العدد الضخم من الجينات ضمن تسلسل المجين. ويجب علينا تحديد هوية العدد الضخم من البروتينات الذي تصنعه الجينات، وأفعالها المختلفة ضمن الجسم، والعواقب التي تحصل إذا ما شدت. يمكن أن يستغرق ذلك معظم القرن، مع أن المعلومات الوراثية من العضويات الأخرى يمكن أن تساعدنا. على سبيل المثال، فإن كل جينة - وبالتالي كل بروتين - في الخمائير يظهر بشكل مشابه في البشر.

دعنا نأمل ونحن نعتمد على مجين الكائنات الأخرى بحثاً عن البصيرة فيما يخص مجيناً، بأننا سوف نحترم جميع أشكال الحياة أكثر وأكثر. إن مجيناً ومجيناً الفار متباين بحوالي 97 في المئة. ودعنا نأمل أن هذه المنطقية الأشمل سوف تقودنا في طريقنا لتطبيق هذا الجبل من المعلومات عملياً. كما يقول جيم غوسيلاً كثيراً فإن «جميع المعلومات جيدة، ما يقلق هو طريقة استعمالها».

أما فيما يتعلق بالجينات البشرية المرتبطة بألزهايمر، فإن التقارير الجديدة تدعم اعتقاد فريقنا في مشفى ماساتشوسيتس العام بأن جينة A2M آثمة في الداء المتأخر البدء، بعد أن فشلت سلسلة من دراسات الحالة - الضابط على الدوام في إيجاد مثل هذا الدليل. استخدمت ثلاثة فرق التكنولوجيا الجديدة المعتمدة - على - العائلة التي قادتنا إلى الجينة A2M وأكّدت العلاقة بين أنماط A2M وزيادة خطر الإصابة بالمرض. ربطت ثلاثة

مجموعات أخرى جينة 2M بزيادة النشواني في الدماغ. في نفس الوقت، في مشفى ماساتشوسيتس العام كان مسح الـ D.N.أ المؤسسة القومية للصحة العقلية يظهر مؤشرات كثيرة لجينات أخرى تسبب المرض المتأخر البدء، مع وجود مرشح قوي جداً على الصبغى 10. يقترح تقرير نشره مختبر إيلين فيجسمان في جامعة واشنطن أنه قد يوجد بالإجمال خمس إلى ست جينات متورطة في داء ألزهايمر المتأخر.

على الرغم من الأدوات الإحصائية الأدق، فإن أكبر مشكلة تواجه علماء الوراثة لا تزال الحصول على دليل قاطع على تورط جينات الداء المتأخر البدء، وكيف تشارك مع العوامل الأخرى الداخلية والخارجية لتأني بالمرض. حيث أن أكثر من ذيئنة من مرشحات ألزهايمر تفحص في مختبرات مختلفة، وأن عدداً كبيراً بلا ريب سيظهر للعيان، فقد تمضي عدة سنين قبل الوصول إلى شرح مفصل. إضافة إلى الجينات المعنية حتى الآن، فإن الكثير منا يتوقع أن تلك الجينات التي لم تحدد هويتها بعد تشجع بشكل أو باخر على تراكم النشواني - بيتا السام.

في منتصف 1999، عزل مختبر بلاس فرانغيون في جامعة نيويورك بروتيناً نشوانياً آخر مرتبطاً بالحرف، بروتيناً يمثل حسب وجهة نظرى مجرماً مماثلاً لما يحصل في داء ألزهايمر. إن الحرف البريطاني العائلي مختلف بشكل كبير عن داء ألزهايمر؛

فهو نادر، ومثل الكثير من الأمراض النشوانية الأخرى، فإنه يحدد إصابته في معظمها بأوعية الدماغ الدموية. تحتوي المادة الرمادية في دماغ المرضى على كتل متشابكة وبعض لويحات النشوانية الكثيفة، ولكن الكثير منها يحتوي على لويحات أكثر توزعاً. لكن هناك تشابهاً كبيراً وهو أن طفرة جينية (على الصبغي 13) تترجم بكميات كبيرة من الليفبات غير القابلة للانحلال تسبح حررة بين عصبونات المادة الرمادية. ربما كانت هذه الليفبات، التي تختلف عن ليفات نشواني - بيتاً أليزهایمر مع أنها يمكن أن تقارن بها، تسبب موت الخلية. يبدو أن كل ما يتطلبه الأمر هو تراكم ليفات نشواني من أي نوع بغزاره في مناطق الذاكرة لكي تحرض الالتهاب، وتشكل الكتل المتشابكة، وفقد العصبونات، والوفاة. أما لماذا، لا تتعذر اللويحات الكثيفة في هذا المرض النادر على المادة الرمادية، فلربما أن طبيعة ليفاته لا تسمح بمثل هذا التشكّل.

تدور المناقشات بجدل بين علماء العلوم العصبية حول الإدراك الجديد بأن الكثير من الأضطرابات الدماغية تتبع نفس المنهج - من طفرة جينية إلى بروتين مضطرب مطوي بشكل خاطئ يشكل ليفات ويكون تجمعات صلدة كالصخر لا يمكن للجسم أن يتخلص منها. من أمثلة الأمراض الأخرى، عدا أليزهایمر، التي تتشكل فيها ضمن الدماغ توضّعات من نوع آخر - في الحالات التالية، عادة ضمن الخلية - داء باركنسون،

الذي يحصل فيه تراكم لعنقائد صغيرة تسمى أجسام لوي؛ وأمراض البريون التي تتشكل فيها حزم عصيات البريون؛ وداء لو غبهرغ ومضامينه الكثيرة؛ داء هنتنفون واضطرابات عصبية أخرى تنبع من الد.د.ن.أ متكرر بشكل زائد يملأ الخلايا الدماغية بجزيئات غير قابلة للانحلال.

تقول آن يونغ، رئيسة قسم الأمراض العصبية في مشفى ماساتشوسيتس العام، بأنه «من المثير جداً رؤية ظهور هذه الأشياء المشتركة، لم يثبت في أي من هذه الأمراض أن أجزاء البروتين أو تجمعاتها هي السبب الوحيد للمرض، ولكن القطع سامة على الغالب في الكثير من الحالات. ينشأ الكثير من هذه الأمراض ببطء شديد، لذلك هناك أمل أكبر بالتدخل بعملية تراكم البروتين». أما بالنسبة لأنزهايمر، فلقد لوحظ مؤخراً أنه عدا عن الكمية الغزيرة من النشواني - بيتا خارج الخلايا، فإن النشواني - بيتا يمكن أن يتراكم داخل العصبونات. مع أن هذه الكمييات ضئيلة جداً، فلقد بدأت أبحاث مكثفة لتحديد ما إذا كانت مؤذية.

هناك موجودات حديثة تتوافق فعلاً مع فكرة أن لييفات النشواني هي قوة مسيرة في تيار إمراضية أنزهايمر.

من بعض هذه المتجودات، أن مايك مولان وزملاءه قد وجدوا دليلاً قوياً في الفتران أن بيتيد النشواني - بيتا يحرض

خلاليا النظام المناعي الدقيقة الدقيقة والتي، كما شرحنا، قد تساهم في وفاة العصوبون. أظهر فريق جامعة جنوب فلوريدا أنه إذا منعت الخلايا الدقيقة من الارتکاس لوجود النشواني - بيتا، فقد تتفص فقد العصوبونات، مما يدل وجود هدف آخر يمكن أن تستهدفه الأدوية.

رداً على الوصف «بالكلام التافه» جاء اقتراح مختبر دينيس سيلكوي بأن بروتين البريسينيلين 1 في ألزهايمير قد يكون هو نفسه المفرزة غالباً، إحدى البروتيازات المحررة للنشواني - بيتا، فقد كشف كل من فريق ميرك ومختبر سيلكوي بشكل مستقل عن دليل أكثر مباشرة. قد يتطلب إثبات أن البريسينيلين 1 هو المفرزة غالباً المزيد من الأدلة، ولكن إن ثبت ذلك، فكما يفعل صانعوا الأدوية الآن بالمفرزة بيتا المكتشفة حديثاً، فإنه يمكنهم أن يصنعوا مركبات تواجه البريسينيلين بهدف إنقاص لييفات النشواني - بيتا.

منحت دراستان مزيداً من المصداقية لفكرة أن تراكم النشواني - بيتا في الدماغ هو سلاح ألزهايمير للدمار الشامل. اكتشفت مجموعة بروس يانكر في مشفى الأطفال أن للنشواني - بيتا المحققون أثراً ساماً على أدمغة القردة المتقدمة في السن، ولكن ليس على الثدييات اليافعة أو الفئران. قد يوحى ذلك بأهمية الدور الذي يلعبه الهرم كعامل مؤهّب في ألزهايمير، وأن سمية النشواني - بيتا خاصة ليس فقط بالأدمغة المتقدمة في السن

فحسب بل خاصة أيضاً بالأدمغة الأكثر تطوراً. من المغربي أن نفكر بأن ذلك قد يفسر لماذا لا تظهر نماذج الفئران المنقوله الجينات الممحشة بليفيفات النشواني - بيتا فقداناً كبيراً للعصبونات.

وأخيراً فقد أظهرت دراسة قام بها فريق جوزيف بوكسبروم في كلية طب جبل سيناء والتعاونون معه في جامعة روكيفر وكلية ألبرت آينشتاين توافقاً شديداً بين إجمالي ارتفاع النشواني - بيتا وتقدير الخرف. لا يمكن استخلاص أن النشواني - بيتا هو الذي يسبب الحصول الخفي للخرف. مع ذلك إذا كان هناك أي شك حول العلاقة بين تراكم النشواني - بيتا الدماغي والتدهور العقلي، فإن هذه الدراسة يجب أن تزيل هذه الشكوك.

على جهة الأدوية، قدمت مجموعة كاربن دف في جامعة نيويورك أحد أكثر الاكتشافات الحديثة بعثاً للأمل. بعد إظهار أن الحمية عالية الدسم تزيد إنتاج النشواني - بيتا في ذكور الفئران المنقوله الجينات، مضى الباحثون بإعطاء الفئران دواء خافضاً للكوليسترون، وشاهدوا، بما يبعث الأمل، أن مستويات النشواني - بيتا قد تناقصت. باستعمال نفس النوع من الدواء، لاحظ مختبر كونراد بيروثر في جامعة هايدلبيرغ تناقصاً في مستويات النشواني - بيتا الطبيعية في قوارض غينيا. إذا كانت الكمية الزائدة من النشواني - بيتا في الدماغ هي عيب ألهماير،

فإن التجربتين كليهما تشيران إلى علاج متوفّر بسهولة. لا يزال لغزاً معرفة الكيفية التي تعمل بها الأدوية الخافضة للكوليسترول ضد النشواني - بيتا.

في كانون الثاني/يناير سنة 2000، أرسل لي زميلي آشلي بوش بريداً إلكترونياً يحمل أخباراً سعيدة من أستراليا. تساءل في رسالته «هل يمكن أن يكون الأمر صحيحاً؟». في المجموعة الثانية من الأبحاث، أنقص مركب شركتنا ليفات النشواني - بيتا في أدمغة الفئران المنقوله الجينات التي تبلغ واحداً وعشرين شهراً من العمر بحوالي 50 في المئة. (يصعب في الفئران منقوله الجينات بهذا العمر أن تجد جزءاً من القشر الدماغي لم تغمره اللويحات). وحيث أني لم أكن أتوقع مثل هذا القدر من الأثر فقد دهشت جداً. كان يمكن لنتائجنا الإيجابية في الفئران الأقل عمراً أن تكون مجرد وهم. إن الشركة قد مضت الآن في المرحلة الأولى من التجارب السريرية لتقديم سلامة الدواء. حالما نتأكد من السلامة، فإننا نتطلع بشغف إلى المرحلة الثانية واختبار المركب بفاعلية على المرضى.

مع وجود إشارات كثيرة بأنه قد تكون هناك أدوية مفيدة لألزهايمر على الطريق، ترکز المزيد من الاهتمام على تطوير وسائل تشخيصية متينة. إن الوسائل التشخيصية جيدة، إذا كنا نأمل، كوسيلة وقائية، أن نكتشف تبدلات ألزهايمر الداخلية البكرة قبل ظهور الأعراض الواضحة بسنوات. كما أشار زافين

خاتشاتوريان، فبينما يظهر ألزهايمر على الأغلب في مراحل متاخرة من العمر، فإنه في الواقع داء اليافعين، حيث أن تبدلاته تستمر سنوات قبل أن يظهر المرض للعيان. إن أفضل الوسائل التشخيصية ستكون تلك التي يمكنها أن تكتشف عيوب المرض الوراثية في مجين الشخص؛ أو تلك التي تستطيع أن تكتشف التغيرات الكيميائية الحيوية في الدم أو/ و السائل الدماغي الشوكي؛ أو تلك التي يمكنها أن تكتشف التبدلات التركيبية في الدماغ.

في صنف المرض باكر البدء، تتوفر حالياً فحوص دموية فاعلة لبعض طفرات الداء الباكر البدء المكتشفة. هذه الفحوص متوفرة تجاريًّا، وهي تجري ضمن إطار عام من فحص عصبي أوسع في المؤسسات الطبية الجامعية. تتطلب كل من هذه الفحوصات استشارات جينية ونفسية إضافة إلى احتياطات قضائية تضمن السرية من طرف المركز الذي يقوم بالفحص. قد يريده بعض الأشخاص المعرضين للخطر والذين أحد والديهم مصاب بألزهايمر باكر، والذين قد يعانون من بعض فقدان الذاكرة هم أنفسهم، أن يختبروا، لأن ذلك قد يساعدهم ويساعد عائلاتهم على اتخاذ قرارات مهمة حول مستقبلهم. ولكن بما أنه لا توجد أدوية فعالة بعد، فإن معظم أولئك المعرضين للخطر لا يريدون أن يعرفوا إن كانوا مصابين، وذلك أمر ممكן تفهمه.

في النمط المتأخر البدء، توجد اختبارات دموية لنمط

الأبوليبيروتين ي. ولكن، وكما ذكرنا سابقاً، بينما يمكن لنطط الأبوليبيروتين ي 4 أن يزيد من خطورة الإصابة بألزهايمر، فإنه لا يعني بالضرورة أن الإصابة ستحصل. لذلك، ففي معظم الحالات لا ينصح بإجراء اختبار الأبوليبيروتين ي.

إضافة إلى الاختبارات الجينية، فهناك مداخلات تشخيصية أخرى كثيرة في طور الاختبار. أحد أكثر هذه الاختبارات وعداً هو التصوير بالرنين المغناطيسي. عندما يستعمل هذا التصوير لسمح أدمغة الأشخاص الذين هم إما معرضون وراثياً أو يظهرون الخرف فعلاً، فإنه يمكن أن يراقب ما إذا كانت المناطق المهمة للذاكرة - القشر الشمي الباطن أو الحصين، بالخاصة - تظهر انكماساً يدل على ألزهايمر. هناك استعمال آخر للتصوير بالرنين المغناطيسي قيد التطوير يسمح للأطباء برؤية اللويحات والكتل المتتشابكة بشكل مباشر. حتى ولو كانت هذه الآفات مظهراً للمراحل المتقدمة، فإن مراقبة عددها قد يعطي إنذاراً باكراً. عندما تأتي الأدوية الفعالة، فقد يفيد التصوير بالرنين المغناطيسي أيضاً في مراقبة قدرة الأدوية على إبطاء تشكيل اللويحات والكتل المتتشابكة ومقدار فقدان الحجم الدماغي.

في شهر نيسان/أبريل سنة 2000، أظهرت دراسة قام بها فريق ماريلين البرت في مشفى ماساتشوستس العام، والتي تعاون مختبرى فيها، أن التصوير بالرنين المغناطيسي، عندما

يضبط لتقييم تبدلات القشر الشمي الباطن في المرضى الذين يعانون من الأشكال الخفيفة من النسيان، فإنه يمكن أن يوحي بالسرعة التي سيتحول فيها المريض إلى الداء المتكامل. خمن الباحثون من قبل أن القشر الشمي الباطن يتৎسرس باكراً. من المذهل الآن، أنك تستطيع أن ترى دليلاً مباشراً، وتستطيع فعلاً أن تشاهد تطور المرض في الشخص الحي. بعطينا ذلك طريقة لمتابعة معدل وشدة تطور المرض؛ ولمعرفـة - بهدف تطبيق الأدوية - من سيصاب بالمرض عاجلاً لا آجلاً.

تستمر الآمال العريضة بالتزايد بأنه في يوم ما، بقياس تغير بروتين معين في الجسم، سيعمل الأطباء على واسـم يمكنه أن يظهر بسهولة ما إذا كان الشخص يملك قابلية للإصابة بأـلـزـهـاـيـمـرـ. يستمر الباحثون لتحقيق ذلك الهدف بـتحـديـدـ ماـ إـذـاـ كانت الفحوصات على الدم أو السائل الدماغي الشوكي تستطيع أن تكشف ارتفاع النشواني - بـيتـاـ 42ـ أوـ تـكـشـفـ بـروـتـينـ التـاوـ غـيرـ الطـبـيـعـيـ.

في المستقبل، قد يكون الاختبار التشخيصي الذي لا بديل له هو تحـيـنـ نـمـطـ مجـيـنـ الشـخـصـ. يمكن أن يوضع كـامـلـ مجـيـنـ الشـخـصـ على شـرـيـحةـ حـيـوـيـةـ تحـويـ على جـمـيـعـ الطـفـراتـ وـتـعـدـدـاتـ الأـشـكـالـ المعـرـوـفـةـ فيـ أـلـزـهـاـيـمـرـ. عندـهاـ فإنـ الدـنـ.ـ أـ سـيـتـحـدـ أوـ لـاـ يـتـحـدـ معـ تلكـ النقـاطـ الخطـيرـةـ. يمكنـ لـلـمسـحـ بـالـكـوـمـبـيـوـتـرـ لـلـشـرـيـحةـ الحـيـوـيـةـ أنـ يـظـهـرـ بـسـهـولـةـ أيـ عـيـبـ فيـ

الد.ن.أ، مستغنياً عن الطرق الحالية التي تستغرق الوقت الطويل والمستعملة في معرفة الأائل جينات الشخص. قد يظهر النمط الناتج معلومات أخرى قيمة، مثل خطر الشخص العام بالإصابة بألزهايمر (حسب الشذوذات الموجودة)؛ والفترقة الزمنية قبل بدء المرض؛ وأية معالجة ستكون أكثر فاعلية وأيها سوف يسبب آثاراً جانبية سيئة.

إن النظرة المستقبلية للتغلب على ألزهايمر تتمحور حول المشاركة الفعالة بين المسح الجيني - المترافق دائمًا مع التشاور والاحتياطات الصارمة - والأدوية الوقافية التي تلائم بأمثل شكل مجين الشخص. وضع الأساس فعلاً لتحقيق ذلك. قد يحصل ذلك في سنة 2010 أو بعدها. إذا قرر الشخص الذي لديه قصة عائلية للإصابة بألزهايمر، أو ربما بدون قصة عائلية، أن يحدد درجة تأهله لداء ألزهايمر. عندها تراجع القصة العائلية؛ ويحدد نمط المعجين؛ وتقاس مستويات النشواني - بيتا وبروتين التاو وربما بروتينات معنية أخرى. يجري قياس معاير لمناطق معينة من الدماغ عبر التصوير بالرنين المغناطيسي. إذا قرعت هذه الاختبارات ناقوس الخطر، فإن وجد علاج سحري واحد - كل Fah على سبيل المثال - يكون ذلك العلاج المختار. ولكن على الأغلب أن الحاجة ستدعوا إلى طيف من المعالجات التي ستعطى حسب عمر الشخص، ونمط مجنه، ومرحلة المرض. إذا ثبت أن النشواني - بيتا هو المجرم في داء ألزهايمر، فقد

يوصف مزيج من المعالجات اليومية تعيق النشواني - بيتا بطرق كثيرة - بتبسيط فاعلية المفرزات، ويعن تراكم النشواني - بيتا، وبتشجيع التخلص منه. قد تقوم أدوية أخرى بتلطيف المظاهر الكيميائية الحيوية المهددة في سلسلة أحداث المرض أو بتحسين التجدد العصبي. إذا لم نتمكن من شفاء ألزهايمير، فيجب أن يكون الهدف هو تحويله إلى حالة مزمنة قابلة للتدبير.

يوجد اليوم إدراك متدام بأن أسوأ ما نفعله هو أن نزيد من فترة المرض الأخيرة، مجمدین المريض بحالة مريعة من فقدان الهوية. من المهم جداً أيضاً تقرير متى تبدأ المعالجة. بما أنه يبدو أن عيب المرض على المستوى الجزيئي يبدأ في مرحلة مبكرة من العمر، فهناك أسباب تدعو للاعتقاد بأن التدخل يجب أن يبدأ بمرحلة مبكرة نسبياً من العمر. يبدو ذلك ثمناً زهيداً ندفعه مقابل إخضاع ألزهايمير.

تهدد التقديرات الجديدة، أنه بحلول منتصف القرن، فسيوجد في العالم 45 مليون مريض ألزهايمير - ثلاثة أضعاف العدد الموجود حالياً. أحضر دواة ناجعاً عسى أن يستطيع عدد كبير من هؤلاء أن يعيشوا سنين ذهبية بذهن نقى وذاكرة متينة.

ملاحظات

الفصل 1

- إن فكرة استعمال انحرافات الـ د.ن. لرسم خارطة للمجين البشري كانت لا تزال تدخل لنطها في المعلومات العلمية العامة. وضحت مقالة أصبحت الآن تاريخية في أيار/مايو من تلك السنة القيمة التي لا نظير لها لهذه الطريقة. من بين كاتبي المقالة كان ديفيد بوتشتاين من مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا وريموند وايت من جامعة ماساتشوستس في وورستر، وهم أول من استخدم انحرافات الـ د.ن.أ. في تشريح المجين البشري وأكثر من شجع على هذه الطريقة. مرجع المقالة هو التالي: بوتشتاين، د. ، وايت، ر. ل. ، سكولنيك، م. ، و ديفيس، ر. دبليو. ، «إنشاء خارطة الارتباط الجيني في البشر باستعمال تعدد أنطوار القطع المقيد»، المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية 32، 314 - 331 (1980).

- عبر التاريخ، كانت التواهات الوجه والجسد التي تحصل في داء هنتنغتون كثيرةً ما تفسر بشكل خاطئ ومتناوبي. تقدم الكثير من الوثائق الأدلة على أنه في زمن المستعمرات تسبب نمط من هنتنغتون كانت مصابة به عائلة بريطانية ووصلت إلى خليج بوسطن سنة 1630 في أن ينظر إلى بعض المنحدرين من هذه العائلة على أنهم سحرة وأن يحاكموا على ذلك - خاصة امرأة اسمها إيليزابيث ناب التي وسمت بأنها ساحرة غروتون. هناك مرجع مشير للاهتمام في مقالة كتبها ب. ر. فيسي، «الحوال انتقال داء رقص هنتنغتون خلال 300 سنة»، في مجلة الأمراض العصبية والعقلية 76 (كانون أول/ديسمبر 1932)، صفحة . 553.

- حدد موقع مسبر جي 8 العام على الصبغي 14 من قبل سوزان نيلر، عالمة وراثيات جزيئية في مؤسسة روسيول بارك ميموريال في بافالو. طورت نيلر طريقة فريدة لمطابقة قطع من الد.ن.أ. بمكانها على الصبغي تتضمن تكاثر الصبغي البشري داخل خلايا القوارض.

دراسة

أول دراسة تحديد جينية مرض (هنتنغتون) باستعمال واسمات الد.ن.أ.عشوانية: غوسيلا، جيه. ف.، ويكسنر، ن. س.، نيلر، س. ل.، أندرسون، م. أ.، تانزي، ر. ي.، واتكنز، ب. سي.، أوتيينا، ك.، والاس، م. ر.، ساكاغوشي، أ.، واي.، يونغ، أ. ب.، شوليسون، أي.، بونيلا، ي.، مارت، جيه. ب.، «واسمات الد.ن.أ. متعددة الأشكال مرتبطة جينياً بداء هنتنغتون»، الطبيعة 306، 234 - 238 (1983).

الفصل 2

- يظهر الاستشهاد بقول رادولف فيرتشو، «فقط عندما نكتشف .. في ملاحظة تحت الخط في فصل عن الداء النشواني في كتاب فيرتشو التشريح المرضي الخلوي المبني على الدراسات النسجية الفيزيولوجية والإمراضية؛ عشرون محاضرة (نيويورك: ر. م. دي ويت، 1858)، صفحة 415.

- اقتبس ترجمة الوصف السريري لحالة أوغست د. من: القصة المبكرة لداء ألزهايمر، تحرير كاثلين بيك، لوبيجي أمادوسي، غيانكارلو بيببي (بافودا، إيطاليا: دار نشر ليفيانا، 1987) نشر دار نشر رافين، نيويورك.

- ظهرت مقالة كاتزمان الافتتاحية، «انتشار وختث داء ألزهايمر؛ داء قاتل رئيسي»، في ملفات الأمراض العصبية 33، 217 - 218 (1976).

- يزن الدماغ السليم، وسطياً، من 1300 - 1400 غرام، بينما يزن الدماغ المصباب بألزهايمر وسطياً حوالي 1000 غرام.

- تظهر محادثة غلينر مع الرئيس ريغان على منبر اتحاد سان دييغو في 6 نيسان/أبريل، 1995.

دراسات

وصف ألزهايمر الأصلي للمرض:

ألزهايمر، أ. باللغة الألمانية (1907)

الوصف الأصلي للمكونات البنوية للكتل المشابكة:

كيد، م.، «السيفات حلزونية مزدوجة بالمجهر الإلكتروني في داء ألزهايمر»، الطبيعة
192، 192 - 193 (1963).

دراسة مبكرة تظهر بنية اللويحات الهرمية:

تيري، ر. د.، غوناتاس، ن. ك.، وايس، م.، «دراسات البنية الدقيقة في
خرف ألزهايمر قبل الهرم»، المجلة الأمريكية للتشريح المرضي 44، 269 -
287 (1964).

مقالة مميزة تحدد ألزهايمر في الأشخاص المتقدمين في السن:

بلسيد جي.، توملينسون، ب. ي.، وروث، م.، «التوافق بين طرق القياس
الكمي للخرف والتبدلات الهرمية في المادة الرمادية الدماغية للأشخاص
المتقدمين في السن»، المجلة البريطانية للطب النفسي 114، 797 - 811
(1968).

دراسة تظهر أن البروتين النشواني يحتوي على بنية الصفائح المطوية بينما
يانيس، ي. د.، وغلينر، جي. جي.، «دراسات الحيدور الشعاعي للسيفات
النشواني»، مجلة الكيمياء النسجية والكيمياء الخلوية 16، 673 - 677
(1976).

دراسة كمثال تظهر العجز الكولييرجي في ألزهايمر:

ديفيس، ب.، ومالوني، أ. جيه. ف.، «الفقدان الانتقائي للعصبونات
الكولييرجية المركزية في داء ألزهايمر»، لانست 2، 1400 - 1403 (1976).

تقرير غلينر وونغ الأصلي حول البيتا:

غلينر، جي. جي.، وونغ، س. ديليو.، «داء ألزهايمر: تقرير مبدئي عن تنقية
وتحديد صفات بروتين نشواني غريب في الأوعية الدماغية»، نتائج أبحاث

كيميائية حيوية وفيزيائية حيوية 120، 885 - 890 (1984).

مقالة ماسترز وبيروثر على تحديد تسلسل مكونات الببتيد بيتا في اللويحات الشوانية:

ماسترز، سي. ل.، وزملاؤه «بروتين اللب في اللويحات الشوانية في داء ألزهايمر وتناذر داون»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 82، 4245 - 4249 (1985).

الفصل 3

- نظرer الرسالة التي كتبها علماء الوراثيات البريطانيين حول حجب جيم غوسيلا لمصير جي⁸، إضافة إلى رد غوسيلا في الطبيعة 320، 21 - 22 (1986).

دراسات

أول دراسة تظهر وجود بروتينات ممرضة تسمى البريونات:

تقرير يظهر أن نشاني الأوعية الدموية الدماغية هو نفسه في مرضى داء ألزهايمر وتناذر داون: غلينر جي. جي.، وونغ سي. دبليو.، «داء ألزهايمر وتناذر داون: الاشتراك في بروتين لييفي فريد دماغي وعائني»، نتائج أبحاث كيميائية حيوية وفيزيائية حيوية 122، 1131 - 1135 (1984).

الفصل 4

- جمعت العائلة الألمانية من قبل بيتر فرومبلت في عيادة بافاريا في ألمانيا الغربية. جمعت العائلة الروسية بشكل أساسي من قبل دانييل بولين، الذي كان آنذاك في كلية طب جامعة ماساتشوستس، بمساعدة ديفيد دراتشمان في نفس المؤسسة.

- يعتقد أن الخلايا الدبقية تشكل أكثر من 80 في المئة من خلايا الدماغ. كانت هذه الخلايا تستحوذ في الماضي على اهتمام أقل من العصبونات. أما اليوم، فيسبب وجود دلائل جديدة على أنها قد تتدخل في الذاكرة، فإنها تستقطب أبحاثاً أكثر نشاطاً.

- قدمت أرقام الدراسة غير الرسمية عن النساء اللواتي يحضرن اجتماعات جمعية العلوم العصبية من قبل جمعية العلوم العصبية.
- عندما سئل غولدجابر عما يذكره عن يوم تشرين الثاني/نوفمبر ذلك في واسطنطن سنة 1986، أدعى أنه طلب تسلية مختبره للقيام بدراسات جينية على عائلات مشفى ماساتشوستس العام وأنني لم أحضر دليلاً على جينة مختبرنا الشوانية لمختبره.

دراسات

مقالة تصف عدم قابلية الكتل المتشابكة للانحلال:

سيلكوي، د. جيه.، إيهارا، واي.، و سالازار، ف. جيه.، «داء ألزهايمر: عدم حلولية ليفات حلزونية مزدوجة منقة جزئياً في الصوديوم ديوكوديل سلفات و البولة»، العلوم 215، 1243 - 1245 (1982).

عزل جينة الحثل العضلي:

موناكو أ. ب.، وزملاؤه، «عزل قطع الد.ن. أ لأجزاء من جينة حثل دوشين العضلي»، الطبيعة 323، 646 - 650 (1986).

أربع مقالات تصف عزل البروتين الطبيعي للشوانى وتحديد جينتها على الصبغي 21:

غولدجابر، د.، ليرمان، م. أي.، مك برايد، أو. دبليو.، سافيوتي، يو.، و غادجوسك، د. سي.، «تحديد وتعيين مكان الد.ن. أ. المرمز لبروتين الدماغ الشوانى في داء ألزهايمر»، العلوم 235، 877 - 880 (1987).

كانغ، جيه.، وزملاؤه.، «البروتين الطبيعي لبروتين الشوانى 4 في داء ألزهايمر يشابه مستقبلاً على سطح الخلية»، الطبيعة 325، 733 - 736 (1987).

روباكيس، ن. ك.، وزملاؤه.، «الموضع الثانوى على الصبغي 21 للجينة التي ترمز لبيتيد الشوانى - بيتا في الأوعية الدماغية واللوبحات العصبية (الهرمية) في الأشخاص المصابين بداء ألزهايمر وتاذر داون»، لانست 1، 384 - 385 (1987).

تانيزي، ر. ي.، وزملاؤه، «جينة البروتين الشواني بيتا: الد.ن.أ، وتوزع الد.ن.أ. الرسول، والارتباط الجيني قرب بؤرة ألزهايمر»، العلوم 235، 880 - 884 (1987).

الفصل 5

- تبقى نظرية التثليث بدون دعم ثابت، على الرغم من أن هنتفتون بوتر - أحد أساتذتي في جامعة هارفارد والذي يعمل الآن في جامعة جنوب فلوريدا - يعتقد أن عدداً قليلاً من الخلايا قد ينقسم في دماغ الأجلة، مما يؤدي إلى تثليث الصبغي 21 والذي يتخرج، بشكل متزايد على مدى عمر الشخص، مستويات عالية من بيتا الشواني - بيتا ويسب ألزهايمر. يستمر بحثه عن دليل أوضح.

دراسات

نظريّة ميريام شوير:

شوير، م. أ.، «نظرية احتمال التمايل الجيني لداء ألزهايمر وتناثر داون»، حوليات كلية نيويورك للعلوم 450، 223 - 238 (1985).

دراسة تظهر ارتباط أربع عائلات ألزهايمر بالصبغي 21:

ست. جورج - هيسلوب، ب. ه.، وزملاؤه، «خارطة العيب الجيني المسبب لداء ألزهايمر العائلي على الصبغي 21»، العلوم 235، 885 - 890 (1987).

الدراسات التي ظهر فيها أن جينة البروتين الطبيعي للشواني لا ترتبط بداء ألزهايمر العائلي:

تانيزي، ر. ي.، وزملاؤه، «العيب الجيني في داء ألزهايمر العائلي لا يرتبط بقوة جينة البروتين - بيتا الشواني»، الطبيعة 329، 157 - 159 (1987).

فان برويكهوفن، سي.، وزملاؤها، «فشل داء ألزهايمر العائلي لأن يعزل مع جينة الشواني - أ4 في عدة عائلات أوروبية»، الطبيعة 329، 153 - 155 (1987).

دراسة تدل على أن جينة البروتين الطبيعي للنشواني قد تكون مضاعفة في مرضي
أльцهايمر:

ديلبار، جيه، م.، وزملاؤه، تضاعف جينة النشواني بينما في داء أльцهايمر وتنادر
داون بالنمط الظاهري الطبيعي، العلوم 235، 1390 - 1392 (1987).

ثلاث مقالات تظهر أن البروتين الطبيعي للنشواني ليس مضاعفاً في مرضي داء
أльцهايمر:

تانزي، ر. ي.، بيرد، ي. د.، لات، س. أ.، ونيف، ر. ل.، «جينة
بروتين النشواني بينما ليست مضاعفة في الأدمغة من مرضى داء أльцهايمر»،
العلوم 238، 666 - 669 (1987).

ست. جورج - هيسلوب، ب. ه.، وزملاؤه، «غياب تضاعف جين الصبيغي
في داء أльцهايمر العائلي والمترافق»، العلوم 664، 238 - 238 (1987).

بودلسني، م. ب.، لي، جي.، وسيلكوي، د. جيه.، «الجرعة الجينية
للبروتين الطبيعي للنشواني بينما في داء أльцهايمر»، العلوم 238، 669 - 671
(1987).

ثلاثة مقالات تصف إدخال مثبط البروتياز في البروتين الطبيعي للنشواني:

تانزي، ر. ي.، وزملاؤه، «منطقة مثبط البروتياز مرمرة الد. ر. ن. أ. رسول
ال الطبيعي البروتين النشواني متافق مع داء أльцهايمر»، الطبيعة 331، 528 -
530 (1988).

كتاغوشي، ن.، تاكاهاشي، واي.، توکوشیما، واي.، شيوجيри، س.، و
إيتور، ه.، «طبيعي غريب للبروتين النشواني لداء أльцهايمر يظهر نشاطاً مثبطاً
للبروتياز»، الطبيعة 331، 530 - 532 (1988).

بونيه، ب. وزملاؤه، «الد. ر. ن. أ. رسول جديد للنشواني 4 يحتوي على منطقة
متGANة مع مثبطات بروتيناز السيرين»، الطبيعة 331، 525 - 527 (1988).

مقالات تظهر جميعها أن الشكل المثبط للبروتياز للبروتين الطبيعي للنشواني هو
في الواقع البروتياز نيكسين ||، وهو بروتين في سلسلة التخثر:

فان نوستراند، دبليو. ، ي. ، و كنفعهام، د. د. ، «التفعية البروتيناز نكسين || من الخلايا البشرية لصانعات الليف البشرية»، مجلة الكيمياء الحيوية 262، 147 - 8508 . (1987).

أوليبرسدورف، ت. ، وزملاؤه، «الشكل المفرز من البروتين الطبيعي لنشوانى أللزهايمر بمنطقة كونتر هو البروتيناز نيكسين - "|| الطبيعة 341، 144 - 147 . (1989).

الفصل 6

- لا تزال جامعة هارفارد تعطي شهادات مصنوعة من ورق البرشمان النفيس.

دراسات

مقالات كمثال تصف أن الكتل المشابكة تحتوي على بروتين يسمى تاو: نوكينا، ن. ، وإيهارا، واي. ، «أحد المحددات المستضدية للليفيات الحلزونية المزدوجة يتعلق ببروتين التاو»، مجلة الكيمياء الحيوية (طركيو) 99، 1541 - 1544 . (1986).

غروندكيم - إقبال، أي. ، وزملاؤه، «بروتين التاو المترافق بالقنيات الدقيقة. مركب من ليفيات أللزهايمر الحلزونية المزدوجة»، مجلة الكيمياء الحيوية 261، 6084 - 6089 . (1986).

كوسيك، ل. س. ، جواشيم، سي. ل. ، وسيلكوي، د. جيه. ، «بروتين التاو (تاو) المترافق مع القنيات الدقيقة هي مكون مستضدي أساسى لليفيات الحلزونية المزدوجة في داء أللزهايمر»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 83، 4044 - 4048 . (1986).

الدليل الكيميائي الحيوي أن لب الكتل المشابكة مصنوع من التاو:

ويسشك، سي. م. ، وزملاؤه، «عزل قطعة من التاو المشتق من لب الليف الحلزوني المزدوج في داء أللزهايمر»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 85، 4884 - 4888 . (1988).

غوبيرت، م. ، ويشيلك، سي. م. ، كراوثر، ر. أ. ، ووكر، جيه. ي. ، وكلغ، أ. ، «تنسيل وتحديد ترتيب الد.ن.أ. المرمز لبروتين اللب من الليف الحلزوني المزدوج للداء ألمهaimer: تحديده على أنه بروتين التاو المترافق مع القنوات الدقيقة»، «محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 85 ، 4051 - 4055 (1988).

تقرير عن قطعة من البروتين الظليعي للشوانى سام للخلايا العصبية: يانكرون، ب. أ. ، وزملاؤه، «السمية العصبية لقطعة من ظليعي الشوانى مترافق مع داء ألمهaimer»، «العلوم 245 ، 417 - 420 (1989).

تقريران يظهران أنه في الحالة الطبيعية فإن بروتيازاً يقسم البروتين الظليعي للشوانى ضمن منطقة الشوانى - بينما مائعاً تشكل الشوانى: سيسوديا، س. س. ، كورو، ي. ه. ، بيروثر، ك. ، أنترييك، أ. ، وبراييس، د. ل. ، «دليل على أن بروتين الشوانى - بينما في داء ألمهaimer لا يتأتى بالعمليات الطبيعية»، «العلوم 248 ، 492 - 495 (1990).

إيتش، ف. س. ، وزملاؤه، «قص بيبيت الشوانى بينما خلال المعالجة التشكيلية لظليعه»، «العلوم 248 ، 1122 - 1124 (1990).

التقرير الأول للشوانى في دماغ:

كوهين، د. د. ، فاينر، ه. ، جينسين أو. ، وفرانغيون، ب. ، «ليف الشوانى في النزف الدماغي الوراثي مع الداء الشوانى متعلق بالبروتين الغدي العصبي»، التعقب بالغاما، «مجلة الطب التجاربي 158 ، 623 - 628 (1983).

الفصل 7

- فيما يتعلق بمعطيات الصبغي 19 ، فقد ربطت معطيات سابقة من مختبرات جيري شيلنبرغ سنة 1987 جينة على الصبغي 19 بداء ألمهaimer: شيلنبرغ، جي. د. ، وزملاؤه، «الترافق بين أليل الابوليبوبروتين سي || مع المحرف العائلي من نمط ألمهaimer»، مجلة الوراثيات العصبية 4 ، 97 - 108 (1987).

دراسات

تقارير عن طفرة جينية البروتين الطيبي للنشواني مع تشكيل النشواني في الأوعية الدموية للمرضى من عائلة هولندية مصابة بداء نشواني نادر:

ليفي، ي.، وزملاؤه، «طفرة جينية نشواني داء ألمزهايمر في التزف الدماغي الورائي، النمط الهولندي»، العلوم، 248، 1124 - 1126 (1990).

فان برويكهوفن، سي.، وزملاؤها، «جينية البروتين الطيبي للنشواني بيتا والتزف الدماغي الورائي مع الداء النشواني (الهولندي)»، العلوم، 248، 1120 - 1122 (1990).

تقرير لأول طفرة جينية في ألمزهايمر (في جينية البروتين الطيبي للنشواني):
غوتى، أ.، وزملاؤها، «انعزال طفرة في جينية البروتين الطيبي للنشواني مع داء ألمزهايمر العائلي»، الطبيعة، 349، 704 - 706 (1991).

دراسة تظهر ارتباط داء ألمزهايمر متأخر البدء بالصبغي 19:
ببيريكاك - فانس، م. أ.، وزملاؤها، «دراسات الارتباط في داء ألمزهايمر العائلي: دليل على الارتباط بالصبغي 19»، المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية 48، 1034 - 1050 (1991).

دراسات تظهر السمية المباشرة للنشواني - بيتا على الخلايا العصبية في المزارع الخلوية وأدمة الجرذان:

يانكتر، ب. أ.، دفي، ل. ك.، وكيرشنر، د. أ.، «آثار الضمور العصبي والسمية العصبية للبروتين النشواني بيتا: انعكاس الأثر بالبيتيد العصبي تاكيبين»، العلوم، 250، 279 - 282 (1990).

كول، ن. دبليو.، بيل، م. ف.، بوسكيغليو، جيه.، دفي، ل. ك.، ويانكتر، ب. أ.، «دراسة في التموزج الحي للأثار التنككية العصبية للنشواني بيتا والحمامة بالمادة ب»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 88، 7247 - 7251 (1991).

إظهار أن سمية النشواني - بيتا تتطلب تجمع البيتيد في لييفات نشوانية تحصل

بمجرد ترك البيتيد يهرم في أنابيب الاختبار:

بايك، سي، جيه. ، والنسيفيتين، أ. جيه. ، غلابيه، سي. جي. ، و كوتمان، سي. دبليو. ، «هرم البروتين الشواني بينما في أنابيب الاختبار يسبب تراكم البيتيد والسمية العصبية»، *أبحاث الدماغ* 563، 311 - 314 (1991).

تقارير عن طفرين آخرين في جينة البروتين الطبيعي للنشواني في نفس الموضع كذلك التي وصفته بالأساس غوري وزملاؤها في نفس السنة:

موريل، جيه. ، فارلو، م. ، غيتي، ب. وبنسون، م. د. ، «طفرة في جينة البروتين الطبيعي للنشواني متراقبة مع داء ألزهايمر العائلي»، *العلوم* 254، 97 - 99 (1991).

شارتير - هارلين، م. سي. ، وزملاؤه، «داء ألزهايمر باكراً يهدى المسبب عن طفرة في الموضع 717 من البروتين الطبيعي للنشواني بينما»، *الطبعة* 353، 844 - 846 (1991).

الفصل 8

- يعطي الخطط الطبي (ميدلاين) على شبكة المعلومات مؤشراً جيداً على نمو داء ألزهايمر المريض. تظهر معطيات المجلات الطبية أن عدد المقالات باللغة الإنكليزية التي يدخل «داء ألزهايمر» في عنوانها قد زاد من 95 في سنة 1980، إلى 1130 في سنة 1991.

- ظهرت مقالة لويس توماس «حول مشكلة الخرف» التي تتضمن الاستشهاد «مرض القرن» لأول مرة في مجلة المستكشف، في عدد آب/أغسطس 1981.

- نحن نعلم من مصادر موثوقة أن تعبر «التاوين» و «النشواني» ظهرت لأول مرة في مجلة طبية، لكننا لم نستطع أن نحدد تماماً المصدر الدقيق. استعملت هذه المصطلحات منذ أوائل سنة 1991.

دراسات

دراسة تظهر أن الكتل المتشابكة مصنوعة من بروتين التاو الذي عدل بكمية كبيرة من الفوسفات المرتبط:

لي، في. م. واي.، بالين، ب. جيه.، أونغوس، ل. الابن، وتروجانوفسكي، جيه. كيو.، «أ68: وحدة أساسية للبيفات الحلزونية المزدوجة والأشكل المشتقة من بروتين النتو الطبيعى»، العلوم 251، 675 - 678 (1991).

نموذج الفتران المتنقلة الجينات الأولى لم يحقق داء ألزهايمر كاملاً الإمبراطية: كروون، د.، وانغ، واي.، كاتالانو، ر.، سارديننا، جيه. م.، موراكامي.، ك.، وكورديل، ب.، «تشكل توضّعات النشواني - بيتا في دماغ الفتران المتنقلة الجينات»، الطبيعة 352، 239 - 41 (1991).

دراسة تظهر أن انتشار ألزهايمر في المجموعة السكانية العامة أعلى مما كان يعتقد سابقاً. ما يقارب من 50 في المائة من الأشخاص فوق 85 سنة في عينة بوسطن كانوا يعانون من خرف من نمط ألزهايمر:

إيفانز، د. أ.، وزملاؤه. «انتشار داء ألزهايمر في مجموعة أشخاص المجتمع العجائز»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 262، 2551 - 2556 (1989).

الفصل 9

تقرير يظهر أن لويحات النشواني تحتوي على ألفا - أنتي كيمو تريبيسين، التي تتوضع جيتها على الصبغي 14:

أبراهام، سي. ر.، سيلكوي، د. جيه.، ويوتر، ه.، «التحديد الكيميائي المناعي لمثبت بروتياز السيرين ألفا 1 - أنتي كيمو تريبيسين في التوضّعات الشوانية الدماغية في داء ألزهايمر»، الخلية 52، 487 - 501 (1988).

أول تقرير يظهر ارتباط داء ألزهايمر العائلي باكراً البدء بالصبغي 14: شيلنيرغ، جي. د.، وزملاؤه، «دليل الارتباط الجيني لبؤرة داء ألزهايمر العائلي على الصبغي 14»، العلوم 258، 668 - 671 (1992).

ثلاثة مقالات تؤكد ارتباط الصبغي 14 بداء ألزهايمر باكراً البدء:

مولان، م.، وزملاؤه، «بؤرة لداء ألزهايمر باكراً البدء على الذراع الطويل للصبغي 14، بالنسبة الدائمة بالنسبة لجين ألفا 1 - أنتي كيمو تريبيسين»، وراثيات الطبيعة 2، 340 - 342 (1992).

سنن. جورج - هيلوب، ب.، وزملاؤه. «الدليل الجنيني على بؤرة غريبة لداء ألزهايمر العائلي على الصبغى 14»، وراثيات الطبيعة، 2، 330 - 334 (1992).

فان برويكهوفن، سي.، وزملاؤه، «التحديد على الخارطة للجينة المؤهبة لداء ألزهايمر باكر البدء على الصبغى 14 كيو، 3»، وراثيات الطبيعة 335 - 339 (1992).

تقرير يظهر أن الشوانى بيتا يتحدد مع بروتين الأبوليبوبروتين ي. في نفس المقالة، وجد أن شكلاً من الأبوليبوبروتين ي يسمى أبوليبوبروتين 4 يترافق وراثياً مع داء ألزهايمر متأخر البدء:

سترتماتر، دبليو. جيه.، وزملاؤه. «الأبوليبوبروتين ي: الارتباط الجشع جداً بالشوانى بيتا وزيادة تكرر الأليل 4 في داء ألزهايمر متأخر البدء»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 90، 1977 - 1981 (1993).

واحد من التقارير المؤكدة الكثيرة التي تظهر أن جين الأبوليبوبروتين هي عالمة خطير لداء ألزهايمر متأخر البدء في الحالات المفردة والعائلية:

كوردير، ي.، ه.، وزملاؤه، «مقدار الأليل نوع 4 من جين الأبوليبوبروتين ي وخطر داء ألزهايمر في العائلات متأخرة البدء»، العلوم 261، 921 - 923 (1993).

مقالات كمثال تظهر لأول مرة أن الشوانى بيتا يفرز بشكل طبيعي من قبل الخلايا العصبية وأنواع أخرى من الخلايا في الجسم وأنه يوجد في سوائل الجسم:

سوبرت، ب.، وزملاؤه، «عزل وتحديد كمية بيتا ألزهايمر الشوانى - بيتا القابل للانحلال من السوائل الحيوية»، الطبيعة 359، 325 - 327 (1992).

هاس، سي.، وزملاؤه، «بيتا ألزهايمر الشوانى بيتا ينتج من قبل مزارع الخلايا خلال الاستقلاب الطبيعي»، الطبيعة 359، 322 - 325 (1992).

شوخي، م.، وزملاؤه، «انتاج بروتين شوانى بيتا ألزهايمر بالآلة تحلل البروتينات الطبيعية»، العلوم 258، 126 - 129 (1992).

بسكيليفو، جيه. ، غابوزدا، د. ه. ، ماتسوديرا، ب. ، و يانكнер، ب. أ. ، «جبل من النشاني - بيتا في الطريق الإفرازي في الخلايا العصبية وغير العصبية»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 90، 2092 - 2096 (1993).

دراسات تظهر أن طفرة أليزهaimer في جينة البروتين الطبيعي للنشاني تسبب زيادة في إنتاج النشاني - بيتا:

سوبريرت، ب. ، وزملاؤه، «طفرة البروتين الطبيعي للنشاني بيتا في داء أليزهaimer العائلي تزيد إنتاج البروتين بيتا»، الطبيعة 360، 672 - 674 (1992).

تحديد جينة داء هنتنغتون:

مجموعة أبحاث داء هنتنغتون المتعاونة. «جينية غريبة تحتوي على تكرارات ثلاثة الأسس متعددة وغير مستقرة على صبغيات داء هنتنغتون»، الخلية 72، 971 - 983 (1993).

تقرير عن الطفرة الرابعة لأليزهaimer في البروتين الطبيعي للنشاني، هذه المرة في عائلة سويدية:

مولان، م. ، وزملاؤه، «طفرة إمراضية ربما لداء أليزهaimer في جينة البروتين الطبيعي للنشاني في النهاية الأمامية للنشاني - بيتا»، وراثيات الطبيعة 1، 345 - 347 (1992).

أول تقرير يظهر أن بعض طفرات أليزهaimer على جينة البروتين الطبيعي للنشاني تؤدي إلى زيادة في نسبة شكل أطول للنشاني - بيتا يسمى النشاني - بيتا 42 (الشكل الأكثر وجوداً هو النشاني - بيتا 40):

سوزوكى، ن. ، وزملاؤه، «زيادة نسبة البروتين النشاني - بيتا الطويل بسبب طفرات طبيعي البروتين بيتا العائلي (البروتين الطبيعي للنشاني بيتا 717)»، العلوم 264، 1340 - 1336 (1994).

دراسة تظهر أن الشكل الأطول للنشاني - بيتا، النشاني - بيتا 42، هو بذرة تشكل لويحات النشاني ولذلك فهو النشاني - بيتا «السيء»:

جاريت، جيه. ت.، بيرغر، ي. ب.، و لانسبرى ب. ت. الابن، «النهاية الكربوكسيلية من البروتين الشواني بينما ضروري كبدرة لتشكيل الشواني: عواقب في إمراضية داء ألزهايمر»، الكيمياء الحيوية 32، 4693 - 4697 (1993).

التحديد المبدئي للبريسينيلين 1، جينة داء ألزهايمر باكر البدء على الصبغي 14: شيرنفون، ر.، وزملاؤه، «تنليل جينة تحمل طفرات في داء ألزهايمر العائلي باكر البدء»، الطبيعة 375، 754 - 760 (1995).

الفصل 10

- حتى الآن، تلقى أكثر من 650 مساعد تدريباً في مدرسة غلينر للعناية بالغرف.

دراسات

التحديد المبدئي للبريسينيلين 2، جينة داء ألزهايمر الباكر البدء على الصبغي 1: ليفي - لحاد، ي.، وزملاؤه، «جينة مرشحة لمذرة داء ألزهايمر العائلي على الصبغي 41، العلوم 269، 973 - 977 (1995).

تقريران مؤكدان لجينة البريسينيلين 2 على الصبغي 1:

روغريف، ي. أي.، وزملاؤه، «داء ألزهايمر العائلي في الأسرة الحاملة لطفرات في جينة على الصبغي 1 متعلقة بجينة داء ألزهايمر من النمط 13»، الطبيعة 376، 775 - 778 (1995).

لي. جيه. ه.، و بوتر، ه.، «التحديد وتحليل التعبير لجينة ممكنة لداء ألزهايمر العائلي على الصبغي 1 متعلقة بجينة داء ألزهايمر نمط 3»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 92، 12180 - 12184 (1995).

دراسة تظهر أن المرضى الذين يحملون طفرات البريسينيلين يصنعون كمية أكبر من الشواني - بينما كما يبدو في بلاسما الدم وخلايا الجلد:

شوينر، د. د.، وزملاؤه، «بروتين نشاني بيتا مفرز بمثيل البروتين المفرز في اللويحات الهرمية في داء الزهايمر يزداد في التجارب الحية بطرافت البريستيلين 1 و 2 وجية البروتين الطبيعي للنشاني المرتبطة بداء الزهايمر العائلي»، طب الطبيعة 2، 864 - 870 (1996).

أول دراسة تظهر مكان توضع البريسيتلين في الخلايا:

كوفاكس، د. م.، وزملاؤه، «البريسينيلين 1 و 2 المترافقان بآلزهايمر: التعبير العصبيوني في الدماغ وتوضعها في الأغشية داخل الخلوية في خلايا الثدييات»، طب الطسعة 2، 224 - 229 (1996).

تقارير عن أول فأر منقول الجينات ناجح بيدي مظاهر نمط أليزهایمر:

غيمس، د.، وزملاؤه، «الإمراضية العصبية من نمط ألزهايمر في الفئران منقوله الجينات التي تظهر زيادة في البروتين الظليعي للنشوانى - بيتا في 717ف»، الطسعة 373، 523 - 527 (1995).

هسياو، ث.، وزملاؤه، «عجز الذاكرة التلازمية، ارتفاع النشوانى بيتاً، ولوبيات النشوانى في الفتران المتقولة العجيات»، العلوم، 274، 99 - 102 (1996).

دف، ك.، وزملاؤه، «زيادة النشواني بيتا 42(43) في أدمغة الفشان التي تبدي طفرة بريسيبيلين 1»، الطبيعة 383، 710 - 713 (1996).

دراسة تظهر أن الشواني - بيتا يبدأ بالتجمع في أدمغة الأجنحة المصابة بتنازد داون: تيلر، جيه. ك.، وزملاؤه، «وجود بنيت الشواني - بيتا المحلول يسبق تشكيل اللويحات الشوانية في تنازد داون»، طب الطبيعة، 2، 93 - 95 (1996).

الفصل 11

- قدّمت دراسة إيللي ليلي التي تظهر العلاقة بين الكولستيرون العالٰى ونشوانى الدماغ في المؤتمر السنوي الدولي لاتصالات رجال الأعمال على داء ألزهايمر في أيار/مايو 1999.

- تذكر دراسة ظهرت في عدد نيسان/أبريل 2000 من مجلة الكلية الأمريكية لل營زية أن الرجال في منتصف العمر الذين يتناولون التوفو مرة أو مرتين في

الأسبوع قد أظهروا دليلاً أكبر على التدهور العقلي من أولئك الذي يستهلكون نفوف أقل. التفسير المحتمل هو أن الفيتور استروجين في التوفو قد يبطئ فعاليات خلوية مرتبطة بالتعلم.

دراسات

دراسة عن داء الزهايمر في توانم حقيقية تدل على دور كل من العوامل الجينية والبيئية في المرض:

بريتشر، جيه. سي.، مورفي، ي. أ.، فولشتاين، م. ف.، و مغرودر - حبيب، ك.، «دراسات على التوانم في داء الزهايمر: مداخلة في الآلية المرضية والوقاية»، علم الأحياء العصبي للهرم 11، 641 - 648 (1990).

مقالة تظهر أن الزنك يمكن أن يعرض التشكيل السريع للشوانى بينما عندما يمزج مع الشوانى - بينما في أنياب الاختبار:

بوش، أ. أي.، «التحريض السريع لتشكيل الشوانى - بينما بالزنك»، العلوم 265، 1464 - 1467 (1994).

دراسة على التوانم تدل على أن الأدوية المضادة للالتهاب قد تحمي ضد داء الزهايمر:

بريتشر، جيه. سي.، وزملاؤه، «علاقة عكسية بين العلاج بمضادات الالتهاب وداء الزهايمر: نتائج أولية على دراسة ضابطة على التوانم»، الأمراض العصبية 44، 227 - 232 (1994).

مراجعة لدور الالتهاب في أممجة مرضي الزهايمر و ملخص عن التجارب الحديثة على الأدوية المضادة للالتهاب:

مك غيري، جي.، و مك غير، ب. ل.، «أهمية الآليات الالتهابية في داء الزهايمر»، علم الشيخوخة التجربى 33، 371 - 378 (1998).

دراسة تظهر أن الفيتامين ي مع السيليجينين ينقص تقدم داء الزهايمر:

سانو، م.، وزملاؤه. «دراسة ضابطة للسيليجينين، والألفا - توكتوفيرول، أو كل منها كمعالجة لداء الزهايمر»، الدراسة التعاونية على داء الزهايمر، مجلة

بريطانيا الجديدة للطب 336، 1216 - 1222 (1997).

دراسات كمثال تظهر أن طفرات داء ألزهايمر في البريسيلينات قد يؤهّب إلى موت خلوي مبرمج:

ولوزين، ب.، وزملاؤه. «مساهمة البريسيلين 2 في الموت الخلوي: زيادة الفاعلية الأساسية التي تمثلها طفرات ألزهايمر»، العلوم 274 - 1710 - 1713 (1996).

كرفاكس، د. م.، وزملاؤه، «تفعيل الكاسباس - 3 المحرض بالستوروسبورين يعزز بطرفات البريسيلين 1 في داء ألزهايمر في خلايا الدبقي العصبي البشرية»، مجلة الكيمياء العصبية 73، 2278 - 2285 (1999).

دراسة وبائية تدل على أن الاستروجين قد يحمي ضد ألزهايمر: ستيفنز، د. سي.، وزملاؤه، «زيادة الأداء الذهني باستعمال الاستروجين في النساء الفاعلات في المجتمع غير الخرفات»، جمعية المسنين الأمريكية 47 - 1175 - 1171 (1999).

تجربة حديثة تظهر أن الاستروجين غير فعال ضد داء ألزهايمر الخفيف إلى المتوسط:

مولنارد، ر. أ.، وزملاؤه، «المعالجة المعيضة للاستروجين لعلاج داء ألزهايمر الخفيف إلى المتوسط: تجربة مضبوطة عشوائية»، الدراسة التعاونية على داء ألزهايمر، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 283، 1007 - 1015 (2000).

دليل على أن الملائمين الذي يحملون جين الأبوليبوبروتين ي - 4 أكثر عرضة للخرف بسبب رض الرأس:

جورдан، ب. د.، ريلكن، ن. ر.، رافدن، ل. د.، جاكوبز، أ. ر.، بيبنيت، أ.، غاندي، س.، «أبوليبوبروتين ي إيسلون 4 مترافق مع ذبة دماغية رضية مزمنة في الملامة»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 278 - 136 - 140 (1997).

إظهار أن توليد النشوي - بيتا ينقص بإعطاء التستيرون:

غوراس، جي. ك.، وزملاؤه. «الستيرون ينقص الإفراز العصبي لببتيد النشواني - بيتا في ألزهايمر»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 97، 1202 - 1205 (2000).

الفصل 12

- ملاحظة يقدمها نان ليرد: «مع أن الكثير من الناس لا يدركون ذلك، فإن الدراسات الإحصائية أمر لا بد منه في ربط الجينات بالأمراض البشرية. إن المداخلة الإحصائية الجديدة التي أدت إلى ربط A2M بداء ألزهايمر تعطي مثالاً واضحاً على هذا الجانب الإحصائي، الذي كثيراً ما يهمل، لقصة تعقب الجينات. عندما توضع جميع الجينات البشرية على الخارطة، فسوف تحتاج حتى إلى مزيد من التقدم في الطرق الإحصائية إذا كانا نريد أن نعرف الدور المعقد الذي تلعبه الآلاف من جينات عوامل الخطر - جينات مؤهبة تماماً كجينة A2M - في الأمراض البشرية».

دراسات

مقالة علماء جامعة ديو克 عن الارتباط بالصبغي 12:

بيريكاك - فانس، م. أ.، وزملاؤها، «مسح المجين الكامل في داء ألزهايمر متاخر البدء. دليل على بورة جديدة على الصبغي 12»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 278، 1237 - 1241 (1997).

مقالات كمثال تظهر الطفرات في جينة التاو التي تسبب الخرف الجبهي الصدغي: هاتون، م.، وزملاؤه، «ترافق طفرات التبدل وتغير الازدواج في التاو مع الخرف الموروث فـتـ دـ بـ - 17»، الطبيعة 393، 702 - 705 (1998).

بوركاي، م.، وزملاؤه، «جينة التاو هي جينة مرشحة لخروف الصبغي 17 الجبهي الصدغي»، حوليات في الأمراض العصبية 43، 815 - 825 (1998).

سبيلاتيني، م. جي.، وزملاؤه، «الطفرة جينة التاو في اعتلال التاو متعدد الأجهزة العائلي مع الخرف قبل الهرم»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 95، 7737 - 7741 (1998).

تقرير يظهر أن خطر داء ألزهايمر متأخر البدء متافق مع جين A2M: بلاكر، د.، وزملاؤه، «ألفا 2 - مايكروغلوبولين متافق وراثياً مع داء ألزهايمر»، وراثيات الطبيعة 357، 19 - 360 (1998).

موجودات مختبر دينيس سيلكوي بأن البريسينيلين قد يكون المفرزة غالباً: رولف، م. س.، وزملاؤه، «الثنان من أسباراتات عبر الغشاء في البريسينيلين - 1 مطلوبان للانحلال البروتيني داخل الخلوي للبريسينيلين وفاعلية المفرزة غالماً»، الطبيعة 398، 513 - 517 (1999).

الللاح لداء ألزهايمر:

شينك، د.، وزملاؤه، «التلقيح بالنشواني - بيتا يضعف الإмарاضية الشبيهة بألزهايمر في الفتران»، الطبيعة 400، 173 - 177 (1999).

أول تقرير عن المفرزة بيتا:

فاسار، ر.، وزملاؤه، «قص المفرزة بيتا للبروتين الطبيعي لنشواني ألزهايمر بالبروتياز عبر الغشائية الأسبارتية ب آسي ي»، العلوم 286، 735 - 741 (1999).

الخاتمة

دراسات

مقالة تقترح أنه يوجد خمس أو ست جينات أساسية لداء ألزهايمر مسؤولة عن الشكل المتأخر البدء إضافة إلى جينة الأبوليبروتين:

وارويك، دو ي.، وزملاؤه، «عدد بؤر الخلل في داء ألزهايمر متأخر البدء»، المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية 66، 196 - 204 (2000).

تقرير عن طفرة تؤدي إلى شكل من نشواني الدماغ مشابه للنشواني - بيتا:

في DAL، ر.، وزملاؤه، «طفرة موقعة للرامزة في جينة ب رأي متافق مع الخرف البريطاني العائلي»، الطبيعة 399، 776 - 81 (1999).

دراسة تظهر أن بيتيد النشواني - بينما يمكن أن يطلق ارتكاساً التهابياً في الدماغ بتفعيل الخلايا الدبقية الدقيقة:

نان، جيه. ، وزملاؤه، «تفعيل الخلايا الدبقية الدقيقة الناتج عن التفاعل سي د 40 - سي د 40 ل بعد تحريض النشواني - بينما، «العلوم 286، 2352 - 5 (1999).

دراسة تظهر أن سمية النشواني - بينما أعظم في أدمغة الفئران المتقدمة في العمر بالمقارنة مع الفئران البالغة:

غويلا، سي. ، وو، سي. ك. ، ساروف، د. ، لورينزو، أ. ، يوان، م. ، يانكتر، ب. أ. ، «الهرم يجعل الدماغ أكثر عرضة لسمية البروتين النشواني - بينما العصبية»، طب الطبيعة 4، 827 - 31 (1998).

تقرير يظهر أن كمية النشواني - بينما توادي مقدار الحرف:

ناسلود، جيه. ، وزملاؤه، «التوافق بين المستويات المرتفعة من بيتيد النشواني - بينما في الدماغ والتدبر الذهني»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 283، 1571 - 7 (2000).

تقرير يظهر أن التبدلات البنوية في القشر الشمي الباطن (العامل في الذاكرة الحسية) تتوافق بشدة مع تقدم داء ألزهايمر كامل الظهور:

كيلاني، ر. ، جيه. ، وزملاؤه، «استعمال التصوير بالرنين المغناطيسي البنوي لتوقع من سيصاب بداء ألزهايمر»، حوليات في الأمراض العصبية 47، 430 - 439 (2000).

مصادر

داء ألزهايمر: المظهر المتغير

تأليف روبرت كاتزمان وكاثرين بيك، 387 صفحة، دار
النشر الأكademie، سان دييغو، كاليفورنيا، 2000.

كما تصف الكاتبة كاثرين بيك، فإن هذا الكتاب المنشور
حديثاً يصنف بيئة أبحاث ألزهايمر من سنة 1960 - 1980، وهو
الوقت الذي وضع فيه حجر الأساس للنمو الهائل في الاهتمام
بألزهايمر. تعطي المقابلات التي أجريت مع رواد تلك الفترة
التکوینية نظرة لا نظير لها للمشاكل والمجادلات التي قادت
الباحثين الكيميائيين الحبيسين، ومقدمي العناية، وأفراد العائلات
في تعاملهم مع المشاكل المعقدة التي يطرحها ألزهايمر».

منتدى أبحاث ألزهايمر

موقع على شبكة المعلومات : <http://www.alzforum.org>

مع أنه مخصص بشكل أساسى لجعل نتائج الأبحاث سهلة
المنال بالنسبة للمحترفين، فإن موقع منتدى أبحاث ألزهايمر

على الشبكة مليء بالمواد التي يمكن أن يجدها غير - العلماء مفيدة. يشتمل الموضع، إضافة إلى تقارير آخر الأبحاث، مقابلات على الخط مع العلماء، والمقالات التي تشكل «أركاناً» ثابتة، ودليل المعالجة، وقائمة بأسماء الأدوية قيد الأبحاث، وارتباطات على الشبكة مفيدة لمقدمي العناية.

جمعية ألزهايمر

919 شارع نورث ميشيغان، بناء 1100

شيكاغو، إيلينويز 60611 - 1676

(800) 272 - 3900

موقع على شبكة المعلومات : <http://www.alz.org>

البريد الإلكتروني info@alz.org

إن هدف جمعية ألزهايمر هو القضاء على داء ألزهايمر عبر تطوير الأبحاث مع دعم الرعاية من خلال خدمات المساندة للأشخاص وعائلاتهم. تمثل هذه الجمعية أكبر ممول خاص لأبحاث ألزهايمر وتقدم دعماً واسعاً وبرامج تعليمية عبر شبكة من 200 فرع محلي. للاتصال بالفرع المحلي في منطقتك، اتصل برقم 800 المجاني المذكور أعلاه.

مركز التعليم والتحويل لداء ألزهايمر

صندوق بريد 8250

سيلفر سبرينغ، ميريلاند 20907 - 8250

(800) 438 - 4380

الموقع على شبكة المعلومات:

<http://www.alzheimer.org>

البريد الإلكتروني: adear@alzheimers.org

خدمة تقدمها المؤسسة القومية للصحة على الهرم، يقدم مركز التعليم والتحويل لداء ألزهايمر مجموعة من المعلومات عن داء ألزهايمر، وتأثيره على العائلة والممارسين الصحيين، والأبحاث الجارية والتجارب السريرية، والمشورات المعنية.

مراكز جورج غلينر العائلية لأنزهايمر

سان ديغو، كاليفورنيا

(619) 543 - 4700

الموقع على شبكة المعلومات:

<http://www.alzheimerhelp.org>

يؤمن موقع شبكة المعلومات المفید هذا معلومات عن مراكز جورج غلينر العائلية لأنزهايمر ومدرسة جورج غلينر للعناية بمرضى الخرف إضافة إلى نشاطات المجموعات الداعمة في منطقة سان ديغو.

المستكشف الطبي

الموقع على شبكة المعلومات :

<http://www.healthfinder.gov>

إن هذا المستكشف الطبي الذي صممه إدارة الولايات المتحدة للصحة والخدمات البشرية، بوابة مفيدة سهلة الاستعمال للأخبار والمعلومات عن كل موضوع صحي يمكن أن تخيله تقريرًا. إضافة إلى الصلات بالمجلات المقدمة على الخط، والقواميس الطبية، ومجموعات الدعم، فإنها تحتوي على كمية كبيرة من المعلومات المفيدة المتعلقة بداء ألزهايمر.

رحلة الذاكرة

الموقع على شبكة المعلومات :

<http://www.memoryride.org>

رحلة الذاكرة هي مجموعة راكبي دراجات هوائية غير رابحة مخصصة لمحاربة داء ألزهايمر. يزيد المشاركون منوعي العامة تجاه المرض إضافة إلى جمعهم للمساعدات المالية لأبحاث ألزهايمر.

جمعية مقدمي العناية العائلية القومية

(800) 3650 - 896

الموقع على شبكة المعلومات :

<http://www.nfcacares.org>

البريد الإلكتروني : info@nfcacares.org

إن جمعية مقدمي العناية العائلية القومية هي مؤسسة خيرية مخصصة لخدمة مقدمي العناية ، وهي تؤمن بموارد غير محدودة لمن يجد نفسه في دور مقدم للعناية .

ألو أليهيم 1864 - 1915.



Twitter: @katab_n



الرئيس ريغان وجورج غلنيز، 1982. مع الشكر والامتنان للبيت الأبيض.



رودي تانزي وهنري ويسنيوسكي، 1998.



ستانلي بروسينور وتورو باثالو جيست الطيب المختص بمرض الأعصاب دون برليس، وهو من أوائل الذين صمموا
مدونات الأمراض المرض العصبي، 1993.



جون هاردي، 2000. تصوير: دورا كوفاكس.



الثاني بوب في حقل ألزهايمر: روبير تيري (يسار) وروبير كاتزمان. وأيضاً المتخصصة في علم الأحياء، العصبية
كاثرين بيل المُؤثرة في تاريخ الأبحاث الأولى لمرض ألزهايمر، سنة 2000. مع الامتنان لكاثرين بيك.

فرجينيا لي وجون تروجانوفسكي
مع الامتنان لفرجينيا لي
وجون تروجانوفسكي.

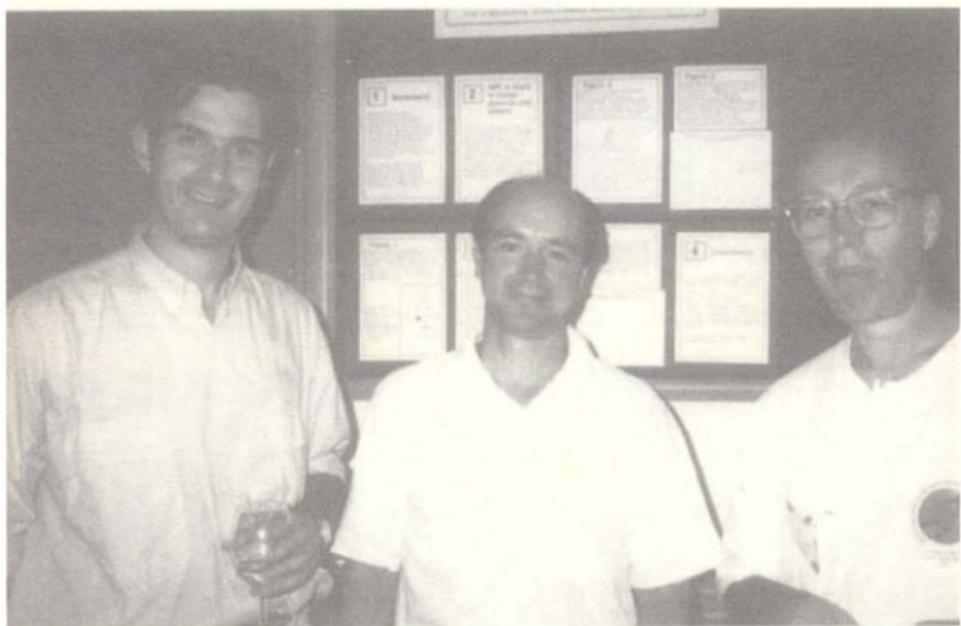




جامعة واشنطن / باحثو سياتل، 1996 (من اليسار إلى اليمين) توم بيرد، جيري شلينبرغ، واللين ويسمان. مع الامتنان
لمؤسسة الحياة المدنية.



(من اليسار إلى اليمين) دينيس سيلوكو، بلاس فراخبيون، كارميلا أبراهم، وهنري ويسمانيوسكي في كندا الأجل
لجتماع حملة الولايات 1990، كارميلا أبراهم.



(من اليسار إلى اليمين) أشلي بوش، ستيفن يانكن، كولن ماسترز 1991. تصوير كارميلا أبراهم.



عائلة نونان، 1999. (خلف من اليسار إلى اليمين) مالكولم، جون، بوب، إيريك. (أمام) مورين، باتي، جولي، كاتي، فران. مع الامتنان لـ نونان.



اعضاء مختلفين من الوحدة المختصر بالعلم الجيني والمعربين، 2000. (من اليسار إلى اليمين) روب موار، تاي وان كيم، دونا، مارثا، وودي، تيري، إريكا، أكفاكس، وويلما واسكو. مع الامتنان لدورا كوفاكس.

«اذكر دائمًا هذا الكتاب، لقد جعل تانزي Parson وبارسون Tanzi الحلم المعقود في متناول اليد... وهو في احسن السبل نتاج إنساني لأحد أهم المهمات العلمية في زمننا» - نيوز داي News day.

«إن القصة تدعو إلى الحماس، والتطور رائع، وأسلوب الكتاب حيوي»

-**نيو إنجلاند جورنال أوف ميدسين-سين**
New England Journal of Medicine

«قصة مدهشة.. تحوي جزءاً غامضاً، وآخر علمياً، بالإضافة إلى سيرة ذاتية. هذه القصة ليست نتاجاً عقيماً آخر لاكتشاف علمي»

ببليشرز ويكلي Publishers Weekly

«حماس تانزي مؤثر جداً مثل الأطفال يعبرون عن أنفسهم بالإشارات؛ فالقراء يتمتعون بسعادة ويظهرون السرور بكيميات تانزي الخاصة»..

مجلة الإكونومست The Economist

«باتمام خارطة الجينوم، انتهى العصر البطولي (عالم الوراثة المفطى بالمجاهيل) لقد كان عصرأ للأبطال يجذبهم الطموح ومنهم الأمراض والأوبئة، ويتنافسون لاحتلال المرتبة الأولى في الاكتشافات العظيمة».

ردمك: ٥ - ٤٠ - ٣١٦ - ٩٩٦٠



6000793

موضوع الكتاب: الزهايمر (مرض)

موقعنا على الانترنت:

<http://www.obeikanbookshop.com>