- 9 -

مضمار سباق الجينات

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

ـ الفريد لوميس، «سباق المحيط»

كان الربيع قد بدأ بالحركة في سياتل. كانت الجداول الجليدية تنحدر على أطراف جبال رينيير، وستوارت، وسنوكنغ، 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 ترمّز للحشد الذي يمثلها من البروتينات، والذي كان دقيقة وراء أخرى يغير الشرغوف شيئاً فشيئاً إلى ضفدع. إن الأمراء، والسياسيين، والطباخين، ولاعبي الغولف، 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 الـ د.ن.أ بحثاً عن طفرة، ولكن البحث لم يسترعن شيء، وكان العمل الروتيني في التحليل يصبح أكثر فأكثر مشقة. اختبر ثلاثة وستين واسماً من المجين، 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 أعتز كثيراً بصحبته في حقل يبدو أنه يتزايد في سريته وعواقبها ـ الزورية. كنا نتبادل اللقيمات ـ الموجودات من أي حجم كانت ـ بشكل منتظم، إضافة إلى الطرق المسدودة.

يقول شيلينبيرغ بأنه «كان قد مضى وقت طويل جداً بدون أن أحصل على أية نتيجة إيجابية حتى أنني 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 أنني كنت آمل ألا يحصل لي حادث وأموت قبل أن أستطيع أن أخبر زوجتي. كان ذلك تفكير غريب، حيث أنني لم أفكر أبداً من قبل بالموت».

جيم غوزيلا، سيركا 1983. مع الامتنان لمستشفى ماساشوستس العامة.

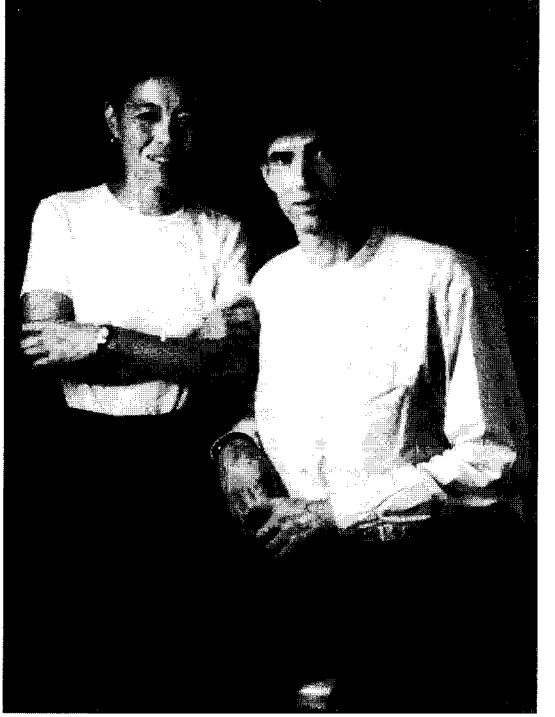
الرئيس ريغان وجورج غلينر، 1982. مع الشكر والامتنان للبيت الأبيض.

رودي تانزي وهنري ويسنيوسكي، 1998.

ستانلي بروسينور ونوروبائالوجيست الطبيب المختص بمرض الأعصاب دون برايس، وهو من أوائل الذين صمموا موديلات الحيوانات لأمراض التفسخ العصبي، 1993.

جون هاردي، 2000. تصوير: دورا كوفاكس.

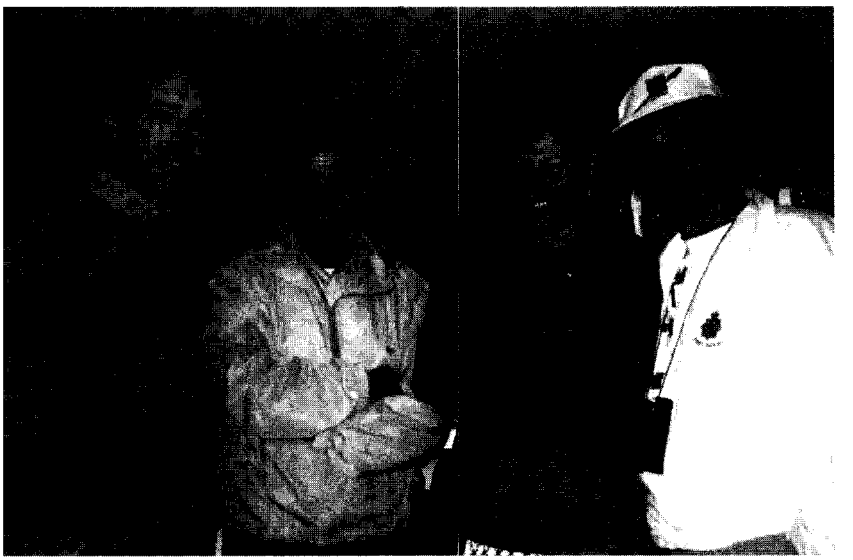
الثنائي بوب في حقل ألزهايمر: روبير تيري (يسار) وروبير كاتزمان. وأيضاً المتخصصة في علم الأحياء العصبي كاثرين بيك. المؤرخة المؤثرة في تاريخ الأبحاث الأولية لمرض ألزهايمر، سنة 2000. مع الامتنان لكاثرين بيك.



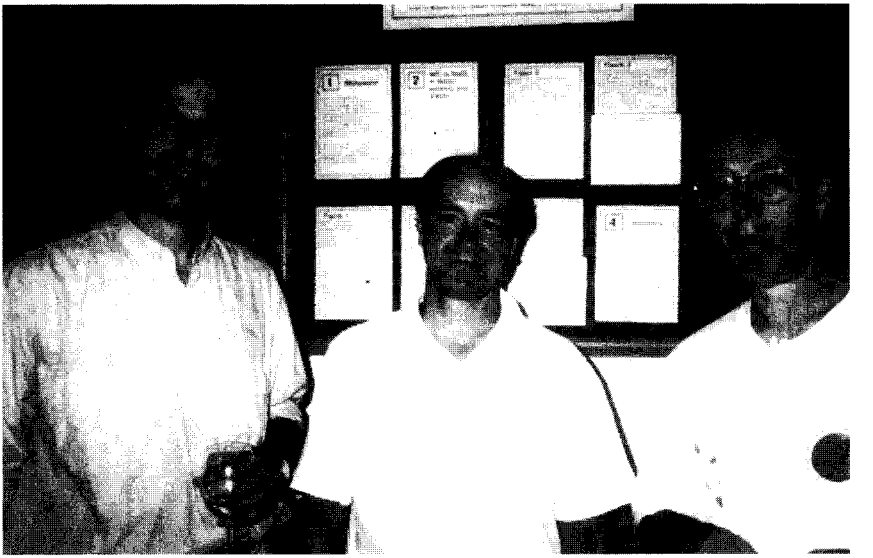
فرجينيا لي وجون تروجانوفسكي 1998. مع الامتنان لفرجينيا لي وجون تروجانوفسكي.

بروس يانكنر، 1997.

جامعة واشنطن/ باحثو سياتل، 1996 (من اليسار إلى اليمين) توم بيرد، جيري شلينرغ، وإلين ويسمن. مع الامتنا
لمؤسسة الحياة المدنية.



(من اليسار إلى اليمين) دينيس سيلكو، بلاس فرانجيون، كارميلا أبراهام، وهنري ويسسنيوسكي في كندا لأجل
اجتماع خاص بالنشويات 1993. تصوير كارميلا أبراهام.



(من اليسار إلى اليمين) أشلي بوش، ستيفن يانكن، كولن ماسترز 1991. تصوير كارميلا أبراهام.

عائلة نونان، 1999. (خلف من اليسار إلى اليمين) مالكولم، جون، بوب، إيريك. (أمام) مورين، باتي، جولي، كاتي، فران. مع الامتنان لـ نونان.

أعضاء مختلفين من الوحدة المختصر بالعلم الجيني والمعمرين، 2000. (من اليسار إلى اليمين) روب موار، تاي وان كيم، دونا رومانو، رودي تانزي، دورا كوفاكس، ووليما واسكو. مع الامتنان لدورا كوفاكس.

كان الصبغي 14 لعدة سنوات يتصرف كغاوية تلعب على نارين، كان يوحي 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 ـ وهي زميلتي في كلية الطب في هارفارد وتعمل في مختبرات هنت بوتر في كلية طب هارفارد ـ كانت تجري وراء جينة النشواني من خلال بروتينه. في خلال العملية، ولدهشتها الكبيرة ودهشة الجميع، بدلاً من أن تسحب البروتين النشواني من اللويحات، سحبت شظية من بروتين اسمه ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين ـ 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 ـ أنتي كيمو تريبسين في المنطقة المشكوك بها سابقاً على الصبغي 14. ثانياً، كان بروتينها مثبطاً للبروتياز. بالتالي ربما تكون قد أعاقت بروتيازات مفيدة تهدم النشواني ـ بيتا، وتؤدي بالتالي إلى حصول مشاكل. ثالثاً، بسبب أنه كان يعلم أن ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين 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 ـ أنتي كيمو تريبسين في اللويحات 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 ـ أنتي كيمو تريبسين 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 ـ حتى سنة 1990، عندما بدأت تظهر أنواع أخرى من انحرافات الـ د.ن.أ للعيان. كانت تلك منحة من الله، وكانت تعد بأن تعطي معلومات أكثر من نوع الأساس ـ 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 الـ د.ن.أ. لذلك سميت «التكررات الترادفية القصيرة». باستخدام هذه «التأتأة الجينية»، استطاع صائدو الجينات أن يحللوا امتدادات على الصبغيات كانت من قبل صعبة المراس وأن يقارنوا 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 ستوزنين أدنين. في

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

كان الواسم الرابع والستين ـ والذي جعل تحليل ارتباطه جيري شيلينبيرغ يقفز من ذهوله في ذلك اليوم من حزيران سنة 1992 ـ تكراراً ثنائي الأساس في الصبغي 14، وكان توارثه المترافق مع توارث المرض في إحدى عائلات ألزهايمر ذات البدء الباكر 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 ـ ألمان الفولغا، والتي كان قد جمعها عالم العلوم العصبية توماس بيرد (مثلما هو حال معظم الأقرباء المصابين بألزهايمر في ذلك المختبر) ـ لم تظهر أي علامة على عيب الصبغي 14. لم ينكر شيلينبيرغ، وبيرد، وإيلين فيجسمان التي كانت تقوم بالجانب الإحصائي من البحث، أن طفرة جينة الألمان الفولغا بقيت مختفية.

بينما كان شيلينبيرغ يسرع ليضع اللمسات الأخيرة على تحليل الصبغي 14 ويتابع 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 بالخاصة أن يسبقه أحد إلى إعلان النبأ في المؤتمر الدولي الثالث عن داء ألزهايمر والاضطرابات المتعلقة به، حيث كان ذلك الاجتماع سيعقد في شهر تموز/يوليو سنة 1992 في مدينة الينابيع الحارة الإيطالية أبانو تيرمه. ومع أنه كان يرغب في أن يبقى لكي 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، ولكنني حالما تحدثت مع الجميع، وكان من الواضح أنه لم يكن أحد سيعلن عن نتيجة مماثلة، تركت الاجتماع» ـ وأخذت رحلة أبكر مما كنت مخططاً له عائداً إلى الولايات المتحدة. لا يحب أي عالم أن يسبقه الآخرون!

ظهرت مقالة فريقه التي تظهر العيب على الصبغي 14 في عدد 23 تشرين أول/أكتوبر سنة 1992 من مجلة العلوم، ولفترة وجيزة مستحقة، كان مختبر سياتل هو ملك الصبغي 14 المتوج الوحيد. كانت الصحافة قد بدأت تضع أخبار أي ارتباط بصبغي في الصفحات الخلفية، مفضلة أن تخبئ التغطية الأوسع إلى وقت ظهور جينة فعلية وطفرتها. مع ذلك أذيع اكتشاف الصبغي 14 بصوت جهور وبشكل واسع. ظهرت لوس أنجلس تايمز بعنوان «العلماء يحاصرون 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 عيباً 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

فان برويكهوفن في جامعة أنتويرب؛ وبيتر 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 إلي بأسلوبه غير المكترث أن مختبر جيري شيلينبيرغ وبيتر 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 تعبيرات منكرة على وجهي، ولكنني أذكر أن القهوة الحارة كانت على وشك أن تنسكب على حضن كل منا.

كان الأمر مذهلاً حقاً، خاصة أن هيسلوب في تورنتو قد ربط جميع عائلات مشفى ماساتشوستس العام السابقة الأربعة بالصبغي 14، مما يؤكد أن الربط السابق الذي ربط فيه المرض بالصبغي 21 كان خاطئاً. على الرغم من أن هيسلوب كان قد انتقل إلى تورنتو في بداية 1991، ففقد أخذ معه عينات من الـ د.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 هاهنا 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 العقيمة وملاحقة ـ الشبح التي كانت تحصل على الصبغي 21. كان يصعب تصديق أنه في الأسبوع القصير الذي أمضيته في مكسيكو، أسبح غافلاً تحت الماء مع سمك الببغاء، كانت أخبار بغاية الأهمية تتصاعد 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 العنيف الباكرعلى الكثير من العائلات. كان تقرير هيسلوب أن ست عائلات ـ عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع وعائلتان أخريان ـ مرتبطة بالصبغي 14 يحمل أهمية خاصة في هذا المجال.

ولكن حالما ظهرت التقارير الثلاثة إلى الضوء، انفجر وابل من الاتهامات المبطنة هزت 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 الطليعي للنشواني

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

بعث التوقيت المتقارب تقارب عنقي فرسي رهان القلق والشك بأنه لا بد أن تسريباً للمعلومات قد حصل. كانت الاعتراضات، في معظمها، خفية وهامسة. لم يجابه معظم الأشخص 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 منفتحة وسخية وتجري على السطح.

كان أكبر صدام دفعته الشائعات بين هيسلوب وفريق هاري ـ 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 تشترك 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 ينقي الأجواء، فكتب لهيسلوب يقول بأن «الشائعات أمر فظيع، لقد سمعنا شائعات بأنك قد سمعت أقوالاً توحي 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 فريقة يبحث في الصبغي 14 لأن دليل كارميلا أبراهام بأن جينة ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين 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».

يذكر أنه حتى قبل أن ينشر شيلينبيرغ تقريره حول الارتباط بالصبغي 14، كانت المعلومات قد تسربت عنه. يقر هاردي بأن تلك المعلومات جعلت فريقه يسرع الخطى في تفحص الصبغي 14. يظن البعض أن نفس الإشاعات قد سرعت من جهود

هيسلوب الذي كان قبل أن يترك مشفى ماساتشوستس العام يعمل على الصبغي 14 بسبب جينة ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين المشبوهة. يعترض شيلينبيرغ بأن «التقاط الناس لهذه الشائعات والعمل عليها لم يكن شرعياً، كان ظهور هذه المجموعات الأخرى مزعجاً، لأننا قمنا بعمل علمي ممتاز، وكان يجب أن يظهر العمل لوحده ـ 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!».

تناثرت 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 تسرع بمقالتها عن الصبغي 14 إلا لتلحق برياح الآخرين.

كانت الأيام التي يظن فيها أن ألزهايمر الموروث يمكن أن يفسر بسهولة بعيب جينة واحدة قد ولت بالتأكيد. كانت الجينات تتوالي بالتسلسل. جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، على الصبغي 21، ثم جينة الأكثرية على الصبغي 14، ثم جينة ألمان الفولغا غير المحددة. ثم في نفس ذلك الخريف سنة 1992، كان هناك أخبار عن آثم آخر.

أعلن آلان روزيز في اجتماع جمعية العلوم العصبية في أواخر تشرين الأول/ أكتوبر في أناهايم أنه هو وزملاؤه في جامعة ديوك لديهم توثيق أكيد على جينة الداء المتأخر البدء على الصبغي 19 الذي كانوا يلاحقونه منذ عدة سنوات. ظهرت تفاصيل أدق عن الجينة ـ جينة الأبوليبوبروتين ي ـ في الكثير من المقالات اللاحقة. وحيث أنها كانت الجينة المرتبطة بالنمط المتأخر الظهور الأكثر شيوعاً بكثير، فإن اكتشاف جينة الأبوليبوبروتين كان حدثاً هاماً جداً. أشارت مجلة المجلة القومية للصحة إلى الاكتشاف، إضافة إلى الدليل الحديث على وجود جينة على الصبغي 14، على أنه «مفاجأة تشرين أول/ أكتوبر» ـ مفاجأة من حيث أن الكثير منا كان يبحث في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا وكيف تغمر الدماغ بالنشواني، ظهرت فجأة جينات المرض هذه، مما يدل بوضوح على أن الأسباب الجينية لداء ألزهايمر تخدع الحقل العلمي. ربما كان أفضل تعبير عن ذلك هو «أحجية» تشرين الأول/ أكتوبر. بالنسبة لنا نحن الذين نجول في النظرية النشوانية، بدا أن النشواني المشتق من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا هو مشكلة المرض المحورية، المجرم اليائس المتهور. ولكن أين يمكن وضع الجينات المكتشفة حديثاً ضمن لغز النشواني؟ ربما أخبرتنا هي ذاتها، عبر المزيد من التحليل.

من ناحيتها، كانت جينة الأبوليبوبروتين ي تروي قصة مختلفة تماماً عن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المرتبطة

بالمرض باكر البدء والتي قبض عليها سابقاً. على عكس جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، فإن أثر جينة الأبوليبوبروتين ي الضار لم يبد بأنه يتضمن طفرة تسبب ألزهايمر بكل تأكيد. لم يكن هناك أي شيء أكيد من هذا النوع. مثل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، فقد كان لجينة الأبوليبوبروتين ي عدة أشكال، كل منها يمكن أن يورث، وهي تختلف الواحدة عن الأخرى ببضعة أسس قليلة فقط. كان لجينة الأبوليبوبروتين ي ثلاثة أنماط ـ ي ـ 2، ي ـ 3، ي ـ 4 ـ ووجد الباحثون في جامعة ديوك أن النمط ي ـ 4 الذي كان له على ما يظهر تعدد أشكال يمكن أن يعني المشاكل وزيادة خطر إصابة الشخص بألزهايمر. (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 ـ 4 يواجهون كثيراً، ولكن ليس دائماً، خطراً أكبر للإصابة بألزهايمر من الذين يحملون زوجاً من نمطي ي2 وي3. من المعروف أن 2 في المئة تقريباً من السكان يحملون زوجاً من ي4. يمكن أن يزيد امتلاك نسخة واحدة من ي4 أيضاً من خطر الإصابة بألزهايمر، ولكن إلى حد أقل بكثير.

يعتقد اليوم بأن جينة 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 متسببة فقط بالجينة، حيث أن العوامل الوراثية الأخرى، والهرم، والعوامل البيئية تساهم على الغالب في هذه الحالات.

عندما انتشرت هذه المعلومات المنذرة بالخطر عن جينة الأبوليبوبروتين ي، كان يعرف مسبقاً بأن الأبوليبو بروتين ي ينقل الكولسترول والشحوم الأخرى عبر التيار الدموي، وأنه في شكله ي4 فإنه لم يقم بهذه المهمة أيضاً على ما يرام. ربطت دراسة فرامنغهام القلبية ي4 بما يقارب الضعف في زيادة حصول أمراض القلب الإكليلية عن النساء المتوسطات في العمر وزيادة في الخطر بمعدل 50 في المئة عن الرجال بالمقارنة مع الأشخاص الذين يلدون وهم يحملون الأشكال الأكثر أماناً من أنماط الأبوليبوبروتين ي. لذلك، إذا كان الشخص قد ورث نسختين من ي4، فإن ذلك ربما كان يقعد كلاً من الدماغ والقلب في مرحلة متأخرة من العمر.

بسبب نمطها ي4، فإن جينة الأبوليبوبروتين ي تمثل جينة تأهب ـ أي جينة يسبب تعدد الأشكال فيها زيادة في خطر إصابة الشخص بالمرض ولكنه لا يعني بالضرورة أنه سيصاب به. وحيث أن جينة الأبوليبوبروتين ي 4 ليست ضرورية لحصول المرض ولا كافية لتسبيبه، مثل جينات التأهب الأخرى المترافقة

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

إذا كانت تقوم بفعل، فإنه يبدو أن عوامل الخطر الأخرى الوراثية و/أو البيئية تشترك 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 مؤهب جيني في الـ د.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 جينة الأبوليبوبروتين ي لاقت كثيراً من الاهتمام. ظهرت نيويورك تايمز في صفحتها الأولى بعنوان «العلماء يحددون مفتاحاً جينياً لداء ألزهايمر». ذكر مثال الأبوليبوبروتين ي العلماء بالمدى الذي يمكن فيه لجينات تأهب أخرى كثيرة أن تكون متورطة في الشكل المتأخر البدء. بقيت معظم فرق الدراسات الوراثية، بما فيها فريقنا، مع ذلك تركز جهودها على الوجه باكر البدء للمرض. مع ندرة ذلك الوجه ـ ربما نادرة بمقدار ندرة الطفرة

في مجمع الجينات ـ فإن كل طفرة باكرة البدء تعطي ألزهايمر دون استثناء، مما يعطينا طريقاً 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 جينة على الصبغي 14 كانت هي الجينة المعنية، كما كان يشار إليها. كان يمكنك أن تسمع أحدهم يقول بأنني «أراهن على جينة عامل نمو». ربما لأن جينة عامل النمو قد تساهم في تحديد كمية البروتين الطليعي للنشواني بيتا المصنوعة، وبالتالي فهي المشتبه المحتمل. «أنا أصوت للوسيط في التعبير عن الجينات»، وهو وسيط شامل للجينات المعبرة عن نفسها، بما فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. أما الحقيقة، فهي أن معايير ألزهايمر الحيوية لم تكن محددة البتة، لذا يمكنك أن تبني قضية لأي مركب جينة ـ بروتين معيب، عادة في أقل من خمس ثواني.

لم تكن جينات ألزهايمر الجديدة فقط هي التي جعلت العلماء يطنطنون في اجتماع العلوم العصبية سنة 1992 ـ وهو طنين أخذوه معهم إلى لعبة جبال الفضاء في أرض ديزني، وهو

مكان تسلية مفضل للعلماء الذين يزورون أناهايم. منذ أن عزل غلينر الببتيد بيتا الصغير من اللويحات، كان يظن بأن النشواني ـ بيتا هو ناتج ثانوي ضال للبروتين الطليعي للنشواني بيتا، الذي هو بدوره نتاج المرض. حيث أن لويحات المرض الدماغية غير طبيعية، فقد افترض أنه لا بد أن ليفات لبها غير طبيعي أيضاً. ولكن التجارب التي أجرتها في ذلك الخريف أربع فرق أمريكية أظهرت أنه من المدهش أن النشواني ـ بيتا كان حصيلة طبيعية للفاعلية الخليوية. كان يقود الفرق التي توصلت لتلك الموجودات بشكل مستقل، وقد ساعدهم جزئياً تحسن الأضداد المناعية المستعملة، دينيس سيلكوي وكرستيان هاس في مشفى بريغهام والنساء في بوسطن، وبروس يانكنر 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 الطليعي للنشواني بيتا، والذي عندما يتجمع في اللويحات، ينشطر ويعطي النشواني ـ بيتا. يبدو أن النشواني ـ 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 أوضح فأوضح أنه لمنع إنتاج النشواني ـ بيتا لا بد من استهداف الخلايا وليس اللويحات. وحيث أن خلايا الجسم السليمة في كامل الجسم مصدر دائم للنشواني ـ 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، لرؤية ما إذا كنت تستطيع أن تجد الدواء الذي ينقص من كمية النشواني ـ بيتا الذي تحرره الخلية». كان اختبار الأدوية العاملة ضد النشواني ـ بيتا قبل ذلك غير ممكن، وشديد الصعوبة. يتمم يونكين «كنا نظن من قبل أن النشواني ـ بيتا ينتج فقط إذا كان الدماغ يتعفن».

تبلور أمر آخر بالنسبة لنا، نحن الذين نظن أن داء ألزهايمر هو داء نشواني دماغي. يلاحظ دينيس سيلكوي بأنه «أصبح واضحاً فجأة أن النشواني ـ بيتا في داء ألزهايمر قد يعمل كالكولسترول في تصلب الشرايين. إن كلاً منهما ينتج بشكل طبيعي، وكل منهما قادر على التراكم بشكل مفرط». على الرغم من أن تحرر النشواني ـ 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 المواقع التي تقص فيها المفرزات النشواني ـ بيتا، فمن المحتمل أنها تؤثر في المفرزات لتحرر كميات زائدة بشكل غير طبيعي من النشواني ـ بيتا!

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

أثارت نظرتنا المختلفة للنشواني بيتا عدداً لا يحصى من الأسئلة. إذا كانت هذه القطعة تتحرر في كامل الجسم، لماذا تتراكم كنشواني فقط في الدماغ؟ إذا تجمعت في أجزاء أخرى من الجسم، فهل تتخلص منها البالعات ـ الخلايا الكانسة التي لا توجد في الدماغ. كان قلقي يزداد بأنه إذا كان النشواني بيتا ينتج 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 ـ 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 متأذية، ولكن ذلك

تلاشى وقد انطلقت الفرق بأقصى سرعة لتحديد الجينة. كنت أحس بألفة خاصة مع عائلات البدء الباكر التي تقارب الثلاثين والتي خزن الـ د.ن.أ الخاص بها في وحدة جيم غوسيلا؛ عملت بها بدون توقف، مبتدءاً بأول عائلة وصلت إلينا ـ العائلة الكندية. أظهرت الاختبارات أنه كما في العائلات الأربع الأصلية، فإن ثلثي عائلاتنا كانت مرتبطة بعيب 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 الفنيين.

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 ييل. 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 شكلنا أنا وبيتر هيسلوب فريقاً ـ وهذا تزاوج نشأ من حقيقة أننا نعمل على الـ د.ن.أ نفس العائلات. عندما ترك هيسلوب مشفى ماساتشوسيتس العام إلى جامعة تورنتو، وافق غوسيلا أن يأخذ هيسلوب معه نصف مخزوننا من الـ د.ن.أ. وكما حصل، فإن هيسلوب أخذ أفضل النصفين حتى أن الأمر تطلب من الفنيين

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

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

أصبح الأمر أكثر استحقاقاً عندما حصلت أول مجموعتين في شتاء 1992 ـ 1993. مختبرات سيلكوي بوسطن المتزاوجة مع إيفان لايبيربيرغ في مركز أثينا وكذلك فريق ستيف يونكين في كيس ويسترن ـ على أول دليل على أنه، نعم، إن الطفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا (الطفرة السويدية) أدت إلى إنتاج كمية أكبر من الطبيعي من النشواني ـ بيتا. كان وكأن اختباراتهم قد أمسكت بالطفرة بالجرم المشهود. على الرغم من أن الاختبارات كان مقتصرة على أطباق لولي بيتري للمختبرات، فإنها كانت أول دليل على علاقة السبب والمسبب بين الطفرة في المريض والإمراضية الحاصلة. هل سنجد، كما يتوقع البعض منا، بأن طفرة أو طفرات على الصبغي 14 تعطي بطريقة ما نفس المسرحية ـ تحول الكثير من البروتين الطليعي للنشواني بيتا للنشواني ـ 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 ـ عالم الوراثيات الجزيئية مارسي مك دونالد ـ أن يسبقوا مجموعتي بحث أخريين 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 تقبع ربما في نفس المكان الذي جلست فيه منذ عهد الفراعنة ـ في جينة قرب ذروة الذراع القصير. كان الشذوذ يكمن في شريط من الـ د.ن.أ يكرر نفسه عدة مرات، أي قطعة زائدة طويلة من «التأتأة الجينية» تشبه القطع الأقصر التي بدأنا نطبقها كواسمات لإيجاد طفرات المرض.

تباهت جريدة المدينة التي نشأ فيها غوسيلا، أوتاوا سيتيزن، على صفحتها الأولى «عالم مولود في أوتاوا يجد جينة هنتنغتون». وطبلت 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 جعبة باحثي ألزهايمر جينتين حتى الآن، وهناك ثالثة وعلى الأغلب جينات أخرى على وشك أن يثبتها المتصارعون.

كان انتصار هنتنغتون فألاً حسناً للكثير منا بأننا سوف نقبض على الجينة على الصبغي 14. كانت الواسمات التي تقودنا قد تحسنت جداً وكان قد جمعت كمية كبيرة من د.ن.أ عائلات ألزهايمر 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 مختبري كانت أرضاً أوسع من أن يغطيها باحثان أساسيان مع أربعة فنيين. افترض أن شريطاً من الـ د.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 تورنتو، لإيجاد خلل يعادل طوله طول ملقط الورق، على فرض أن الخلل كان أساساً واحداً في الـ د.ن.أ.

كما كانت تفعل المجموعات الأخرى، فقد بدأ مختبري بتقييد المنطقة المشبوهة بطريقة التنسيل الوضعي. يشبه الأمر بري عصا من كل من طرفيها. بدءاً من زوج من واسمات الـ د.ن.أ المأخوذة من أعلى وأسفل منطقة الصبغي المشبوهة، نقارن الـ د.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، ملاحقين الواسمات التي توارثت بأفضل ترافق ممكن 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 الـ د.ن.أ ويقومون بمعظم عمل تحديد تسلسل الأسس وحيد الوتيرة كجني القطن. بالنسبة لي ولويلما واسكو ـ زميلة في الكيمياء الحيوية من مؤسسة ماساتشوسيتس للتكنولوجيا كنت قد وظفتها سنة 1991 ـ كانت مهمة التحليل العياني لواسمات الـ د.ن.أ المختلفة في العشرات من الأشخاص لكي نحدد أياً 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 الأسس بطيئاً جداً بحيث أنني 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» - «حطم الانفجار» - «تناذر داون» - «ألزهايمر» - «إيبشتاين، بعمر 59».

كانت وسائل الإعلان في ذلك الصيف قد بدأت لتوها بإطلاق اسم «مفجر الجامعات» على الشخص المجهول الذي يظن بأنه يرسل قنابل مخبأة في الطرود لشركات الطيران، والجامعات، وشركات الكومبيوتر، 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 آخرون). أدركت أن زميلي العزيز تشالز إيبشتاين كان آخر من استهدف - جرح جروحاً خطيرة ولكن حمداً لله فقد كان لا يزال على قيد الحياة. كان إيبشتاين رئيساً لقسم الوراثيات الطبية في جامعة كاليفورنيا/سان فرانسيسكو ومحرر المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية، معروفاً بعمله على كل من تناذر داون وداء ألزهايمر. كنا قد نشرنا مقالات مشتركة معاً، بما فيها سنة 1991 مقالة تصف الطريقة التي تمت بها موافقة الأجزاء المضاعفة من

الصبغي 21 في تناذر داون مع مظاهر التناذر السريرية ـ 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 بنياً من قياس ثمانية في أحد عشر إنشاً. يذكر إيبشتاين أن القنبلة «كانت قنبلة 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، وفقد جزئي في سمعه. تحطم المطبخ بالكامل. في محضر دفاعه، كان كازينسكي يتنبأ بأن الهندسة الوراثية ستحول الكائنات البشرية في النهاية والتي هي حسب وصفه «من صنع الطبيعة، أو الصدفة، أوالله» ـ 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 أهبة التحفز.

كان البريد القادم إلى البناء 149 يفحص بحثاً عن أي طرد

مشبوه. صرنا نحن العاملين في حقل الوراثيات نفكر مرتين قبل نشر أسمائنا في الصحف، لتقليل الظهور. مثل الكثير من العاملين في البناء، تذكر دونا كرو ـ المديرة الرسمية لمختبر طبيب الأمراض العصبية بوب براون العصبي العضلي ـ 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 بعناية زائدة. قال بأن المظروف «قد أرسل إلي في منزلي، وأنا غير متأكد بأنني أثق به. سوف أسلمه للأمن» ـ وانطلق وذهنه مشغول. عندما وصلت إلى المكتب وكنت أتفقد البريد الذي أحضرته من المنزل، 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 اختبأت واسكو بسرعة في الرواق. كانت المحتويات شريط فيديو من محلات تويتر للألكترونيات تعلن عن نظام صوتي يشمل كامل المنزل. كان طرد غوسيلا يحتوي على الشيء نفسه.

استمر تنقيبنا في الصبغي .14 بدأنا نعزل جينات معروفة وغير معروفة في المنطقة ونفحصها بحثاً عن العيوب بمقارنة أجزاء من تسلسلها في الـ د.ن.أ العائلات المصابة وغير المصابة بالمرض. ولكن على الرغم من التفاؤل بأنه سيتم إيجاد عيب الصبغي 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 ستريتماتر لعرض نظريتهما حول الكيفية التي قد تسبب فيها جينة الأبوليبوبروتين ي ـ جينة عامل الخطورة التي اكتشفها مختبر روزيز ـ 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 ـ لم يسمع أي انفجار. كانت نظريتهم تتمركز حول فكرة أن جينة الأبوليبوبروتين ي 4 ـ النمط الجيني الذي أظهروا أنه يزيد من خطر الإصابة بداء ألزهايمر متأخر البدء ـ قد شجع على تشكل الكتل المتشابكة بطريقة سيئة، وبالتالي على موت الخلايا والخرف. أظهرت اختباراتهم في أنابيب الاختبار أن بروتين

الأبوليبو بروتين ي من النمط الأكثر أماناً ـ ي ـ 2 و ي ـ 3 ـ يرتبط بالبروتين تاو بقوة أكبر من ي ـ 4، مما يدل على أن ي ـ 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 يتفاعلا؟

ولكن مع ذلك، فقد حيا البعض نظرية فريق ديوك ـ 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 «آلان قد هز الحقل 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 بالأبوليبو بروتين ودروه في ألزهايمر في مواجهة مع آلان روزيز. بالخاصة، تساءلت ما إذا كان تعدد أشكال الأبوليبو بروتين ي ـ 4 يقوم بدور الممثل السيء بحد ذاته. لأنه قد بدا محتملاً أنه ينتقل مع، وبالتالي أن يكون واسماً لآفة مجاورة، آفة قد تكمن في مكان آخر على جينة الأبوليبوبروتين ي أو حتى على جينة قريبة.

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. كانا عضوين في مختبر سنت ماري الذي تتبع «طفرة لندن» الموجودة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا ـ أول طفرة مترافقة مع داء ألزهايمر. كان هاردي، ومولان، وآخرون في مجموعتهم قد تركوا خلفهم جمعية العلوم المتعثرة 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 وتزايد في أقساط أسعار المنازل.

بعدما وصل مولان إلى فلوريدا عبر عن شعوره بالارتياح لمراسل من لندن قائلاً: «أستطيع الآن أن أكون باحثاً لا متسولاً». 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 الاثنان 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 ـ 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 مبالاة هاردي أحياناً في بريطانيا ساهمت في عمل مولان لوحده «بالطفرة السويدية» ـ وهذه طفرة أخرى على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا 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 الـ د.ن.أ العائلة السويدية. يحمل حاملوا البراءة لطفرة جينة حقوق أي استعمال دوائي في المستقبل يعمل على الطفرة ـ من الأدوية التي تعمل على الطفرة إلى الأدوات التي قد تشخّص الناس الذين يحملونها.

في خريف سنة 1993، عثر هاردي بالصدفة على رسالة

في آلة فاكس المختبر طرقت على وتر حساس بالأصل. كان مولان قد أرسل الرسالة إلى شركة تكنولوجيات حيوية في كاليفورنيا، وضمن هاردي من الرسالة أن زميله كان على وشك أن يعقد اتفاقاً سينتج عنه التوفر تجارياً لفئران منقولة الجينات تحمل الطفرة السويدية. يقول هاردي اليوم بأنه «لم يستطع أن يقر ذلك، وشحن 300 عبوة من الـ د.ن.أ بالبريد السريع إلى زملائه في بريطانيا ليحفظوها في مكان آمن. لوحظ بسرعة اختفاء الـ د.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 تتقدم بنفس السوية. كان ذلك أقصى ما يمكن لفريقي أن يضيق تحديده باستعمال طرق التنسيل الوضعي التقليدية. من هنا فصاعداً، صرنا نبحث عن نماذج مماثلة من الانحرافات عبر عائلاتنا المصابة بألزهايمر مقارنة مع المجموعة السكانية العامة.

كنت وهيسلوب نتبادل رسائل البريد الإلكتروني يومياً حول تفاصيل العمل على الصبغي 14، وكان قسم كبير منها مليئاً بأحاديث جانبية. كان هيسلوب متعجلاً جداً فيما يتعلق بتقدمه على الصبغي ولكنه كان يمزح كثيراً في النواحي الأخرى من حياته. عندما ولدت زوجته توأماً، مزح في إحدى رسائله الإلكترونية بأنه يفكر بتسمية أحدهما ألفا والآخر بيتا.

كلما ضيق الحقل العلمي منطقة البحث، كلما زادت المنافسة، ولكنها بقيت في معظمها سلمية. بعد الاجتماعات، كنا نحتسي الشراب معاً، وبين المواضيع الأخرى، كانت بعض المعلومات تتبادل بشكل عام حول موقف كل فريق على الصبغي وما هي الواسمات التي استبعدت. كان هناك مقدار كبير من التبادل، ولكن ضمن حدود ـ حدود صارمة مثل تلك بين كندي وكاسترو خلال أزمة خليج كوبا. في نفس الوقت، كان فريق فلوريدا يعيد تنظيم نفسه لاستمرار البحث على

الصبغي .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 شريكة لهاردي ومولان، تحالفاً مع شركة إينوجينتكس للتكنولوجيات الحيوية.

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

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

لانسبيري، وهو عالم كمياء حيوية من مشفى برغهام والنساء التابع لكلية طب جامعة هارفارد، بأن النشواني ـ بيتا 42 قد يكون في الواقع هو بذرة النشواني ـ المنبِت الذي تتراكم حوله لييفات النشواني ـ بيتا الأقصر والبروتينات الأخرى.

بحلول 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 د14س61 و د14س289 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 نكون قد بدأنا نحن بعضها حتى دون أن نعلم. كان هناك أيضاً خطر أن يتم العثور على الجينة مصادفة» ـ من قبل شخص يبحث عن جينة مختلفة تماماً.

كان هناك شائعة مزعجة تتداول مرة بعد أخرى، وفي كل مرة كانت أقرب للتصديق وبشكل أكثر إزعاجاً. أخبر باحث بعد ـ 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 لألزهايمر على الصبغي 14 وأنه قد أعطاها لفريق عمل ألزهايمر 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 تحوم بنا.

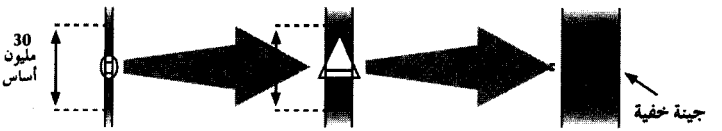
كتب لي جون هاردي يوماً ما «لا شيء جديد عن الشائعة القديمة، ولكنني أسأل كل ياباني أعرفه! حظاً سعيداً واستمر بارتداء الملابس الداخلية البنية اللون!» (هذه العبارة الأخيرة إشارة لفوائد ارتداء الملابس الداخلية البنية اللون في حالة ما إذا بال الشخص على نفسه من شدة الإثارة، وكان ذلك بعضاً من المزاح الإنكليزي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

صار البحث في تلك المرحلة عملية تكهن مدروسة. أي مما يقارب المئة جينة المتوضعة في منطقة الثلاثة ملايين أساس كانت هي المجرمة؟ تشرح ويسكو بأنه «بالحالة المثالية تحدد تسلسل كامل المنطقة في كل من الشخص الطبيعي والشخص المريض، وتنظر إلى تسلسلهم بالكومبيوتر لتجد الطفرة. لكن تحديد تسلسل مثل تلك القطعة الكبيرة أمر باهظ التكاليف، ويستغرق الكثير من الوقت، وهو كابوس لمنظم البحث» ـ 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 ـ ماذا يمكن أن يوجد في عمل بروتيناتها مما قد يطبق على طريق ألزهايمر المهدِّم؟ عزلت الجينات المثيرة للاهتمام من عائلاتنا وحدد تسلسلها بعناء، بحثاً عن طفرة. إضافة لذلك، كنا ننظر في قطع عشوائية من الجينات الغريبة، 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 المرايا خفية معقدة أطلقنا عليها اسم «مثلث برمودا». كان الـ د.ن.أ فيها مليئاً بانعكاس زوج الأسس، أو تكرره أو الشذوذات الأخرى، وكان من السهل تصور أن مثل هذا الاضطراب الجيني يشتمل على عيب ألزهايمر. قررنا أنا وواسكو، بنزعة إيمانية، أن نركز على هذه المنطقة المعينة. نقلت قراري 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 الأسس جنوباً. وحيث أن تعاوننا كان مبهماً فإننا لم نحدد تقسيماً أسود ـ أبيض للعمل المشترك. كانت المجموعات الأخرى بشكل مماثل قد حددت موضعاً معيناً للبحث.



الشكل 1.9 تضييق المنطقة المشبوهة من الصبغي 14 من30 مليون أساس إلى 3 ملايين أساس، ثم إلى مثلث برمودا. رسم: روبرت د. موار

وضعنا في مختبرنا روتيناً لتحليل تسلسل الـ ر.ن.أ الذي يمثل قطعاً من الجينات من منطقة مثلث برمودا التي حددناها والتي قد تحتوي الطفرة، وقد سمينا الـ ر.ن.أ «الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام». قبل تعيين تسلسل أسس جينة، راجعنا المئات من الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام، مستخرجين فقط تلك التي وجدنا من معلومات بنك الجينات وحدسنا بأنه إذا كانت معيبة فإنها قد تسبب ألزهايمر. كان الخطر بأنه قد نستبعد خطأً من تحليلنا قطعة من الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام تأتي فعلاً من الجينة. تذكر واسكو أن «النكتة الكبيرة هي أنه، كيف نستطيع أن نعرف الجينة عندما نجدها؟ لن تكون رافعة لعلم أحمركبير

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

كان النشاط في مركز قيادتنا يماثل مركز قيادة الجنرال آيزنهاور في ليلة يوم الهجوم على النورماندي، د. كانت جدارن المكتب الذي أشترك فيه مع واسكو مغطاة بالخرائط الوراثية ومطبوعات الانتساخات 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 ـ كل ذلك من أجل حصر عيب صغير لكنه مهلك. على الرغم من أنه يشار لداء ألزهايمر باكر 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 آخرقد قبض على الجينة.

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

ذهبت في الكثير من المرات إلى حد أن أطبق الحلم الشفاف بحثاً عن الجينة. كنت قد سمعت عن هذه الممارسة الغريبة بقراءة كتب اثنين من ممارسيها الكبار، ستيفن لابيرج 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 ـ إدراك أوعى حتى حيث أنك لا تكون منشغلاً 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 كرايولا 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 رومانوأنه ربما كان طيف قوس المطر المشاهد مرتين إشارة إلى السبكترين، وهي جينة على الصبغي 14 تترافق مع البنية الهيكلية للخلية. كان هناك إثارة عامة، إلى أن تذكرنا أننا استبعدنا السبكترين مسبقاً من منطقتنا المرشحة.

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

وواسكو في مكتبنا نتناول غداء البناء 149 النباتي الخاص ـ طبق حبوب الفاصولياء والأرز. كانت واسكو بين اللقيمات تمسح بنك الجينات بحثاً عن معلومات عن الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام لجينة مررنا بها. كان امتداد مثلث برمودا البالغ 100،000 أساس انتساخات 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 الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام التي تبحثها تشابه إلى حد كبير جينة من بنك الجينات تنتمي إلى عائلة من الجينات تصنع البروتيازات ـ 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 الطليعي للنشواني بيتا لتحرير كمية كبيرة من قطع النشواني ـ بيتا.

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 ـ تماماً ما كنا نأكله ذلك اليوم لطعام الغداء! كما تذكر ويسكو «كنت أمرر تسلسلات الـ د.ن.أ على بنك الجينات شهراً بعد شهر بدون أي توفيق، لذلك كان مثيراً للرعشة أن نرى أخيراً

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

كنا متحمسين عندما دخلنا مثلث برمودا. ولكن إصابة بروتياز! كنا مقتنعين 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 ـ لم نقل حتى لجيم غوسيلا ولا للزملاء الآخرين في مشفى ماساتشوستيس العام؛ ولا حتى للفنيين العاملين معنا، الذين مضوا يحددون تسلسل الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام دون أن يدركوا مدى آمالنا حولها.

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

في الخارج، كانت الأشرعة تظهر من جديد في البحيرة، وكان الإوز يعود إلى البحيرات الضحلة في الحديقة العامة، وكانت حديقة فينوي تتهيأ لموسم جديد من الفعاليات. ولكن في داخل المختبر، وبما يثير الإحباط، لم تكن اختباراتنا تسجل ما يثير 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 أتنبأ برد الفعل المعاكس الذي سيثيره إعلاننا. أساءت الشائعات فهم الأخبار، وظن بعض الناس بأننا فعلاً قد حصلنا على طفرة ألزهايمر ـ أننا قد أمسكنا 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 سيتو، وهو باحث ألزهايمر 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 فعلاً 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 فريقي بشكل مسعور. كان يغرف في حديقتنا الخلفية! في الحقيقة، كانت الجينة المصابة بالطفرة تتوضع قريباً جداً من جينة الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة 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 أحدنا الطفرة أولاً، أو علم هويتها من مصدر آخر، فإننا لن نخبر أحدنا الآخر عن هويتها بدون استئذان الآخر. لأنه لو كان المخبِر عنها قد استخلصها بنفسه، فإن ذلك قد يشكك في مصداقية ما وجده بنفسه. ولكنني لم أكن أتخيل بأنه لو وجد أحدنا 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 بهيسلوب لتأكيد الخبر. لم يؤكد 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 السماعة وقفت مختلط المشاعر. من ناحية، كنت مستاء جداً، لأن الجينة فاتتنا بأضيق هامش. ومن ناحية أخرى، كان لديّ شعور بالارتياح. انتهى أخيراً البحث الطويل؛ وضعت قطعة هامة أخرى في مكانها ويمكننا أن نطرق شيئاً جديداً، شيئاً أقرب للصورة الكاملة لما يسبب ألزهايمر. وكما أخبرت أحد الصحفيين حديثاً عن السباق على الصبغي 14 بأنني «لم أعد أطيق انتظار نهايته، أريد أن أعود لأستمتع 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 المتضافر، يمكننا أن نؤثر على البشرية بشكل إيجابي إلى الأبد، وتلك منحة إلهية كبيرة، بل كبيرة جداً. في حالة جينة الصبغي 14، والتي تعرف اليوم باسم البريسيلين 1، أظهر تقدم الحقل العلمي للأمام، كما سنرى، جينة يسبب الكثير من طفراتها داء ألزهايمر الباكر في أكثر من ربع مليون شخص. مثل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، قد توضح الجينة الجديدة الكثير عن آليات المرض الخفية في كل الأربعة عشر مليوناً من الأشخاص الذين يفقدهم المرض حياتهم.

كان الوقت متأخراً بعد ظهر يوم الجمعة، وبينما ذهبت

إلى مكتب إدارة مختبرنا المجاور، كنت أستطيع أن أخمن من أصوات الكلام والضحك بأن الفنيين 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 ـ ثم ارتاحوا ـ ومع مرور الوقت، كانوا أكثر فأكثر فخراً بأن يكونوا جزءاً من الجهد المبذول.

محت أعراض فران الإنكار الذي كان يفصلها هي وأخوتها عن مرض أمهم. فجعوا وكأن وفاة أخرى قد حصلت في العائلة. بالنسبة للصغار، كان وكأنهم يفقدون أماً أخرى، حيث أن فران كانت قد تولت تربيتهم عندما كانت جوليا مريضة جداً. بدأت لعبة انتظار فظيعة مثبطة للهمم. من بينهم سيكون عليه الدور المقبل؟ كانوا يتساءلون 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 يوضع 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 المزرقة والجنكغو وإكليل الجبل ـ كل شيء سمعوا أنه قد يوقف مسيرة المرض. بكى مالكوم كثيراً، وصلى كثيراً. «يارب، انظر لي برحمتك اليوم وغدا».