- 11 -

فك عقد السلسلة

إن المنحى الذي يرتفع بسرعة ليس سلساً

بكمنستر فولر "المدينة الفاضلة أم العفو»

اندفع العلم نحو الأمام. أدت مشاهدة جينتي الداء الباكر البدء ـ البريسينيلينات ـ إلى التفكير في احتمال أنه ربما، مجرد ربما، قد تكون بعض الطفرات الأخرى المعينة سبباً في داء ألزهايمر المتأخر، النمط الذي يلقي بعدد كبير من الناس المتقدمين في العمر في مجاهل التشوش المميت، إن من نجت سفينته من رياح الحياة بحلوها ومرها يستحق نهاية أكثر توقيراً.

إن حصارفريق ديوك لجينة الأبو ليبوبروتين ي، وهي الجينة الوحيدة التي وجد لها علاقة بهذا النمط من المرض، بعث للحياة مأزق الجينات التي تعمل في مرحلة متأخرة. كم عدد هذه الجينات؟ على أي صبغي تجلس؟ مع أهمية التوافق

بين جينة الأبوليبوبروتين ي4 والإصابة المتأخرة بالمرض، فإن الأشخاص الذين لديهم ذلك النمط لا يصابون بالضرورة بالمرض، بينما يصاب الكثير ممن ليس لديهم النمط. انتعشت نظرية أنه تنتشر في المجموعة السكانية الكثير أو حتى العشرات من الجينات التي تؤهب 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 تتجمع 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 بدأت تتلقى 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 بعناية 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 متأخر بالوراثة.

لكن أظهرت الدراسات على التوائم المتقدمين في العمر في التسعينيات من القرن الماضي دور الوراثة الملحوظ في المرض الذي يهاجم في عمر متأخر. كان كثيراً ما يصاب التوأم كلاهما، مما يدل على أنه يجب أن يكون هناك دور للجينات. اقترحت دراستان كبيرتان ـ واحدة من السويد و الأخرى من

النرويج ـ أن ثلثي إلى ثلاثة أرباع قابلية إصابة المجموعة السكانية بألزهايمر 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 للتوائم الحقيقية أن المرض يمكن أن يظهر في أحد التوأمين بعد أن يظهر الآخر الأعراض بعقد من الزمن أو أكثر. يبدو أن هناك أشياء في محيطنا يمكنها أن تعجل أو تؤخر آلية المرض الوراثية. يقول بريتنير أن «معظم ما نعرفه عن تأثير البئية هو أنه يبدو أنها تعدل خطر التأهب الوراثي الكامن».

تعطي وراثيات السرطان خطاً موازياً قيماً. يوجد هنا أيضاً شك بأن العدد الهائل من الحالات المنفردة غير المحلولة ترتبط بجينات متعددة مهيأة يمكن أن تتأثر بعوامل خارجية.

أظهرت الوراثيات، هنا أيضاً، أن نسبة قليلة نسبياً ـ ما يقارب 5 في المئة ـ تتسبب فقط ومباشرة عن عيب جيني وحيد في عمر باكر.

تقرر بعد فترة وجيزة أن البريسينيلين ليس له تأثير على حصول ألزهايمر بعد عمر الستين. حان الوقت للحقل 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 ـ خاصة في معدل الخمسين إلى الستين من العمر ـ 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 ببساطة 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 جينة الأبوليبوبروتين ي. تلاحظ ديبورا بلاكر، وهي طبيبة نفسية في مشفى ماساتشوستس العام وكلية طب هارفارد بأن «الشذوذات الجينية الأكثر وضوحاً ـ الجواهر الكبيرة المتعلقة بألزهايمر باكر البدء ـ هي التي وجدت أولاً، يجب علينا الآن أن نبحث عن الجواهر 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 المجين بشكل أساسي بحثاً عن المزيد من الجينات الآثمة في المرض متأخر البدء. كان يساهم في هذه المحاولة أيضاً باحثون في جونز هوبكنز وفي جامعة ألاباما في بيمنغهام.

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 ألبرت، الذي تضمن ديبورا بلاكر، للمرحلة الثانية ـ مسح واسمات الـ د.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 تطرحه طفرات المرض باكر البدء.

كل ما تطلبه الأمر في المرض باكر البدء كان وراثة طفرة واحدة، وكان ذلك كافياً لأن يهاجم المرض بعنف وبشكل ساحق. كان هجومه الباكر وتوارثه المنتظم في العائلات دليلين

على قوة آليته. 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 لإصابة كل جيل في طريقه.

غير أن نمط الشدة والحصول المنتظم ذلك كان مفقوداً بوضوح في العائلات التي تحصل فيها حالات الإصابة المتأخرة. إن الآلية الوراثية ليست قاسية إلى الحد الذي يأتي بالمرض في مرحلة أبكر من الحياة. وبنفس 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 متأخر 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 الآلية 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 دفعة واحدة بل أقرب لأن تكون كعدد من المطارق الصغيرة تضرب معاً بآن واحد ـ خليط من عوامل الخطر الجينية يتصادم مع الهرم، والبيئة، والعوامل الاجتماعية الاقتصادية.

أعطتنا الصورة التي تتوضح شيئاً فشيئاً من انحرافات الـ د.ن.أ التي تتوضع مبعثرة في أرجاء المجين حساً أفضل لبحثنا. يخمن العلماء أن 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 أن 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 وايتهيد، الحال بشكل صحيح تماماً قائلاً بأننا «جميعاً نفس الشيء، ولكننا جميعاً مختلفين».

يعرف اليوم بأن نمطاً معيناً من الاختلاف ـ تعدد الأشكال السليم الذي ليس له تأثير في الأمراض ـ يوجد بغزارة. ربما كانت معظم الاختلافات التي تستعمل لتقصي الأمراض منذ مشروع هنتنغتون تنطوي تحت هذه الأنماط السليمة. نحمد الله على أن النمط الثاني ـ الطفرات التي تسبب المرض بتأكيد نسبته 100٪ يعتبر نمطاً همجياً نادراً. وهنالك النمط الثالث ـ نمط هجين قذر 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 يمنح 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 ـ الأنماط من الجينات التي تؤهب الشخص للأمراض المتعلقة بالكبر. من المحتمل أنه إذا تطاول العمر الوسطي المتوقع بعقدين من الزمن (منذ سنة 1900 ازداد المعدل بحوالي ثلاثة عقود)، فإن تيار جذر العمر قد يكشف عوامل أو أمراض جينية لم نرها من قبل ـ 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 المحيرة، كان باحثون آخرون قد أفلحوا في الحصول على بعض الأدلة حول تساؤلات الجانب البيئي للداء المتأخر البدء. وكما سنرى، فإن المؤشرات بأن عوامل خارجية معينة يمكن أن تقيد داء ألزهايمر

كانت تسمح بتكوين صورة أوضح لسلسة الحوادث الإمراضية للمرض تعطي الباحثين بدورها شعوراً لمعرفة أي جينات تتورط 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 والقصة العائلية. على سبيل المثال، فإن الملاكمين عرضة للخرف التلاكمي، وهو خرف يتسبب عن ضربات متكررة على الرأس. أحد الأمثلة المؤسفة على هذه النقطة هي حالة شوغار راي روبنسون، الذي كان ألزهايمر الذي أدى إلى وفاته قد تضاعف بالتأكيد - إن لم يكن قد ابتدأ - بالسنين التي قضاها في حلبة الملاكمة. 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، ساكباً الملح من المملحة على كف يده، ثم جعله يختفي فجأة. لفت نظري أن البطل يعرف كل حركة من حركات ذلك الأداء.

مما يثير الاهتمام أن الأبحاث تدل على أن وجود أهبة جينية لآفة دماغية ما يمكنها أن تجعل الشخص أكثر عرضة لفقدان العصبونات الحاصل بسبب الرض على الرأس. فعلى سبيل المثال، تظهر الدراسات أن الملاكمين الذين يحملون الجينة من نمط الإيبوليبوبروتين ي4 أكثر عرضة لخرف ألزهايمر.

كلمة أخيرة عن الرضوض. حيث أن كرة القدم رياضة شائعة جداً، فهناك حالياً نقاش عما إذا كان التسديد بالرأس ـ ضرب الكرة بالرأس نحو الهدف ـ 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 يؤذي كثيراً. تستطيع أن ترى مظاهر سلسلة إمراضية متعددة، وذلك أمر مخيف».

إذا نظرنا في بيئتنا، فإن الشكوك تحوم بأنه ربما أن الذيفانات تقوي من الخطورة الجينية للإصابة بألزهايمر. ولكن، إذا كان هناك ذيفانات معينة تقوم بذلك، فيجب أن يثبت ذلك فعلاً. إذا قلنا هذا، فإن آشلي بوش، وهو عالم كيمياء حيوية في مختبري، 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 ألزهايمر. 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 أدمغة المتقدمين في العمر فإن الزنك والنحاس والحديد 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 فخاً يلتقط مثل هذه المعادن وبالتالي فهي تكبر بشكل أسرع بسببهم.

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 الخطرعندما أشارت إلى الكميات الأعلى من الألمنيوم في أنسجة أدمغة ضحايا ألزهايمرالتي فحصت بعد تشريح الجثث، خاصة في اللويحات، بالمقارنة مع الأدمغة التي لم يصبها الأذى. وصلت هذه الموجودات إلى العناوين الرئيسية، ولكن كان هناك دائماً في الخلفية عدد أكبر بكثير وكثير من الدراسات النسجية التي فشلت في إظهار زيادة الألمنيوم في الأدمغة المريضة ولم تظهر ولا بعض الدليل على أن للألمنيوم دوراً في ألزهايمر. يجب أن يلاحظ أيضاً أنه في اختبارات آشلي بوش السالفة الذكر فإن الألمنيوم لم يظهر نفس الأثر المشكل للبروتين النشواني المتجمع على النشواني - بيتا على عكس الزنك والنحاس.

أما بالنسبة للأطعمة التي قد تعزز من التعرض لألزهايمر، فإنه لم يتهم أي طعام بشكل رسمي، مع أن هناك خطاً مقنعاً يتطور من الأدلة. ربطت دراسات حديثة الحمية عالية

الكولسترول بزيادة خطر ألزهايمر. يقترح البحث أن الأذى الشديد الذي يقوم به الكولسترول فيما يتعلق بالخرف قد يكون في الواقع أثره في تجميع النشواني - بيتا في أنسجة الدماغ. عندما أطعم الباحثون في شركة إيلي ليلي الفئران المنقولة الجينات حمية عالية الكولسترول، فقد لاحظوا زيادة بقدر خمسة أضعاف مقدار النشواني في أدمغتها. 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 يبدوسيئاً للقلب يبدو سيئاً 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 الاضطرابات الوعائية». هناك أبحاث مكثفة جارية لمعرفة الكيفية الدقيقة التي يرتبط بها الاثنان. إن كون جينة الأبوليبوبروتين ي4 تترافق مع زيادة خطر كل من التصلب العصيدي وألزهايمر يدعم أكثر وجود دور للكولسترول في ألزهايمر. إن ما بقي لدينا إذاً هو أنه ربما لم يكن ما قالته الأجيال السابقة من أن «قساوة

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 للسمية 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 لنرتب 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 انكماش 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 توصيلاته يستطيع أن يبعد ألزهايمر لفترة طويلة. كثيراً ما يسمع المرء عن أشخاص واسعي المعرفة بشكل غير عادي ـ أو أشخاص ذوي ذاكرة فولاذية ـ يسقطون ضحية المرض.

نظر عبر السنين إلى عدد لا يحصى من المظاهر البيئية الأخرى كمحرضات محتملة لحصول ألزهايمر ـ الحقول الكهرومغناطيسية التي تصدرها خطوط الطاقة؛ الزئبق المتحرر من حشوات الأسنان؛ أو حتى تناول الكثير من حلوى التوفي ـ وهذا غيض من فيض. لكن يعوز الدليل على هذه الأشياء والكثير من الادعاءات الأخرى. إذا حددت 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 تحدٍ يستحق التزاماً أشد بكثير في القرن الجديد.

بحلول منتصف العقد، كان العلم يحرز تقدماً في الحالة المعاكسة ـ العوامل الخارجية التي تقيد ألزهايمر، أو على الأقل يبدو أنها تقيد ألزهايمر. إن الكثير من هذه العوامل هي إضافات صحية وإضافات إلى الحمية، ومن المعقول أن نتوقع أنه في المستقبل ـ غير ـ البعيد قد يثبت أن بعضها مهدئ لفوعة ألزهايمر. أما بالنسبة لنا نحن الذين نلاحق 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 اقترحت أن الأدوية المضادة للالتهاب مثل الإيبوبروفين، والإندوميتاسين (التي تستعمل بشكل شائع لالتهاب المفاصل)، والأدوية الأخرى المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية قد تؤخر بدء ألزهايمر حتى إلى خمس سنوات أو أكثر. تظهر أبحاث تجري في مختبر جون بريتنير في جونز هوبكنز 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 الرثياني كان لديهم نسبة مهمة إحصائياً أقل من معدل ألزهايمر. وبشكل مستقل، دهش الباحثون عندما اكتشفوا أن المرضى في مستعمرة جذام في اليابان الذين كانوا يتلقون الدابسون، وهو مضاد حيوي ومضاد التهاب في آن واحد، كان لديهم بشكل مماثل نسبة إصابة أقل من الخرف من أولئك الذين لا يأخذون الدواء.

يتوافق ذلك تماماً مع ما كان الحقل العلمي يكتشفه عن مجرى الحوادث الدماغية التي تحصل عندما يحرض شيء ما كرة ألزهايمر على التدحرج. منذ الثمانينيات، لاحظ الباحثون ـ وبخاصة باتريك وإيديث مك غير في جامعة بريتش كولومبيا وجوزيف روجرز، الذي هو حالياً رئيس مؤسسة أبحاث سن هيلث ـ أن الأدمغة المصابة بألزهايمر ملتهبة بشكل كبير. تهرع الخلايا الدبقية إلى المناطق الدماغية التي يصيبها المرض وتحاول أن تنظف فضلات الخلايا واللويحات، ولكن حالما تصل هذه المنظفات المحلية إلى المسرح، فإنها تفعل في الواقع تحرر المزيد من النشواني ـ بيتا المؤذي. يعجل ذلك تشكيل اللويحات، مما يستجذب المزيد من الخلايا الدبقية الدقيقة. وهكذا تتشكل حلقة مفرغة. يوافق معظم الباحثين ـ ولكن ليس كلهم ـ على أن الارتكاس الالتهابي العنيف يزيد في التخريب الذي يمضي في خلايا الدماغ.

كانت الأبحاث في منتصف العقد تقترح أيضاً أن الفيتامين ي وضد المؤكسدات الأخرى يمكن أيضاً أن تبطئ من تقدم ألزهايمر. يبدو أن ضد المؤكسدات تملك هذا الأثر الإيجابي لأنها تساعد في معاكسة ظاهرة أخرى تشاهد في سلسلة المرض الجزيئية ـ الشدة التأكسدية. في الدماغ المتدهور، يمكن للكمية الزائدة من ببتيد النشواني ـ بيتا إضافة لفيالق الخلايا الدبقية الدقيقة أن تعزز من إنتاج الجذور الحرة، وهي جزيئات مبنية

على الأكسجين تشن دفاعاً مبدئياً. مع ذلك ينتج 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 ـ التفاعل هذه ببعض النجاح.

يثير الموت الخلوي المنظم ـ برنامج الجسم المنظم لموت الخلايا ـ الشك بأنه مكون بغيض آخر يسرع سلسلة الأحداث، مع أن دوره في ألزهايمر موضع جدال شديد. إن الموت الخلوي المنظم ـ على عكس التنخر، أو الموت الخلوي الذي لا يمكن السيطرة عليه ـ يساعد في الأحوال العادية الجسم على التخلص من الخلايا التي بطل عملها ولا حاجة لوجودها. يبدو لبعض العلماء وكأن النشواني ـ بيتا المتراكم يحرض على الموت الخلوي المنظم، وأنه وبالعكس، فإن الموت الخلوي المنظم يحرض على إنتاج المزيد من النشواني ـ بيتا ـ وهكذا دواليك! لا يزال الموت الخلوي المنظم موضع خلاف في الأمراض العصبية التنكسية لأن الخلايا التي تقتلها تنظف بسرعة بالخلايا الدبقية الدقيقة الكانسة، مما لا يترك أي أجسام يمكن كشفها. أي لا تترك 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 المئة للخرف بالمقارنة مع النساء اللواتي لايأخذن 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 أي فائدة عندما يصل ألزهايمر إلى المرحلة الخفيفة أو المتوسطة). يصاب عدد أكبر من النساء بألزهايمر مقارنة مع الرجال، ويشك الأطباء بأن سبب ذلك هو فقد النساء للاستروجين وأثره الإيجابي وقت الإياس، بينما يحافظ الرجال على كمية عالية نسبياً من التستسترون، الذي يتحول جزء منه إلى استروجين. أظهرت دراسة حديثة دليلاً على أن التستسترون قد يعيق ألزهايمر بإنقاصه تكوين النشواني - بيتا.

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 كولسترول الليبوبروتين رفيع الكثافة «الجيد»، وإنقاص كولسترول 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 خفيف 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، وخمن ماذا، كلها ربطت أيضاً بنسبة حصول أقل لداء ألزهايمر. 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 الفئران، فإن العصبونات الجديدة في الحصين المعزز ـ للذاكرة تزدهر بالخاصة عندما يجري الفأر على دولاب الجري. هل يمكن في يوم من الأيام أن توسع «نظرية الاحتياطي» التي تربط نسبة حصول ألزهايمر الأخفض مع السنين الكثيرة من التعلم، حتى تشمل أولئك الذين تمرنوا أكثر خلال حياتهم، وبالتالي فقد بنوا أكثر عصبوناتهم ومشابكهم؟

تظهر باستمرار قصص عن معالجات درست بشكل أقل. تشمل هذه المعالجات الأدوية النباتية مثل مخلب القطة، والغوتو كولا، والجنسينغ السايبيرية؛ مستخلصات من شجرة جنكغو؛ وخز الفروة بالإبر؛ حمض الفوليك من الخضار الورقية داكنة الخضرة؛ الأشنيات الخضراء الزرقاوية؛ 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 لليفات النشواني ـ بيتا، والذي ينظر إليه معسكر النشوانيين على أنه العامل المخرب الأساسي في ألزهايمر ـ القاتل السام للعصبونات. ينظر آخرون من جهة أخرى، لتجمع النشواني ـ بيتا على أنه دليل على هجوم قاتل ما مختلف تماماً. حالما تبدأ سلسلة الأحداث، يحرض النشواني ـ بيتا، والبروتين النشواني، وموت الخلايا انفجاراً لظاهرة أخرى. يعتبر الكثير منا الكتل المتشابكة حادثة مرحلة متأخرة، وهي التوقيع على موت الخلية، خاصة وأن الكثير من الدراسات تظهر أن النشواني ـ بيتا يظهر قبل الكتل المتشابكة بكثير.

يجب ألا ننظر إلى مجرى الأحداث، الذي نسرد في الشكل التالي أهم أسسه، على أنه تقدم خطي منقوش في الحجر. إن لكل مختبر تقريباً تفسيره الخاص لمن يؤدي إلى ماذا.

طاقة العلاج	معرفة أسباب ونتائج المرض
اللجوء إلى التصوير الشعاعي لتحديد الخطر عند بعض الأشخاص الذين هم بحاجة لعلاج مبكر	الفحص المبكر لخلل الجينات تكاثر الأجنة وعوامل الطبيعة المحيطة
منع تحول البروتين APP إلى A beta 42	استمرارية توالد (A-beta 42) من بروتين (APP)
الحؤول لمنع تجمع وتكاثر A beta	تجمع (A beta 42)
استعمال عقاقير ضد الإلتهاب	ردة فعل إلتهابية
منع استعمال بروتينات خاصة	الضغط التأكدي
عقاقير قائمة على مادة Cholinesterase مثلاً: Aricept	مصطلح علمي أبوبتوزيس
زرع خلايا عصبية بديلة مثلاً: estrogen	موت الخلايا العصبية وظهور عقد

الشكل 1.11 السلسلة المحتملة للأحداث الإمراضية في ألزهايمر.
تصميم روبرت د. موار

كان من المشجع جداً أن الملطفات المحتملة لإمراضية ألزهايمر ـ مثل مضادات الالتهاب وضد المؤكسدات ـ 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 ـ 75 في المئة الرائعة.

يمكن للأدوية التي تستهدف تسلسل الأحداث أن تقطع شوطاً طويلاً في تحقيق ذلك. لكن الأدوية التي تستهدف أصل الأحداث ـ النشواني ـ بيتا مباشرة، إما وهو يقص من بروتينه الأكبر أو وهو يتجمع في بروتين نشواني ـ قد يكون أفضل الطرق جميعها. كان هناك تصور لأدوية يمكنها أن تنقص إنتاج النشواني بيتا مثلما توجد أدوية لأمراض القلب تخفض الكولسترول 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، والشدات التأكسدية، والنواقل العصبية، واستقلاب الكولسترول ـ والأخيرة قد تؤدي إلى انتاج النشواني. إن من يعتقد منا بأن قطعة النشواني ـ 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 الحين، كانت فكرة أن جينة الإيبو ليبوبروتين ي4، وهي جينة المرض المتأخر البدء المكتشفة الوحيدة، تسبب المرض بشكل غير مباشر عن طريق تشكل الكتل المتشابكة 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 مختبري ومختبر ماريلين 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 أصيبوا بالمرض بعد عمر الستين.

كان عدد قليل فقط من المختبرات، بما فيها فريق ديوك، ومختبر جيري شيلنبيرغ في سياتل، وتعاون بين جون هاردي في مايو في جاكسونفيل وأليسون غوتي في جامعة واشنطن يطبق بشكل مماثل علم الوراثة الحقيقي في البحث عن جينات المرض متأخر البدء. في الأمكنة الأخرى، كانت العشرات من مختبرات الجامعات تستعمل منهجاً مختلفاً تماماً يستعمل دراسات الحالة ـ الضابط. بتخطي طرق الارتباط الجيني التقليدية، كان الكثير من الباحثين يختارون جينة مفضلة على أساس أنه من المعقول أن يساهم بروتينها في الالتهاب أو الشدات 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 بالغة تقريراً على جينتهم المكتشفة حديثاً لألزهايمر.

بحلول منتصف سنة 1996 كانت دراسات الحالة ـ الضابط قد قدمت مايقارب من دزينة من الجينات المشبوهة في المرض

متأخر البدء. مع ذلك، ففي معظم الحالات خرقت دراسات المتابعة المعطيات. من المحتمل جداً أن يحالف الحظ في المستقبل بعض هذه الجينات المرشحة؛ إن جينة ألفا 1 أنتي كيمو تريبسين على الصبغي 14 على سبيل المثال تقع الآن موضع الشك المريب. ولكن حسب وجهة نظري، فإن دراسات الحالة ـ الضابط كثيراً ما تجرى على عدد قليل جداً من الحالات بحيث لا يمكن استخلاص نتائج موثوقة. إذا صح بأن جينات متعددة تحرض ألزهايمر متأخر المنشأ، فإن المجموعة المشكلة من مئة شخص مختارين عشوائياً من الناس قد تكون عشوائية كثيراً، ومتفاوتة جينياً بشكل زائد، وأصغر من أن تبدي قياسات إحصائية حقيقية 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 مجموعتنا في مشفى ماساتشوستس العام في ربيع سنة 1996 بتحليل مخزون الـ د.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 ـ 3 و 12 ـ يعطيان إشارة على وجود جينات خطورة. كانت وسامات الـ د.ن.أ تنعزل مترافقة مع الأشخاص المصابين بالمرض! كان المؤتمر العالمي الخامس عن داء

ألزهايمر والاضطرابات 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 وأعلمتني بالأرقام النهائية.

كنت أعاني من فتور السفر وكنت 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 تنزف. وحيث أنني 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 أمطرت سحابة المطر بغزارة. وقفت بيغي باتريك ـ فانس لتعلن أن فريقها، قد عثر أيضاً على جينة ألزهايمر متأخر البدء على الصبغي 12 عن طريق تحليل الارتباط الجيني.

مرة أخرى بدأ يسمع وقع حوافر خيل السباق المألوف. 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 تتقدم بسرعة نحو الأمام.

كان وقع حوافر الخيل في زاويتنا الجينية الخاصة، مجرد طفر وديع 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 لألزهايمر، وانطلقوا بأقصى سرعة وراء ثرواتهم. اجتمعت الأمور جميعاً في هذه المستعمرة العالمية في السنوات القليلة الأخيرة ـ التبصر في العلوم الحيوية، والحوافز 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 ـ «تغير الشخصية، التركيز على أمور صغيرة وعدم تجاوزها، الزورية، النسيان، وتلك النظرة الذاهلة» ـ بكلمات الأخت الكبرى، بات. بسبب والدتهم، كانت هوائياتهم مرفوعة دائماً. كان هناك أسى ثابتاً يستمر «ويستمر. كنا نجد أنفسنا باستمرار نكرر مآسينا» كما تقول بات. لجأ الكثير منهم للمساعدة في علاج الاكتئاب الذي أصيبوا به. كانوا يدركون بما أنه لا يوجد مهرب فإنه يتوجب عليهم شن هجوم. ربما كان الأمر سهلاً لو كان جيلهم هو الوحيد الذي يواجه ألزهايمر. 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 الـ د.ن.أ هم لأبحاث مشفى ماساتشوستس العام. قد تساعد عينات دمائهم في تحرير عائلتهم.