- 12 -

مغامرة في الأمل

لا يوجد شيء سري، لا يمكن أن نكشفه؛ ولا شيء خفي، لا يمكن أن نعرفه ونظهره.

ـ لوقا 17:8

حتى بينما كان حلزون الـ د.ن.أ يمسح بحثاً عن جينات أخرى تسبب داء ألزهايمر متأخر البدء، فقد كانت تنتشر عبر مجتمع الأبحاث ترنيمة حماسية. أوقف النشواني بيتا 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 براعمها يرغب المرء في توجيه ضربة أعلى ما يمكن في التيار،

والنشواني ـ بيتا ـ وتجمعه في البروتين النشواني ـ كان أبعد هدف مرئي في أعلى التيار.

مثل أي دواء آخر، كانت مثبطات النشواني ـ بيتا تتطلب المثابرة والدعاء، ناهيك عن استثمار أقله 200 مليون دولار وزمن من الفكرة ـ إلى ـ السوق لا يقل عن عشر سنوات، إذا حالف الحظ. يفشل حوالي 90 في المئة من الأدوية المعقولة، ولا تصل إلى نهاية خط قناة الشركة الطويل. كان مثبط النشواني ـ بيتا ـ الذي ينبع من نظرية، من افتراض، من ادعاء لا يزال تجريبياً ـ يصنف في أكثر أنواع الخطورة بالنسبة لإطلاق الدواء. قد يبدو النشواني ـ بيتا آثماً، حيث أن جميع شذوذات الجينات المكتشفة كانت تقود إلى تجمعه وتراكمه في الدماغ ـ الأدمغة التي تموت فيها العصبونات. ولكن، مرة أخرى، ليس لدينا دليل نهائي على أن النشواني ـ 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 سيبيا للعلوم العصبية ـ

وهي شركة تكنولوجية حيوية صغيرة تقع على رمية حجر من المحيط الهادي وعلى بعد قليل من مركز لا جولا للتسوق - على طريقها لصنع مثبط للنشواني - بيتا، على الرغم من أنه بدائي جداً. كانت سيبيا وأحد شركائها الدوائيين، بريستول - ميرز سكويب، قد توصلا 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 والفئران. 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 سكويب 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 الأنبوب، 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 والسنتات من المعادلة. تقول ماريا كونانز، وهي عالمة كيمياء تدير دراسات سيبيا في أنابيب الاختبار بأن «بيل كان غير عادي في أنه كان شغوفاً ـ بل حتى مغرماً ـ بالعلم».

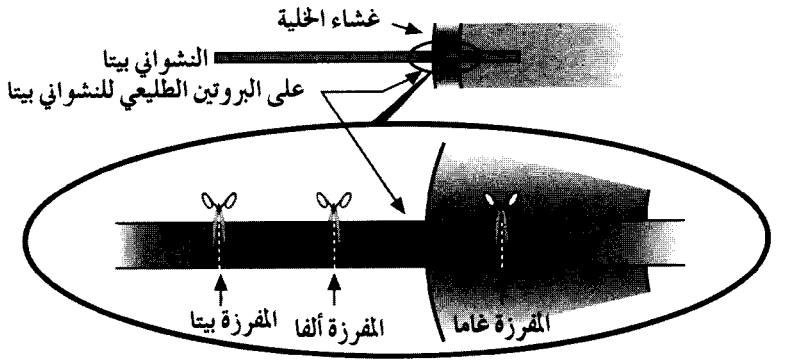
كنت على علم بما كان كومر وسيبيا ينويان القيام به لأنني بقيت على صلة وثيقة بستيف واغنر ـ مدير برنامج سيبيا لألزهايمر ـ منذ أن التقينا في ماراتيا في إيطاليا، منذ عقد من الزمن تقريباً. كنا أنا وواغنر وسام سيسوديا قد سمينا أنفسنا «الثلاثي». كانت مهاراتنا تكمل بعضها البعض بشكل مناسب. قررنا بتفاؤل في ليلة من الليالي ونحن نشرب شيئاً من الشراب أننا بيننا نحن الثلاثة سنحل معضلة ألزهايمر. أنا كعالم جينات سأهتم بمعرفة هل هناك جينات أخرى وأي جينات تساهم في

المرض؟ في حين كان سيسوديا، عالم الأحياء الخلوية سيحاول معرفة كيف ـ كيف تتقدم الإمراضية بالضبط. أما واغي، عالم الكيمياء الحيوية، فإنه سيقدم الكيف النهائية ـ كيف يمكن للإمراضية أن توقف؟ (مع أن هذا الكتاب مليء بلماذا، لا يوجد في علم الأحياء الرسمي لماذا، لأنك لا تستطيع أن تجيب لماذا تقوم الجزيئة بكذا وكذا، لأنه مهما كان يبدو أن الجزيئة واعية، فإنها خاوية من القصد الهادف).

استمرت مناقشاتنا الهائمة 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 ـ ماذا يسبب تراكم النشواني ـ بيتا وكيف يمكن إيقاف العملية ـ إلى أن تظهر معطيات جديدة تستلزم إعادة صياغة كاملة. يصف سيسوديا، الذي هو الآن رئيس قسم الأحياء العصبية والأدوية والفزيولوجيا 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 داعٍ للقول بأن أمام الحقل شوطاً طويلاً جداً قبل أن يتوقف كلّ سؤال من أن يقود لآخر. إذا حصل ذلك على الإطلاق. مع ذلك، فلقد قرر تحالف بريستول ـ سيبيا، كما قرر عدد ضخم من مصممي الأدوية، أن يغرفوا من نبع الأدلة

المتوفرة. اختاروا المُفرزة غاما كهدف لدوائهم، وهي واحدة من أنزيمين غير محددين يعتقد أنهما يحرران النشواني ـ بيتا. أبطئ من عمل غاما وقد تستطيع أن تؤخر من إفراز النشواني ـ بيتا. على ذلك فقد كانوا يعملون بناء على افتراض مزدوج: أن النشواني ـ بيتا الزائد هو بطل ألزهايمر المميت وقاتل العصبونات؛ وأن المفرزة غاما، والتي توجد فقط بالاسم، حيث أنه لم يعزلها أحد قط، هي الأداة التي تحرر النشواني ـ بيتا.



الشكل 1.12 البروتين الطليعي للنشواني بيتا ومواقع المفرزات. استهدف تحالف بريستول ـ سيبيا المفرزة 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 سيبيا بثلاثة أشهر. عندما كان واغنر في جامعة كاليفورنيا في إرفاين، كان

قد بدأ بتكوين شركة موجهة نحو تطوير اختبار تشخيصي يكتشف تحرر النشواني ـ بيتا، وكان يبحث عمن يساعده في توجيه البحث وتمويله. أما كومر الذي كان حينئذ في بريستول، فقد كان يفكر بالتقاعد من بريستول بغرض وحيد وهو وضع نفسه تحت تصرف شركة متفرغة لإيجاد دواء لألزهايمر. كان قد انزعج من سير الصناعة الدوائية البطيء فيما يتعلق بعلاج الأمراض التنكسية. وعزز هذا الموقف، أنه كان شاهداً على إصابة أمه بالمراحل الأخيرة لألزهايمر 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»، مستاء 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 لشر المرض، لأن أبويه كانا ببساطة يتساقطان من أشكال مرضية مختلفة تعزى كلها مع ذلك إلى الهرم.

عرف شخص الرجلين أحدهما على الآخر، وفي عطلة العيد، وبعد أن كان واغنر قد عاد إلى ولايته الأصلية لقضاء العيد في حين كان كومر على مقربة في إيفانسفيل يزور أهل زوجته، انتهزا 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 لألزهايمر، كان لدى بيل خبرة في إجراء معاملات موافقة إدارة الطعام والأدوية وفي جمع الفريق اللازم. أما أنا فكانت لدي الخبرة في البروتين الطليعي للنشواني بيتا وفي النشواني ـ بيتا».

بينما 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 التنكس 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 ـ بملاحقة ألزهايمر بإبطاء إنتاج النشواني 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 العنان للتفاؤل، كما كان يفعل واغنر، وكما كان يفعل معظمنا.

إن حل المشاكل المتعلقة بصناعة الأدوية كان يعتبر بأنه لا يوجد أي مزلاج حاجز، من منطلق أن «هذا ـ يمكن ـ أن ـ ينجح»، ويمكن تخيل مقدار الطاقة التي كانت تتولد من الرجلين في بعد ظهر ذلك اليوم المثلج.

بعد اجتماع كومر وواغنر الأولي في أواخر سنة 1990، رتبت الكثير من الأمور في وقت قصير جداً. كان مدراء سيبيا يبحثون عن قيادة جديدة وموجه لشركتهم. كانت سيبيا، وهي إحدى أقدم مؤسسات التكنولوجيا الحيوية في البلاد، قد أنشأت سنة 1981 من قبل فريدريك دي هوفمان رئيس مؤسسة سولك، وقد جاء اسم سيبيا من الحروف الأولى بالإنكليزية لمؤسسة (سولك للتكنولوجيات الحيوية وشركائها الصناعيين)، وكانت سيبيا 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 سيبيا، ليس فقط بأن يشتري شركة واغنر الغرة وتعيين واغنر مديراً علمياً فحسب، بل عينوا أيضاً كومر ذا الخبرة الواسعة رئيساً جديداً لسيبيا والباحث الأساسي فيها.

وهكذا ولدت شركة سيبيا جديدة للعلوم العصبية، وهي الشركة التي تطور بشكل أساسي الأدوية صغيرة الجزيئات التي تستطيع أن تتجاوز الحواجز داخل ـ الجسم بنجاح أكبر من الأدوية كبيرة الجزيئات. كان حوالي 50 في المئة من الجهد

المستكشف للدواء يبذل في أدوية ألزهايمر، مع برامج إضافية تستهدف الحالات العصبية التنكسية. كان العنصر الجوهري لتقدمها هو أحدث طرق الاختبارات الحيوية والطرق الآلية. المسح الواسع ـ الفحص السريع لعدد كبير من المركبات لتقييم قدرتها على تعديل هدفاً حيوياً معيناً. الكيمياء التركيبية ـ الصنع السريع لمركبات جديدة.

الكيمياء الطبية ـ 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 ـ بيتا. فكما تم إدراكه فجأة، فإن النشواني بيتا لم يكن مجرد منتجاً ثانوياً يحصل بسبب خلل خلوي، بل كان جزيئاً 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 أية خلية ويزرعونها في طبق، ومن ثم يلقون عليها المركبات المختلفة، آملين بأن يجدوا أن واحداً منها على الأقل

يعيق إفراز الخلية للنشواني ـ بيتا.

كان ذلك بالنسبة لشركة بريستول ـ مييز سكويب والشركات الدوائية الأخرى بمثابة ضوء أخضر مهم جداً للانطلاق. وكما يلاحظ كيڤن فيلسنشتاين، وهو عالم أحياء جزيئية وعالم أساسي في بريستول فإن هذا الاكتشاف قد «غير محور تركيزنا، كان لدينا أربعة علماء أحياء فقط يعملون على ألزهايمر، ولكن عندما أدركنا أننا نستطيع أن نقيس النشواني ـ بيتا فكأن ذلك كان يقول لنا بأنه يجب أن نحاول أن نصمم نموذجاً ماسحاً» لمثبط للنشواني بيتا. (بينما في شركات دوائية أخرى، فقد رأت الإدارة العليا أن الجري وراء النشواني ـ بيتا يحمل مخاطر كبيرة، وأوقفوا محاولات الكيميائيين.) وظفت بريستول المزيد من الكيميائيين، وبدأ 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 جزيء يمكن أن يثبط عمل المفرزة بيتا أو غاما المفترض أنهما يحرران قطعة النشواني ـ 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

يصيبوا بعض الأهداف ـ مركبات مثيرة للاهتمام يمكنها مبدئياً أن تقلل من إنتاج النشواني ـ بيتا. كان يبدو أن المركبات التي وجدت تبطل بالذات عمل المفرزة غاما في قص البروتين الطليعي للنشواني بيتا.

وفي الطرف الآخر من البلاد، كانت سيبيا بشكل مماثل تجرب في مكتبتها الأكثر تواضعاً، بحثاً بشكل أساسي عن جزيئات قد تعيق المفرزة بيتا. كانت تلك هي نفسها المفرزة التي اعتقد 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 سيبيا إعجاب بريستول. يقول فيلسنشتاين بأن «الشعور العام كان بأن سيبيا شريك جيد لنا. لقد كانوا يعملون على المفرزة بيتا بشكل كامل تقريباً، بينما ساقتنا مركباتنا نحو المفرزة غاما. ولذلك فها نحن برنامجان متوازيان ملتزمان بإيقاف عملية إنتاج النشواني ـ بيتا. يمكن لهذا التعاون أن يزود بريستول بيد عاملة أكثر مما يتوفر لدينا ويمكنه أن يساعد في مشروعنا للنشواني ـ بيتا».

وفي الحصيلة شكلت بريستول الضخمة شراكة اتحادية مع سيبيا الصغيرة في صيف سنة 1995. كان كيفن فيلسنشتاين هو المشرف على العملية، وكان مسؤولاً أمام بيري مولينوف، نائب رئيس قسم اكتشاف الأدوية في مجال العلوم العصبية.

لم تكن بريستول وحدها على الإطلاق. بحلول منتصف العقد كانت شركات نوفارتيس، وإيلي ليلي، وفايزر، وبارك ـ ديفيس، وفارماسيا وأبجون، وسميثكلاين بيتشام، وهويست ماريون روسيل، وكل شركة أخرى عملاقة تقريباً في مرحلة أو أخرى من بحثها في النشواني ـ 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 ـ 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 ـ بيتا أو أكثر، مركبات تستهدف أهدافاً تتعلق بألزهايمر 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 تقمع 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 تتعقبها 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 ـ بيتا هي المقاتل الحقيقي، حيث كما هو مفهوم، فإن النشواني بيتا هو المصدر الأساسي في أعلى التيار لعدد كبير من الكروب الموزعة في أسفله.

أغري عدد من شركات التكنولوجيا الحيوية الصغيرة بالنشواني ـ بيتا إلى درجة أنهم جمعوا كمية كبيرة من المال وجازفوا بالانطلاق لوحدهم، بدون شريك متحد. في معظم الحالات.

كانت الغلة المأمولة في آخر الخط هي أنه إذا أظهر برنامجهم في المسح أو دواءهم الوليد أية جدارة، فإن شركة كبيرة ما سوف تشتريهم وتنشط أعمالهم لينطلقوا بعربة ذهبية لمّاعة في أرجاء السوق. وعلى العكس تماماً، فإن سيبيا لم تجازف 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 ـ 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 مفيد في ألزهايمر تفوق ذلك بكثير. يقول لاري ألتستيل وهو عالم متقدم سابق في إيلي ليلي بأنه «من غير المتوقع أن دواء فعالاً ضد ألزهايمر سيحقق مبيعات ببليون دولار منذ إطلاقه، ولكن إذا ثبت أنه فعال وآمن وسهل الاستعمال وثبتت المعايير الأخرى فإن مبيعاته السنوية القصوى يمكن في النهاية أن تكون في معدلات أكثر من بليون دولار». توقع آخرون أرقاماً أعلى حتى لمجمل المبيعات السنوية ـ بمعدل من 2 إلى 6 بليون دولار. من بين جميع الأدوية المتوفرة في العالم، لا يحقق إلا عدد معدود 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 التنصل من المغامرة على النشواني ـ 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 المئة 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 ـ بيتا، ذهبت الجهود الهائلة وبلايين الدولارات التي بذلت على مجرد نظرية وافتراض وادعاء لا يزال تجريبياً هباء منثوراً؟ ماذا لو لم تحقق حاصرات النشواني ـ 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 ـ بيتا. مع ذلك لا ندري ما إذا كان ألزهايمر يحصل بسبب سبب واحد أو عدة أسباب». الهرم إضافة إلى العرق إضافة إلى مخاطر البيئة إضافة إلى تراكم النشواني ـ بيتا إضافة لبروتين التاو غير الطبيعي إضافة للالتهاب إضافة للشدة التأكسدية ـ ربما تتسبب الإمراضية عن كامل الحصيل.

مع ذلك، فإن معظمنا كان ينظر إلى النشواني ـ 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 أننا لم نكن نستطيع أن نكون متأكدين بشكل مطلق أن الببتيد النشواني ـ بيتا هو

العنصر السمي في المرض، فقد كانت النظرية الشائعة تفترض أنه أول ما تبدأ هذه الببتيدات بالتجمع الذاتي لتشكل أليافاً صغيرة، فإنها تكون صغيرة إلى الحد الذي تستطيع معه الوصول لأركان وشقوق الجدار الخارجي، وبالتالي ابتداء الآلية القاتلة داخل الخلية. ومع تجمع الليفات أكثر، فإنها قد تصبح أكبر من أن تثبت لنفسها موطئ قدم للقتل وتفقد بذلك سميتها. ظهرت مجموعات تمضي كامل وقتها في دراسة تراكم النشواني ـ 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 ـ وأنا من بينهم ـ بأنه عندما يشكل النشواني ـ بيتا اللويحات الناضجة، فإنه يفقد سميته. لكن علماء آخرون كانوا يعتقدون بأن اللويحات تشكل مجمعاً يمكن أن يكون سمياً.

كان مما دفع النظرية النشوانية إلى أن تختبر، وجود معلومات حيوية كافية، وأكثر مما يكفي من الحوافز المالية. لكن ربما كان أكثر ما يحث الباحثين هو الإلحاح الطبي المتزايد لإيجاد معالجة فعالة ضد ألزهايمر. يقول بيل كومر بأن «إدارة الطعام والأدوية كانت منذ فترة من الزمن تحت ضغط مستمر، حيث أن ألزهايمر قد انتقل إلى رأس قائمة الأمراض الاجتماعية». واستمرت قصص المشاهير الذين أصيبوا بألزهايمر

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 الأمريكيين 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، متجاوزاً السكتة الدماغية، حيث أن الأدوية التي تعوق دون حصول السكتة قد أثبتت فاعليتها الكبيرة. ما لم يتم الوصول إلى علاج ناجع، فإن عدد الأمريكيين 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 ينتظر أن يصيبهم.

(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 لألزهايمر حدود 100 بليون دولار سنوياً. بالطبع، فإن قيمة التكاليف ستزداد مع زيادة انتشار المرض. أما التكاليف غير المباشرة فقد كانت أكبر بكثير ـ 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، لسنين متعددة. يعلق بول رايا من جمعية ماساتشوستيس لألزهايمر بأن «المعونات الموفرة 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 كئيبة تنتاب الشخص عن أناس من المفروض أنهم قد وصلوا إلى «سنيهم الذهبية». يتابع رايا بأنه «في الحالة الاعتيادية في المنزل، فإن السيدة التي عمرها خمس وسبعين سنة تعتني بزوجها ـ رافعة إياه إلى حمام الاغتسال، ومطعمة إياه، ومبدلة 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 ـ مثبطات الكولينإستراز. مضى عشرون سنة منذ أن حصل العلماء على أول دليل على المشاكل الكيميائية الحيوية في المرض ـ أن مستويات الأستيل كولين تنخفض بشكل كبير في الدماغ بسبب تخرب العصبونات الكولينيرجية. وصل أول مثبط 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 متأخرة خلف الأدوية التي قد تمنع فقدان

العصبونات. مع ذلك، فإن دزينة من الأدوية الكولينيرجية الأخرى لا تزال تترهل في مسيرة التطوير، وبعضها 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 ـ بيتا الذي كانت تدعمه بريستول، فإن شركة سيبيا 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 ما يمكن مما بقي لديهم. يقول كومر بأنه «إذا أصيب شخص بالمرض، فقد يكون الوقت قد تأخر لعلاج الإمراضية المسببة، وباستعمال دواء الأستيل كولين، فإننا نستطيع على الأقل أن ننشط العصبونات الباقية وأن نحاول أن نزيد الاتصالات بين العصبونات وربما أن ننقذ 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 ـ النشواني ـ بيتا ـ بدون دليل واضح على سميته! (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 ـ وقد تباطأ عمله أكثر حتى بالحاجة لصنع المركبات أولاً بمشقة.

لم يمض وقت طويل حتى توصل قسم الكيمياء في بريستول، الذي يرأسه ديفيد سميث، بتوجيه عدد من «الضربات» الجديدة للمفرزة ـ غاما ـ مركبات ممكن أن تكون مرغوبة. يشرح الكيميائي بين مونوز الذي كان يعمل كنظير سميث في سيبيا 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 اثنتان من الإصابات تبدوان واعدتين بشكل جيد. أبقت بريستول إحداهما في مختبراتها للمستقبل، بينما أرسلت الأخرى إلى سيبيا لمزيد من التطوير. هنالك، تحت توجيه ستيف واغنر، مدير الكيمياء الحيوية، مع اتصالات متكررة بين

الشركتين الكبيرة والصغيرة، انطلقت فرق سيبيا التي تعمل في المختبر (أنابيب الاختبار)، وفي الأحياء (الخلايا والفئران) 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 كيمائيي الأدوية. بمساعدة محطتي الكومبيوتر «هومر» و «ليسا»، كان لا بد من إعادة تصميم مركبهم عدة مرات ـ عملية لا نهاية لها يتم فيها استبدال وتبديل الوحدات الكيميائية ـ للحصول على التأثير المرغوب فيه في مزارع الخلايا، ثم الفئران، ثم أخيراً البشر. تقول ماريا كوناس بأنك «قد تظن أن ذلك ينتجع عن عبقرية، لكن الأمر ليس كذلك، يتطلب الأمر الكثير من العمل المضني وقليلاً 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 يتأذى بسميته؛ والحاجز الوعائي الدماغي الذي يوقف بكفاءة الجزيئات الكبيرة من دخول الدماغ. يقول مانوز بأن «الحاجز الوعائي الدماغي لا

يرحم، إنه يحمي الدماغ، ولكنه عائق لتصميم الأدوية. يمكنك أن تصنع مثبطات بديعة، لكنها لن تجتاز بالضرورة ذلك المنعطف». إذا أضفت سلاسل جانبية كثيرة لتجعل الدواء يتخطى عوائق أخرى، فقد تجد أنه سيتثاقل إلى الأرض. حتى ولو وصل إلى الدماغ، فإن عليه أن ينجو من التشتت وأن يصل إلى عصبونات في الحصين والقشر والمناطق الأخرى التي يهاجمها ألزهايمر. ثم على المرء أن يأمل بأن الجزيء سوف يهرب من بعض العضويات المعينة في الخلايا التي تخرب الجزيئات، وإلا، فكما يقول مانوز فإن دواءك سينفجر مختفياً». وأخيراً، بعد أن يصل الدواء قريباً من آليات عمل المفرزة غاما، فإنه يجب أن يملك النوعية والقوة الكافيتين للقيام بعمله المرغوب.

يعلق ستيف واغنر بأنه «لم يقم أي شخص بمثل هذا العمل من قبل ـ 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 إنقاص 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 تنتج حتى

نصف ما كانت تصنعه من النشواني ـ 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 ـ 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 الببتيد النشواني ـ بيتا في ألزهايمر. أعلنوا أن لديهم برنامجاً مخصصاً تجاه المفرزتين بيتا وغاما. في الواقع، كان سعيهم وراء المفرزة غاما، بالاشتراك مع إيلي ليلي، قد بدأ منذ عدة سنوات، مع أن الشركتين تكتمتا حوله. بعد أن اشترتها مؤسسة إيلان التي تقع إدارتها في دبلن سنة 1996، فقد صارت أثينا في الوقت الحاضر قسماً حراً من إيلان.

عندما أسس كيڤن كينسيلا أثينا قبل عشر سنوات، فقد فعل ذلك لسبب واحد هو تطوير وسائل تشخيص وعلاج ألزهايمر. حتى أن الاسم الذي اختاره كنسيلا لشركته ـ أثينا، الكائن الذي نشأ من رأس زيوس ـ كان إشارة إلى الدماغ. إن القفزة الإيمانية واعتقادها أن ألزهايمر يمكن أن يعالج، أعطيا

أثنيا سمعة حسنة مرموقة في تاريخها القصير نسبياً. لقد عملت كاستشاري فيها في أيامها الأولى، وأعجبت مثل الكثير من الآخرين بما يمكن لأثينا أن تحققه. خلال تلك المدة بدأ ما ثبت أنه صداقة طويلة الأمد مع عالمها المتقدم، ديل شينك. سرعان ما أدركت أنه إذا كانت مهارات شينك الاستراتيجية ككيميائي حيوي تماثل 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 الرقع المحمولة عندما كنا نلتقي في المؤتمرات. ومما يثير 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 كثيرة لأبحاث ألزهايمر. من بين ما ساهموا فيه كان كشف أن النشواني - بيتا هو ببتيد طبيعي، وليس بروتيناً ضالاً؛ ونظرية أنه لا بد من وجود مفرزة تقسم النشواني - بيتا بشكل مفيد إلى نصفين، مما يوحي بوجود مفرزتين أخريين تحرران النشواني - بيتا الكامل. كان يمكن للمرء أن يشعر بأن

التقدم حتمي، خاصة وأن أثينا كانت تملك بحوزتها أول نموذج لفأر ينتج النشواني، مما يقدم أرضاً خصبة لأي دواء يمكن أن يخترعوه.

كانت أثينا في الأخبار مؤخراً لأنها أطلقت أول اختبار تشخيصي لألزهايمر. يعتمد الاختبار على الإيبوليبوبروتين 4، وهو النمط الجيني الذي يزيد كثيراً من خطر إصابة الشخص بالشكل المتأخر البدء من داء ألزهايمر. كانت أثينا قد حصلت على ترخيص لبراءة اختراع الإيبوليبوبروتين من آلان روزيز وزملائه في جامعة ديوك. تم اختبار الإيبوليبوبروتين 4 على المرضى في مجال البحث لعدة سنوات، لكنه أصبح متوفراً الآن في المجال التجاري، وكان يخشى بأن يساء استخدامه حيث أن وجود الإيبوليبوبروتين 4 في مجين شخص ما ليس واسماً أكيداً لداء ألزهايمر. في ربيع سنة 1996، ظهر تقرير في مجلة لانست كتبته المؤسسة القومية للهرم وجمعية ألزهايمر ـ مجموعة عمل مدعومة، كنت أحد أعضاء اللجنة فيها ـ يحدد خطوط التوجيهات. خلص التقرير إلى أن الاختبار يجب أن يجرى مترافقاً مع الاستشارة الجينية والنفسية المناسبتين. ولا ينبغي بأي حال من الأحوال أن يستعمل الإيبوليبوبروتين 4 كاختبار وحيد للمرض.

حتى عندما يستعمل اختبار الإيبوليبوبروتين 4 للتفريق بين الأنواع المختلفة من الخرف، فإنني أشعر بأن المنطق وراء ذلك

يبقى ضعيفاً. إذا كان لدى الشخص هذا النمط من الجينة، 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 الإيبوليبوبروتين 4 في خلايا شخص ما، فإن القلق الآخر هو أن أفراداً آخرين في العائلة قد يكونون عرضة للخطر ـ 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 ـ قد يصفه البعض بأنه افتراضي جداً ـ لمحاولة احتواء النشواني ـ 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 أدمغتنا بحثاً عن مداخلات 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 لولا 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.

تجرأ وطرح نزوته الفكرية على زملائه. ماذا لو حاولنا أن نلقح الفئران المنقولة الجينات ضد النشواني؟ كان يمكنهم أن

يحقنوا النشواني - بيتا 42 البشري في عضلة الفأر الخلفية، مما يؤدي إلى تحريض ارتكاس مناعي قد يعطي أضداداً كثيرة قد تستطيع أن تتسلل متجاوزة الحاجز الوعائي الدماغي وتحرض الخلايا الدبقية على التخلص من تراكمات النشواني - بيتا. قوبل اقتراحه بنظرات الشك وحتى ببعض الضحكات الخافتة. كانت اللقاحات تعطى عادة ضد الأمراض الفيروسية مثل شلل الأطفال والحصبة. 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 شينك 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 شينك بدت بعيدة المنال، فقد وافق الآخرون على تجربتها. يذكر شينك 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 شينك باقتراحه إلى مختبره، وضعوا بطاقة في الزاوية من لوحة إعلانات المختبر المخصصة للنزوات الصارخة.

حسب شينك، فلأن اللقاح لم يعط سوى أولية قليلة، فقد كان في مجرد مرحلة الانطلاق في بداية سنة 1997 اشتمل نظام

البحث على حقن ببتيدات النشواني - بيتا 42 المتراكمة مرة كل شهر في العضلة الخلفية للفئران اليافعة جداً إضافة للفئران 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.

يذكر شينك بأن «الموضوع الأساسي الذي كنا نواجهه هو ما إذا كان تنظيف اللويحات سيفيد في علاج الأعراض.

بحيث أننا نعتبر محظوظون جداً لمجرد أننا قادرون على سؤال مثل هذا السؤال واختباره! بدون مخاطر لا يوجد ربح».

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 وآشلي بوش، في مشفى ماساتشوسيتس العام، نجرب مداخلتنا البديلة. كان الدافع لنا هو ملاحظة لاحظها آشلي بأن الزنك والنحاس

والحديد يمكنها أن تحرض بسرعة تحول ببتيد النشواني ـ بيتا إلى البروتين النشواني. ذكر آخرون في تقاريرهم الطبية وجود تراكيز عالية من جميع هذه المعادن الثلاثة في لويحات ألزهايمر. بدا من خلال اختباراتنا الخاصة وكأن النحاس والحديد كانا أسوأ من حيث أنهما يسرعان من أذى النشواني ـ بيتا المرتبط بالجذور الحرة والشدات التأكسدية.

ماذا لو وضعت العناصر النازعة التي تنتزع المعادن من المحاليل في كبسولة وأرسلت إلى الدماغ؟ هل يمكنها أن تمتص المعادن من النشواني ـ بيتا المتجمع واللويحات النشوانية، حالة التجمعات إضافة إلى منعها لإنتاج 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 أدمغة المصابين بألزهايمر بعد تشريح الجثة. لكن النازعات بدت لنا علاجاً عنيفاً جداً. يخاطر المرء بنزع 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 شركتي تمويل أستراليتين مضاربتين، استطعنا أن نسخر شركة برانا للتكنولوجيات الحيوية لتتفرغ فقط لهدف تطوير أدوية جديدة تعتمد على قدرة مركبنا الكامنة كعلاج مضاد للنشواني 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 تشكيلة واسعة من المداخلات الدوائية.

لم نستطع بأي حال أن نكتشف حقيقة ألزهايمر، لكن شرح آلية المرض بإسهاب ليس بالضرورة أسرع طريقة للوصول إلى دواء. ومن ناحيتنا نحن النشوانيين، فإن الببتيد النشواني ـ بيتا الذي اكتشفه جورج غلينر هو الذي بدأ مسيرتنا، وهانحن قد درنا دورة كاملة، وعدنا مرة أخرى إلى النشواني ـ بيتا. لقد قطعنا شوطاً طويلاً بسرعة كبيرة بحيث أنه في نفس الوقت الذي أصبحت فيه الأدوية على وشك أن تبتدع، فإنه لا يزال معلقاً في الطرف الآخر من طيف الأبحاث سؤال ما هي. ما هي الجينات الأخرى التي تساهم في داء ألزهايمر 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 مريب. مع ذلك ففي منتصف سنة 1997 كانت معظم جهودي وجهود ماريلين ألبرت المشتركة قد تحولت نحو الصبغي 12. قادتنا علامات توحي بوجود جينة تحمل خطر الإصابة بالمرض متأخر البدء إلى الذراع القصير للصبغي، حيث كنا نحيط بالجينة أ2م، وهي جينة 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 الطليعي للنشواني بيتا والأبوليبوبروتين ي. لذلك فمن المعقول أن هذه البوابة والبروتينات المرتبطة بها كانت مصدر إشكال في داء ألزهايمر. كان معروفاً أن نمطاً معيناً من جينة أ2م فيه نقص بخمسة أسس. تساءلنا ما إذا كان لذلك علاقة بألزهايمر، فبدأنا بإخضاع ذلك النمط إلى تحليل الارتباط الجيني. لكن نتائجنا كانت تظهر حيادية باستمرار، وفي نهاية سنة 1997 كانت الجينة أ2م لا تزال تبدو بريئة.

في شهر تشرين الأول/أكتوبر من تلك السنة، نشر فريق بيغي بيريكاك - فانس من جامعة ديوك، 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 - أ2م - 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 أ2م. عندما طبقنا واسمات إضافية لكي نحلل بدقة منطقتهم، كانت نتائجنا سلبية تماماً.

رغم محاولاتنا الجاهدة، لم نستطع أن نستخلص دليلاً مقنعاً على أن أ2م كانت هي الجينة التي تعرض لألزهايمر. كنا ندرك أن تحليل الارتباط التقليدي قد لا يكون ببساطة قادراً بما يكفي لإظهار جينة الداء المتأخر البدء، حيث أننا نفتقد إلى كمية كافية من الـ د.ن.أ الوالدين حتى نستطيع أن نرى النموذج الوراثي وكان علينا أن نعتمد على الـ د.ن.أ مأخوذ في معظمه 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

هورفاث، وهو طالب دكتوراه، ومشرفه نان ليرد، الذي كان آنذاك رئيس قسم الإحصاء الحيوي. عملت ديبورا بلاكر التي تعمل في مختبر ألبرت كوسيط قيم، حيث جلبت الاختبار إلى انتباهنا. 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 أ2م مترافقة مع بداية المرض. تذكر بيكر أن «النتائج كانت مهمة إحصائياً جداً». كان الأخوة الذين يحملون النمط الحاوي على النقص أ2م أكثر عرضة بحوالي ثلاث مرات للإصابة بالمرض من أولئك الذين يحملون النمط الشائع من أ2م. أصبت بالدهشة. كيف يمكن لهذا التحليل الجديد أن يعطي مثل هذه النتائج المختلفة عن تقديراتنا السابقة؟ في نفس الوقت، أظهر اختبار في بينسلفانيا معطيات مماثلة.

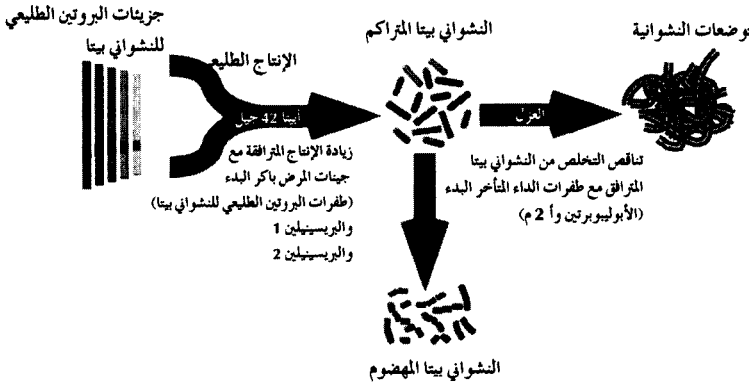
لا يعرف المرء في مثل هذه المرحلة المبكرة من الأبحاث في الجينات المؤهبة للمرض ما الذي يجب أن يتوقعه منها بالضبط. في حالة الجينة أ2م، فقد تكون في بعض الأشخاص جالسة على طرف الملعب ولا تساهم في المرض، بينما قد تلعب عند آخرين دور اللاعب الأساسي في الفريق متشاركة مع جينات مرافقة موروثة و/أو عوامل بيئية. إن أفضل ما يمكن أن

أخمنه هو أنه عندما يكون أ2م لاعباً، فقد يغير في تحطيم وتنظيف النشواني - بيتا في الدماغ، مما يسمح للنشواني - بيتا بالتراكم 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 تثبط إنتاج النشواني - بيتا أو تسرع تحطمه في الدماغ.

بينما كانت بؤرتنا على الصبغي 12 تكتسب المزيد من القوة، كان فريق بريستول - ميرز سكويب و سيبيا يحرزان تقدماً ملموساً. ركز الكيميائيون في كل من المركزين على مجموعة من مركبات المفرزة غاما لها علاقة بالتنسيق النهائي للمركب المنشود في سيبيا. عمل المركب على إنقاص مستويات النشواني - بيتا بشكل مذهل في المزارع الخلوية، وبدأ العلماء في بريستول وسيبيا بإعطائه للفئران المنقولة الجينات. بدا حتى اللحظة أنه خال من الآثار الجانبية الأساسية. مع ذلك، ففي

مختبر دونا بارتن في وولنغفورد، وهي باحثة متقدمة في بريستول تدير الاختبار على الفئران ـ كان المركب يثبط بشكل قليل فقط مستويات النشواني ـ بيتا المرتفعة في الحيوان. وفي سيبيا، لم تنجح المعالجة المطبقة لمدة أشهر في إحداث أي تأثير مهما كان على النشواني ـ بيتا.



الشكل 12.2 زيادة إنتاج النشواني ـ بيتا 42 مقابل نقص تنظيفه.
رسم: روبرت د. موار

تذكر ماريا كوناس بأن «الناس بدأوا يشعرون بالإحباط، شكل الكيميائيون فكرتهم ـ كانت المشكلة في الحيوان. وشكل الحيويون فكرتهم ـ 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 قطيع الفئران متعددة الألوان نمطاً أحدث حتى من المركب. لم يستغرق إدخال أنبوب في فم الفأر وحقن عدة ميليمترات من الوصفة أكثر من ثلاثين ثانية. كانت الفئران المنقولة الجينات تبلغ عدة أشهر من العمر فقط، لكن أدمغتها ومصولها كانت محشوة مسبقاً بالببتيد النشواني ـ بيتا القابل للانحلال. لكن، وحسبما تقول بارتن، فإن النشواني ـ 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 كنا نريد من المركب أن يوقف تدفق النشواني ـ بيتا البسيط، فإنه يجب على الأرجح أن يعالج الفأر لخمسة أيام على الأقل. يلاحظ كيفن فيلسنشتاين بأنه «إذا استطعت أن تمنع تشكل مجمعاً منحلاً من النشواني ـ 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 ـ وذلك يستغرق حوالي ساعة ـ وقدمت لأولادي طعام العشاء ووضعتهم في السرير. لكنني كنت قلقة بشأن الفئران، قررت أن أعود بالسيارة إلى المختبر لأطمئن على

الفئران. 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 أدمغتهم وحللت. يقول كيڤن فيلسنشتاين، بأن «المذهل هو أن النتائج لم تكن متوقعة أبداً. لقد رأينا تراجعاً في النشواني ـ بيتا المنحل بمقدار 80 في المئة مقارنة مع حيوانات المقارنة».

تذكر بارتن بأنني «أصبت بالصدمة، وكذلك أصيب الجميع. كنا نعتقد أن النشواني ـ بيتا يتراكم عبر الوقت، وأن إعطاء الدواء لمدة أسبوع كان حيزاً معقولاً للاختبار. أما أن نرى مثل هذا التراجع المذهل خلال ثلاثين ساعة فقط!» لم يكن الأمر مجرد أن الدواء قد أظهر فاعلية في الفئران، 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 الفئران بعد شهرين، في كانون الأول/ ديسمبر سنة 1997 في مؤتمر مع مجموعة من محللي الأدوية في وولت 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 الواعدة، لكن محاضرة جيفري أندرسون بعد ظهر اليوم الثاني أثارت بشكل خاص اهتماماً واسعاً، حيث كانت الشائعات قد تناقلت بأن أندرسون ـ عالم كيمياء مسؤول عن اختبارات الفئران في سيبيا ـ سيعرض نتائج يحسد 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 ـ بيتا في الفئران». كانت بقية حديثه، والتي اشتملت على ذكر مركبين آخرين قريبين لم يعطيا نتيجة، عرضاً سنة جداً للمداخلة المطبقة، لأنه لم يكن حراً 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، وامتصاصه، وتوزعه، وقوته وإلى أن يختبر أخيراً في البشر.

إن أفضل دليل على أن إيقاف النشواني ـ بيتا يمكنه أن يكبت ألزهايمر، هو بالطبع الطفرات المكتشفة للمرض باكر البدء. ما يعرف هو التالي: تسبب هذه العيوب كمية كبيرة من النشواني ـ بيتا، خاصة النشواني ـ بيتا 42، ويصاب الأشخاص الذين يملكون جينة معيبة واحدة فقط بالخرف. لذلك يبدو أن النشواني ـ بيتا يسبب المرض. أو هل النشواني ـ بيتا مجرد مرافق قوي للمرض؟

لا يزال عدد لا يحصى من الباحثين لا يعتقد أن القطع اللاصقة المتجمعة تروي كامل القصة. تخيل بناء مزقه انفجار وتخيل خبراء المتفجرات يبحثون ضمن الأنقاض ويعزلون ما يعتقدون أنه قطع صغيرة من القنبلة، ومن ثم يمضون سنواتٍ يفحصون 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 دعاة نظرية بروتين التاو والآخرون الذين لم يذعنوا للنظرية النشوانية. إن كتل التاو المتشابكة غير الطبيعية، والمستويات المنخفضة من الـ ر.ن.أ، والأخطاء في التصنيع البروتيني، والمتقدرات العاطلة، والمستويات الخطيرة من الكالسيوم في الخلية، ومشاكل إصلاح الـ د.ن.أ قد تكون ـ أي

واحدة من هذه المشاكل أو غيرها ـ أقرب إلى إحداث المرض. كان هناك حتى من يتشبث بالاعتقاد بأن سبب ألزهايمر هو عامل إنتاني.

لم تبطل حتى اليوم الشكوك المحيطة بالنشواني ـ بيتا. صرح نيكولاوس روباكيز من كلية جبل سيناء للطب فيما يعكس وجهة نظر الكثير من الباحثين بقوله إنني «لا أعتقد أن النشواني يعطي الجواب الشافي. يتجه 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 فهنالك مجال لنظريات أخرى.

يراود الباحث المخضرم في ألزهايمر روبرت تيري قلق من حقيقة أن النظرية النشوانية تمتص 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 انفتاحاً». يعتقد تيري، المتحيز لنظريته، والأكثر ميلاً لصف التاويين، 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 ـ بيتا المتراكم يقتلها بدوره. لم تظهر منذ بداية التسعينيات 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 ـ لم يكن لدينا عدداً كافياً من اللاعبين لنلعب معهم». بالنسبة للي، ولجون تروجانوفسكي، والآخرين الذين لاحقوا الكتل المتشابكة بعناء كان هناك كما يقول تروجانوفسكي «إحساس داخلي بأن بروتين التاو مهم في المرض، رغم أنه لا يوجد الكثير الذي نعلق موقفنا 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 تضمحل أمام حقيقة أن ليفات النشواني ـ بيتا المتجمعة قد تبدأ بأذية الخلايا قبل أن تتراكم 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 الصرخات: 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 دزينة من الجينات المرتبطة بالخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون على جينة التاو، وضع اللوم على كل منها لتسببه تخلخلاً في بروتين التاو مما ينتج عنه عصبونات مريضة مليئة بالكتل المتشابكة.

تنشط على الفور البحث في الكتل المتشابكة. يذكر جون تروجانوفسكي: «حيث أننا كنا قد علمنا على بروتين التاو، فقد شعرنا بأن ساحتنا قد برئت». نال هو وڤيرجينيا لي الاحترام خاصة لاقترانهما بربط ألزهايمر بالكتل المتشابكة «إن المرضى 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» ـ أنه من المعقول جداً أن التاو غير الطبيعي يلعب دوراً رائداً في ألزهايمر.

نشر فريق جيري شيلنبيرغ في جامعة واشنطن أول تقرير على وجود طفرة الخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون على جينة التاو، ويذكر تروجانوفسكي محادثة قام بها مع صديقه الحميم عقب المقالة. قال شيلنبيرغ لتروجانوفسكي «لا بد إذاً أن هذا الاكتشاف أخبار جيدة لك ولڤيرجينيا، على الأقل لن تعاني من حسد الطفرات، بعد اليوم». أسرع تروجانوفسكي 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 لنقتنع بذلك». يبدو فعلاً أنه يوجد «حسد الطفرات» هذا، وإلى أن يتخلص عالم الجينات منه فإنه يخوض في سبخة الـ د.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 تظهر أن النشواني ـ بيتا يبدأ بالتراكم وأن اللويحات تتشكل قبل ظهور الكتل المتشابكة بكثير. يتوافق ذلك مع نظرية أن النشواني ـ بيتا يحرض داء ألزهايمر، بما فيه الكتل المتشابكة. مع ذلك، فإن بروتين التاو المعيب قد يساعد في عملية موت الخلية. إذا كان النشواني بيتا هو العامل السام الأساسي ـ الطلقة التي تتوضع في سطح الخلية وتحرض آليات الموت الخلوي ـ فإن التاو غير الطبيعي الناتج داخل الخلية قد

يكون الأوعية الدموية التي خربتها الطلقة، مما ينتج عنه، إذا جاز التعبير، نزف الخلية حتى الموت.

ملأت الأشرعة البيضاء من جديد نهر تشارلز، وفي فينواي بارك كان المتحمسون 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 جينة أ2م، التي انتشر الكلام عنها مثل النار في الهشيم في الحقل العلمي، مما حدا بمجموعات بحث مختلفة أن تعيد فحص أ2م. ولكن، وكما توقعت، فإن الكثير من الباحثين الذين يطبقون طريقة الحالة ـ الضابط التقليدية لم يكونوا قادرين على كشف إجرامية أ2م في الحالات متأخرة البدء. حتى الوقت الحالي، فإن شعوري هو أنه لا دراسات الارتباط الجيني التقليدية ولا دراسات الحالة ـ الضابط يمكنها أن تكشف الجينات المشبوهة بنفس فاعلية ومصداقية نموذج الصحة العامة الإحصائي المبني على الدراسة العائلية لكلية هارفارد، والذي يعمل كهجين لاندماج كل من المداخلتين القديمتين.

قبلت مجلة وراثيات الطبيعة مقالتنا عن أ2م لتنشر في شهر

آب/أغسطس. كنا نشعر أن نشر مقالة عن أول جينة التقطت 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 ـ كبادرة حسنة حيث أن الكثيرين في الحقل كانوا يعلمون عنها مسبقاً. في منتصف تموز/يوليو، في ليلة سفري 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، فبينما أظهرت الصحافة إجمالاً حماساً نحو الدليل الذي قدمته عن علاقة أ2م بالحالات المتأخرة البدء، فقد عانيت الأمرين في بعض الدوائر ـ موجة عارمة مما هو أسوأ من الملل، الشكوكية الرافضة. نشرت صحيفة فرنسية تعنى بالأبحاث مقالة بعنوان «رودي يواجه يوماً عصيباً»، وكان يوماً عصيباً بالفعل! قبل ذلك بسنتين، في نفس المؤتمر، الذي عقد آنذاك في أوساكا، أعلنت عن اكتشافنا للارتباط بالصبغي 12، ووقفت بيغي بيريكاك ـ فانس لتقول أن فريق ديوك كان يبحث عن جينة على الصبغي 12. وهاأنا ذا أعلن أننا قد التقطنا الجينة المسببة نفسها، ومن جديد ينهمر المطر، وتقوم بيريكاك ـ فانس مرة أخرى لتثير في هذه المرة التساؤلات حول مصداقية أ2م كجينة لألزهايمر. كنت أعتقد أن معطيات مختبرنا مع شرح

مسهب لطريقة تحليلنا ستحل قضية أ2م. لكن ذلك لم يحصل. شرح أعضاء فريق ديوك دليلهم بأن أ2م ليس له سوى أثر ضئيل على المرض، وصرح أحد العلماء ـ زميلي السابق في أبحاث هنتنغتون، مايك كونيالي ـ بأن نظرية رودي ببساطة لا أساس لها. ناشدت بمزيد من التفتح الذهني واقترحت بأن يحاول منتقدي أن يجربوا طرق التحليل الجديدة قبل أن يقذفونها بعيداً هي والجينة.

علق المحرر الصحفي لجريدة أخبار العلم الذي غطى أخبار الحرب النارية التي جرت في أمستردام بأنه «من السذاجة أن نظن أن العلماء لا يتنافسون مثل الرياضيين أو رجال الأعمال. ولا شيء يثير المنافسة أكثر من تصيد جينة مسؤولة عن مرض مخيف يصيب البشرية».

بينما كان صناع الأدوية يصممون قذائف تردع المُفرزات المبهمة غير المرئية والتي لا تزال افتراضية ـ محررات النشواني ـ بيتا ـ كان علماء آخرون يحاولون ببساطة أن يجدوا هذه المفرزات ويحددوها. في اجتماع جمعية العلوم العصبية في خريف سنة 1998 في لوس أنجلس، 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 ـ مقص للبروتينات الأخرى. وضع فرضية أن البريسينيلين ذاته قد يكون أحد المفرزات ـ المفرزة غاما. كان هناك تخيل أنه عندما يرافق البريسينيلين البروتين الطليعي للنشواني بيتا داخل الخلية، فإنه يضع البروتين الطليعي للنشواني بيتا في طريق المفرزات، وأنه إذا كان البريسينيلين ناتج عن طفرة، فإن البروتين الطليعي للنشواني بيتا يحرر كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42 الغدار. لكن هاك هاهنا نظرية أكثر أناقة ومنطقية: إن البريسينيلين، عندما يقحم ضد البروتين الطليعي للنشواني بيتا، فإنه قد يحرر مباشرة النشواني ـ بيتا. إذا كان البريسينيلين 1 هو أحد المقصات التي تحرر النشواني ـ 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 المماثلات السابقة. قوبلت النظرية بقدر كبير من الشك. كان أحد التعاليق بأن هذا «كلام تافه».

كثيراً ما كنا نبدو في الفترة الأخيرة وكأننا عجائز متشاحنون يجلسون في نفس الحافلة. وكلما زاد التقدم، كلما زاد الخصام. كلما زادت أهمية الموجودات، كلما كان الاعتراض أصرخ.

لحسن الحظ أن اجتماع العلوم العصبية في لوس أنجلس قدم بعض الدعابة التي كانت هناك حاجة ماسة إليها. قدمنا أنا

وشينك «جائزة ألواس» التي تقدم لأعضاء الحقل العلمي الذين تميزوا بطريقة فريدة ـ والتي كان قد اقترحها ديل شينك ـ وقد علقنا تعليقات تشبه تعليقات بيلي كريستال بأحسن ما يمكننا ذلك. أعطت الظروف المغلقة والكؤوس الذهبية «شبه البشرية» طابعاً أوسكارياً لأكثر ليالي لوس أنجلس أناقة تحت بريق أضواء الشهرة. ذهبت جوائز الألواس إلى سام سيسوديا لموضوع البحث الذي ألقي عليه أسطع ضوء، مع أنه أكثر المواضيع تشويشاً (تقريره المعقد نسبياً حول بروتينات البريسينيلين)؛ وإلى فريق الكتل المتشابكة المشهور المكون من الزوج والزوجة الألمانيين ماندلكاو لأفضل موضوع بحث بعث من جديد (مساهمتهما التي شكلت نواة أبحاث التاو/الكتل المتشابكة)؛ وإلى ماتياس ستاوفنبيل من شركة نوفارتيس لأجرأ اختيار للنموذج المنقول الجينات (كان نموذجه ذكراً، في حين كانت معظم فئران الآخرين في الحقل إناثاً)؛ وإلى دورا غيمس لأكثر صور سلايدات عرضت في التقديم الذي يستغرق 12 دقيقة في اجتماعات العلوم العصبية (عدد 60 المدهش)؛ وإلى دينيس سيلكوي لأفضل موضوع يقدمه رئيس (النظرية النشوانية ـ ماذا يمكن أن يكون غير ذلك؟)؛ وإلى ستيڤن يونكين لأفضل بحث درس أكثر من أي موضوع آخر (النشواني ـ بيتا 42 ـ أكثر جزيئة درست في ألزهايمر)؛ 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 مجتهَد. حيث أن تحليلي الذي يظهر أن جينة أ2م قد تكون جينة الداء المتأخر البدء اعتبر بدعة إلى حد ما.

أما جوائز الأوسكار الحقيقية التي كانت تمنح سنوياً لجماعتنا العلمية فقد كانت جائزة مؤسسة الحياة المدنية للأبحاث الطبية المرموقة وجائزة بوتامكين 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 ـ بما في ذلك جورج غلينر الذي تلقى في أواخر الثمانينيات كلاً من جائزتي مؤسسة الحياة المدنية للأبحاث الطبية وجائزة بوتامكين. 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 رفاقاً متحدين 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 قبيلتنا 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 نكون معاً في أماكن بعيدة، كثيراً ما كنا نضع جانباً طبيعتنا المبارزة ونتبادل الكلام في ضوء الحانات البرتقالي الباهت في باريس أو برلين أو زيورخ أو لندن أو طوكيو أو بالي أو فلورانس أو سيئول أو في جزيرة الأحلام على شواطئ أستراليا، كل ذلك في جو رفاقي. لأنه من سيفهم أكثر هوسنا بهذا المرض؟ من أفضل لتتكلم 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 نظره.

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 ـ ميرز سكويب و سيبيا، كان المركب الذي يبدو أنه ينقص بنجاح الببتيد النشواني ـ بيتا في نسج أدمغة القوارض في تعديل مستمر، لتحضيره للتجارب البشرية. دارت شائعات أن مثبطات النشواني ـ بيتا التي تنتجها ليلي وأثينا كانت قد قطعت شوطاً أطول حتى وربما كانت على وشك الاختبار البشري. لكن لم تسمع أبداً أية همسة من هذه الشركات المتعاونة حول النموذج المنتج.

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 يتابعه الكثير منا منذ أن أعطانا جورج غلينر المفتاح الكيميائي الحيوي للويحات ألزهايمر ـ السؤال ما إذا كان النشواني ـ بيتا والبروتين النشواني في الدماغ هي فعلاً سموم ألزهايمر. في مختبري الخاص، جاءت الأخبار من واحد من شركائنا في البحث الأستراليين، كولن ماسترز، بأن المركب الرابط ـ للمعادن الذي شذبه آشلي بوش قد أنقص نشواني الدماغ في الفأر المنقول الجينات الذي يبلغ اثني عشر شهراً من العمر بنسبة 40 في المئة تقريباً. يبدو أن الدواء يحل النشواني ـ بيتا المتراكم. 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 ـ التي تبدل اسمها إلى شركة إلان الدوائية ـ لم يعد أحد يضحك على ما بدا من قبل أنه اقتراح غريب قدمه ديل شينك بأن اللقاح الذي يتألف من النشواني ـ 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 المنقولة الجينات ـ الفئران المهندسة جينياً لكي تصنع كمية زائدة من النشواني ـ بيتا والبروتين النشواني ـ 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.

يذكر 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 لايبيربيرغ 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» ـ 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 لويحات نشوانية، منع تشكل لويحات جديدة. وفي حالات معينة بدا حتى أنه يحطم اللويحات الموجودة ويتخلص منها!

انتشرت هذه الأنباء المتفائلة عبر الجرائد، والتلفاز، والمذياع، وشبكة المعلومات. كانت تلك الأنباء جيدة بالنسبة لعملنا أنا وآشلي بوش الأقل شهرة على الفئران، لأنه كان شهادة أخرى على أن اللويحات يمكن أن تختفي. كان مركبّنا ينزع المعادن من النشواني ـ بيتا المعقود، منقصاً من قدرة ليبفات النشواني ـ بيتا على تشكيل اللويحات بينما يساعد على حل اللويحات الموجودة مسبقاً. إن لقاح إلان بالمقارنة، يحرض الأضداد التي تجند كمية هائلة من الخلايا الدبقية الدقيقة ـ أكثر مما تستجذبه اللويحات نفسها ـ التي تهضم النشواني ـ بيتا الليفي وتتخلص منها. تدل كل من المعالجتين على أن العلاج يمكنه ليس فقط أن يوقف تشكل النشواني، بل يمكنه أيضاً أن يفككك التوضعات النشوانية الموجودة. لذلك كان الاقتراح العظيم المقدم إذاً، هو أن ألزهايمر يمكن أن يكون عكوساً.

كان تقرير إيلان هو أول تقرير يظهر ذلك. إذا ـ وتبقى هذه إذا كبيرة ـ كان للنشواني ـ 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 ـ بيتا المتراكم 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 ـ بيتا الليفي وحل البروتين النشواني إلى أذى يسببه النشواني ـ بيتا الحر للدماغ؟ وفي حالة إيلان، ستهضم اللويحات النشوانية من قبل الخلايا الدبقية الدقيقة؛ ولكن هل ستكون الخلايا الدبقية الدقيقة قادرة على هضم النشواني ـ بيتا 42 بالكامل والتخلص منه؟ (تظهر دراسات أخرى، مثل تلك التي قام بها تشارلز غلاب، وهو عالم أحياء خلوي في جامعة كاليفورينا في أيرفاين، أن النشواني ـ بيتا 42 يبقى في الواقع سليماً داخل الخلايا الدبقية الدقيقة). هناك مشاكل أخرى ممكنة في لقاح إيلان. لا يزال البعض يثير 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 تمايزاً

من الحاجز عند الفئران التي اختبر عليها اللقاح. إذا كانت تصل كمية كافية من الأضداد، فإن هناك خطر الاستجابة المناعية الذاتية ـ أن يهاجم العدد الزائد من الخلايا الدبقية المفعلة النسيج الدماغي والبروتينات السليمة. قد تمتد مشاكل المناعة الذاتية إلى نسج غير الدماغ.

منذ أن بدأت المحاولات على الفئران المنقولة الجينات في بداية التسعينيات، فإن الفئران التي تحمل اللويحات والتي تستطيع أن تظهر فاعلية الدواء في إنقاص النشواني ظلت هي الأساس المعمول به. وها قد تحققت سلسلة من النجاح المتعاقب! لكن المسافة من الفئران إلى البشر قفزة واسعة بالنسبة لأي دواء، وكثير من الأدوية لا تتخطى تلك الهوة. ليس الأمر مجرد أن دماغ الفأر يزن فقط غراماً واحداً، في حين يزن دماغ الإنسان حوالي 1,400 غرام. إن دماغ الفأر يتكون من الحصين، والقشر، والأجزاء الأخرى التي ترى في البشر، لكنه كما يقول إيڤان لايبيربيرغ «موصل الأسلاك بطريقة مختلفة تماماً، إن الكثير من الأدوية التي تعمل في الفار لا تبدي أي فعل في البشر».

ظل نقاد الفئران منقولة الجينات يسألون منذ فترة طويلة، كيف يمكن لدماغ حتى الفئران المتقدمة في العمر أن تعكس التعقيد المتطور لدماغ الإنسان البالغ سبعين من عمره؟ وكيف يمكن لنا أن نفترض أن دماغ الفأر منقول الجينات يصنع

النشواني ـ بيتا البشري والبروتين النشواني بنفس الطريقة التي يصنعها بها الدماغ البشري؟ كما أنه حتى لم يظهر أن النشواني ـ بيتا في الفأر يقتل الكثير من العصبونات ـ مما قد يشكك المرء بالنظرية النشوانية. هل السبب هو أن الفئران، حتى استجابة لسمية النشواني ـ بيتا لم تكن قادرة على صنع الكتل المتشابكة، وأن الكتل المتشابكة هي مسامير التابوت التي تدق لموت العصبونات؟

إن الاختبار الحقيقي لا بد أن يكون في البشر. بدأ لقاح النشواني ـ بيتا 42 لشركة إيلان التجارب السريرية في شهر كانون الأول سنة 1999؛ ومثبط النشواني ـ بيتا لبريستول/ سيبيا في آذار/ مارس 2000. بينما دواء شركتنا المعالج للنشواني ـ بيتا بإنقاص المعادن يقيّم للسماح له بالبدء 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 تكنولوجية حيوية في ثاوثنت أوك في كاليفورنيا، في مجلة العلوم أنهم وجدوا واحدة من المفرزتين المحيرتين اللتين تحرران النشواني ـ بيتا طليقاً ـ المفرزة بيتا، شريكة المفرزة 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 معبراً عن عدم تصديقه لمجلة النيويورك تايمز في قصتها في الصفحة الأولى «لقد ظهر الغثاء عقب الغثاء على مدار اثنتي عشرة سنة». لكن كان يبدو أن الفريق الكاليفورني قد استطاع فعلاً أن يحصل على الشيء الحقيقي. 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 جينتها بوضع الجينات عشوائياً في الخلايا وملاحظة تلك الجينات التي دفع بروتينها الخلية لإنتاج كمية أكبر من النشواني ـ بيتا مصفين المجمع كله للقبض على المشتبه الرئيسي. مع معرفة بنية المفرزة ـ بيتا، لم يعد صانعوا الأدوية مجبرين على صنع مثبطات النشواني ـ بيتا وهم مغمضي الأعين.

لكن لا واحد إلا الأحد. أطلت بعد إعلان أغمين، من بين أشجار الغابة، ثلاث شركات أخرى قد عزلت المفرزة ـ بيتا سميثكلاين بيتشام، و أبجون 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. حالما أدرك الباحثون أن تكاثر فيروس نقص المناعة البشري يعتمد على الأثر القاص 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 جبهة ألزهايمر، فإن مثبطات النشواني بيتا المعتمدة على تثبيط المفرزات كانت تتطور ضمن الحدود المؤقتة للنظرية النشوانية، اتهام للنشواني ـ 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 مندمجين 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 ـ علامة أخرى على احتمال الإصابة بألزهايمر ـ وبدأ يغص. أسرعت النادلة وأمسكت به من الخلف محاولة أن تجري له مناورة هيمليش لتخرج قطعة الطعام العالقة. لم تكن محاولتها ناجحة، وجاء رجل ضخم يرتدي سترة الوطنيين 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 ولونه. 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 ألزهايمر، ولو كان لفترة وجيزة. سبحان مسير الكون.

وضعتني الأقدار أيضاً بتماس مع عائلة نونان. كنا قد ظهرنا قبل عدة سنوات في برنامج 20/20 التلفزيوني معاً في فقرة عن داء ألزهايمر، ولكنا كنا قد صوِّرنا 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 الـ د.ن.أ، بل إنهم كانوا يشاركون أيضاً خبرتهم مع المجموعات الكبيرة والصغيرة وبدأوا مسابقة دراجات سنوية لحشد الدعم لمرضى ألزهايمر. 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 الـ د.ن.أ ـ كل الـ د.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، تواقة إلى المعلومات التي قد تساعدهم في حربهم الشجاعة. راجعت معهم، وأنا أخبرهم بأنني أشعر وكأنني ألقي 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 أتكلم مع الأشخاص المعرضين للخطر، أسير على خيط رفيع. أردت أن يشاركوا 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 ـ بيتا فقط في الدماغ بينما يصنع في كامل الجسم؟ إلى أي حد يرتبط النشواني ـ بيتا ببروتين التاو؟ وما إذا كان النشواني ـ بيتا مسؤول حقاً عن فقد العصوبات المريع 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 دزينة من الأهداف المحددة حالياً. هناك أكثر من ستين دواءاً 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 ـ سلسلة من الحقائق التي حصلنا عليها بشق الأنفس.

آب/ أغسطس 1999. غادر واحد وعشرون راكباً دراجة منطقة بيركشاير وخلال يومين متتاليين، تحت السماء المليئة 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 ـ التي بدأها أبناء جوليا منذ ثلاث سنوات ـ يبعث الأمل، ويزيد في إدراك العامة، ويجمع دولارات للأبحاث في داء ألزهايمر. سيجمع المشاركون في هذه السنة ما يقارب 50,000 دولار ـ تقريباً ضعف مجموع ما جمع في السنة الماضية وما يكفي لتغطية رواتب ومعدات باحث يافع لمدة سنة كاملة. كان لدى الكثير من المشتركين آباء أو أمهات مصابون بالمرض؛ وكان البعض منهم يعاني نفسه من الأعراض الباكرة للمرض. بينما يصعدون في شارع بيكون وينهون رحلتهم أمام قبة بوسطن الذهبية، لا يزيدون على أن يشكلوا مجموعة صغيرة «تتعقب الظلال» ـ على حسب وصف إحدى بنات جوليا لمرضها. ينادي المجتمعون ـ المتسابقون، وفريق التنظيم، وأبناء جوليا وأحفادها، والمشجعون ـ برسالة نقية وبسيطة في القاعة الكبيرة في بناء الولاية: «لا نريد لأبنائنا أن يروا هذا الظلام. يمكننا أن نتغلب عليه».