- 3 -

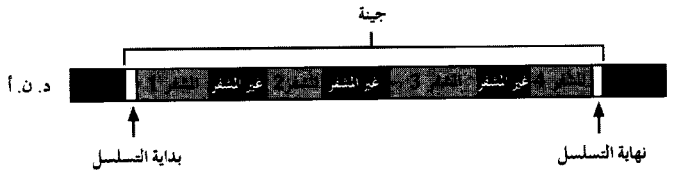
الصبغي المرشح

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

ـ ستيفن ستلز، «عما يعنيه»

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

الـ د.ن.أ في البشر، مكون من امتدادات غير مرمِّزة توجد في كل من داخل وخارج الجينات. لم يحدد بعد ما هو الهدف من كل هذه الأراضي غير المستثمرة. قد تستخدم بعض المناطق كمنظمات للجينات، والبعض الآخر قد يشكل هيكلاً للصبغي.



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

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

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

إن الجزرة واليراعة، اللتان غزلتا من نفس نسيج الـ د.ن.أ، تشتركان أكثر على المستوى الجزيئي مما تراه العين. خذ مثلاً كيف استطاع العلماء أن يزرعوا جينة «إضاءة» ذبابة الفواكه في جزرة، منتجين جزرة مضيئة. إن المواد الكيميائية الأساسية في الحياة قابلة للمبادلة بشكل كبير، وهذا أمر بديع ـ ولكن إذا لعبنا بها كثيراً، فهنالك خطر كامن. لقد وازن الله في الطبيعة خصائص الـ د.ن.أ العضويات عبر الدهور، وليس من الواقعي أن ندرك أبداً الحكمة خلف هذا التصميم. إذا أدخلنا هنا وهناك، وهناك وهنا، أو حذفنا الكثير من الجينات، فإن المطاف قد ينتهي بنا لأن نصبح مثل البحار الذي عندما اطمأن إلى أنه يعرف البحر، وقع في المصائب. إن مجموع الأجزاء هائل بشكل مذهل ومجهول.

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

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

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

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

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

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

كان مشروع هنتنغتون يستنفذ كامل الوقت في المختبر،

لذلك بدأت ببناء خارطة الصبغي 21 في رحلة الباص ذهاباً وإياباً بين بروفيدنس وبوسطن. كنت أستخدم انحرافات الصبغي 21 التي وجدت بشكل أساسي عند الفنزويليين. كان الأمر بشكل أساسي وكأنه حل أحجية كلمات متقاطعة لا نهاية لها. من خلال الحسابات الرياضية والتقييم البصري لشجرة العائلة الفنزويلية، كنت أتابع وراثة انحرافات الواسمات وأملأ الأماكن الفارغة. كنت أجلس في آخر الباص وقد تكومت على حضني أشجار العائلات وصور الومضان الذاتي، وكنت أكبس الأرقام بجنون في الحاسبة الآلية التي أضعها في جيبي، ثم كنت أكتب الأرقام مثيراً فضول المتنقلين معي في الباص. كانوا حتى أكثر فضولاً عندما أخبرهم بأنني أضع خريطة للصبغي البشري. «تفعل ماذا؟» كنت أحاول أن أريهم. «تراقب لترى ما إذا كانت الانحرافات الدقيقة قي الـ د.ن.أ التي توجد في زوج شخص ما من الصبغيات تبقى مع بعضها أم تتفرق في الأجيال المتعاقبة من العائلة الواحدة. إن تعداد تكرر توارثها المشترك يترجم إلى مسافة جينية تقاس بالسنتيمورغانات. إن السينتيمورغان يعادل تقريباً حوالي 1 مليون أساس من الـ د.ن.أ، لذلك يمكنني ببطء أن أحدد مدى تقارب أو تباعد المناطق المختلفة على الصبغي».

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

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

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

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

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

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

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

الهدف الأصلي وهو تعيين توافق مناطق معينة من الصبغي 21 مع أعراض معينة من تناذر داون.

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

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

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

هنتنغتون، لم يكن هناك أي سبب لجمع د.ن.أ العائلات، ولم يكن هناك مدخل مهيأ لد.ن.أ المعيب.

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

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

بصدد اختراع آلة يمكنها آلياً أن تحدد تسلسل الـ د.ن.أ، وبعد أن يعمل غوسيلا لديه كانت ستنفتح أمامه فرص الحصول على وظائف ممتازة.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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