- 7 -

طفرات، إلهامات

الأكثر فالأكثر،
مشكلاً رواقاً
أضيق
أو محراباً
من «نعم ونعم»

ـ كاي ريان، «نعم ونعم»

أحس الكثير منا بالحيرة التامة وقد حل علينا العقد الجديد. لمَ لم تظهر طفرات في الـ د.ن.أ المرتبط بألزهايمر في العائلات الكثيرة المصابة بداء ألزهايمر الباكر البدء التي درست في قارات مختلفة ـ خاصة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا؟ إن النوع الباكر من المرض سببه عيب جيني واضح. ولكن لم نكن لنستطيع أن نأمل بإظهار تأكيد على العلاقة سبب ـ نتيجة بين الجينة المعيبة والمرض إلا بتحديد الطفرة.

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

تساءل سالفيسين وهو يفكر بعمق، «ماذا تظن إذاً». «أتعتقد بوجود عيب على 21؟».

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

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

في شهر تموز/يوليو نفسه، على بعد عدة مئات من الأميال شمالاً في جامعة أنتويرب، كانت عالمة جينات جزيئية لا تزال تبحث عن طفرة ألزهايمر، ليس على الصبغي 21 فحسب، بل على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا فيه. كهداف ماهر، لم تكن كريستين فان برويكهوفن تستحي من التحدث عن ميل المجلات الطبية لأن تنشر «قمامة» مثيرة للمشاعر في موضوع ما، أو حتى عن قلة دعوة الحقل العلمي الذي يسيطر عليه الرجال لعالمات نساء. بنفس المزاج، لم تكن تتورع عن اتباع إحساسها الداخلي ـ حتى فيما يتعلق بجينة بحثت في كل أرجائها بحثاً عن العيب.

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

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

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

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

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

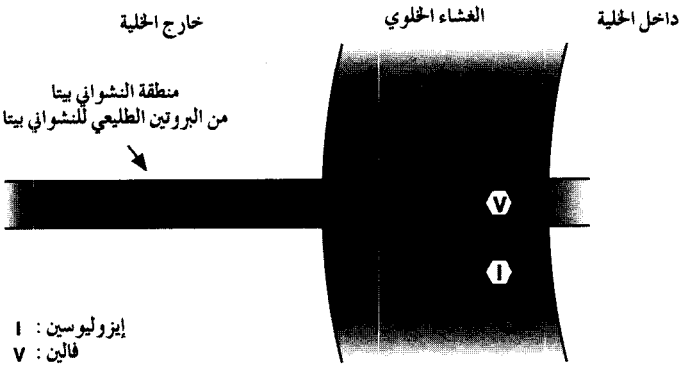
البروتين الطليعي للنشواني بيتا، تماماً مثلما تنبأت. قررت أن تنتظر وتنشر تلك الأخبار الأضخم في مقالة منفصلة. ولكن، ولدهشتها، سمعت أن فريقاً آخر ـ مختبر بلاس فرانغيون في جامعة نيويورك ـ استخلص أيضاً الطفرة الهولندية وستنشر مقالته في نفس العدد في شهر حزيران/يونيو سنة 1990 من مجلة العلوم التي جدول فيها نشر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

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

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

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

الذي وضع أسس هذا الفتح التاريخي وكان هو الكناري الذي قاد الفأر إلى الجبن.



الشكل 1.7 البروتين الطليعي للنشواني بيتا: موضع أول طفرة اكتشفت لألزهايمر. رسم: روبرت د. موار

مع سمو قدر هذا الاكتشاف، فقد كان هناك منعطف مربك. لم تحمل أي من العائلات الواحدة والعشرين في مختبر هاردي الطفرة. بدا أن كتابة مقالة عن طفرة عائلة واحدة سيجعلها مهلهلة، ولكن هاردي كان على وشك الكتابة عندما تذكر فجأة بأنه قد اختزن في مجمدة المختبر الـ د.ن.أ عائلة ألزهايمر أخرى كانت أليسون غوتي قد حصلت عليها قبل سنتين من آلان روس في جامعة ديوك. يذكر هاردي أن «آلان لم يكن يؤمن بأنه توجد طفرة ألزهايمر على الصبغي 21، ولأننا كنا نعتقد بوجودها أرسل لنا الـ د.ن.أ العائلة بقدر من التبجح». كان رأي آلان في ذلك

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

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

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

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

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

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

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

إذاً لم يكذب الشهاب فوق خليج بوليكاسترو! كان الصبغي 21 يحمل عيب ألزهايمر ـ مباشرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا! بعد سنوات من الانتظار ورؤية الطفرات

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

بالنسبة ليانكنر، كان تقديمه لهذه البصيرة العظيمة أمراً مرهقاً. يذكر بأنه «كاد لا يستطيع أن يكمل عرضه». ذلك أنه كان حديث العهد نسبياً في حقل أبحاثنا وحديث العهد بالكلام

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

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

بينما لم يكن الدليل على أن قطع النشواني ـ بيتا قد يعني الموت للعصبونات لم يكن بحجم اكتشاف واتسون وكريك، فإذا صحت موجودات يانكنر، فإنها ليست بنكتة على الإطلاق. قد تعطي معارف يمكن أن تساعد في النهاية في منع هجوم ألزهايمر على العصبونات. شحن وصف يانكنر الحقل، ولكن

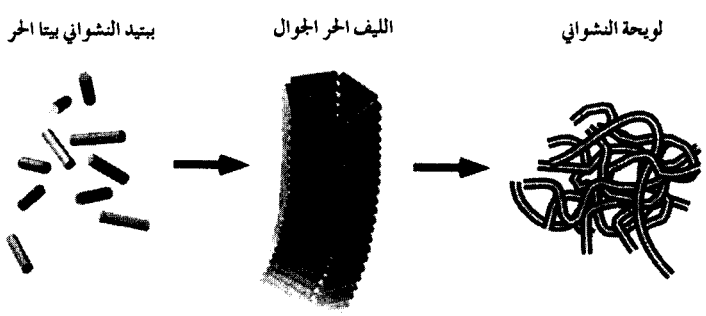
مع الإثارة العظيمة، كان هناك تشاؤم أيضاً. كان عمله يدور حول الافتراض الأساسي بأن النشواني ـ بيتا يدور حراً في الدماغ. حيث أنه لم يعثر على النشواني ـ بيتا إلا مقيداً في اللويحات، ولم يره أحد ينطلق حراً، فإن ذلك يدل على أنه لو كان فعلاً ينطلق حراً، فلا بد أنه يوجد بمستويات منخفضة جداً. مع ذلك فإن المستويات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

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

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

الإغراء بأن أذهب لطاولة الاختبار وأجرب تجربة يانكنر. ولكن الكثير من مجموعات البحث الأخرى أجرت الاختبار. رأى بعضهم ما رآه يانكنر ـ تدهوراً شديداً للخلايا في وصلات حصين الجرذان بالكمية من النشواني ـ بيتا المحقونة. ولكن آخرين، حتى مع تكرار المحاولات، وعلى حساب الكثير من الجرذان، لم يستطيعوا أن يعيدوا نتائج يانكنر. كلما صرفوا المزيد من الوقت في المحاولة، وكلما زاد سخطهم، كلما زاد لومهم ليانكنر إما لعدم بوحه بالتفاصيل الدقيقة لبروتوكوله أو لتضخيم نتائجه.

كما ظهر للنور بعد ذلك، فقد كان هناك سبب وجيه لماذا استطاعت بعض المجموعات ولم تستطع أخرى أن تعيد التجربة، وهو تفسير يقول يانكنر أنه لم يكن قد انتبه إليه في البداية. في أنابيب الاختبار، تلتئم ببتيدات النشواني ـ بيتا بالتدريج إلى بعضها البعض وتشكل ليفات قبل التكتل على شكل لويحات ـ وكان يبدو أن الليفات هي السامة! قدم كرستيان بايك و كارل كوتمان من جامعة كاليفورنيا في إيرفاين للحقل العلمي هذه الهدية من التبصر. إذا لم تكن الببتيدات قد حضّرت بشكل صحيح، أو لم يسنح لها الوقت لتنضج، فإن النتائج لم تعط الأثر السام نفسه. صدف أن غرفت تجربة يانكنر من هذا الشرط الضروري للسمية.



الشكل 2.7 الببتيد بيتا وتجمعه أولاً إلى لييف ثم إلى لويحة.
رسم: روبرت د. موار

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

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

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

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

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

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

كنت أعلم تماماً أن العشرات من المختبرات الأخرى كانت تبحث في خطوط خلوية عن عيوب في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. كما أخبرت رومانو، كان يجب عليها أن تبتكر وسيلة أسرع لمسح الـ د.ن.أ عائلاتنا، مما كان يعني 200 خطاً خلوياً، أو أننا سنتراجع للوراء. وتقديراً لها، قامت رومانو بذلك، باستعمال أداة ثورية جديدة تسمى تفاعل البوليميراز المتسلسل، تشاركاً مع تكنولوجياتها الخاصة بتحديد التسلسل.

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

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

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

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

لكن السنة طالت، ولم تأت رومانو بشيء. ثم في تشرين الأول، وصل خبر إلينا: وجدت طفرة ثانية في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من قبل ميريل بينسون في مختبر جامعة إنديانا في أحد العائلات هناك. بدلت الطفرة نفس الحمض الأميني في بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا مثلما فعلت طفرة لندن، لكنها اشتملت على بديل مختلف للد.ن.أ:

أدنين حيث يجب أن يكمن السيتوزين في الحالة الطبيعية. مباشرة عقب تلك الأخبار جاء تقرير آخر من مجموعة جون هاردي. لقد وجدوا طفرة ثالثة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في نفس المنطقة. وأنا مصاب بالإحباط، أخشى أنني وضعت الكثير من الضغوط على رومانو. تؤكد رومانو «ضغطاً شديداً، وبتعابير الغوص في البحار، ضغطين جويين من الضغط». كيف استطاعت هذه الفرق الأخرى أن تجد الطفرات، بينما فشلنا نحن؟ قلت لها: انسحقي! في المؤتمرات كنت أتلقى الكثير من سخرية الزملاء لعدم تمكننا من إيجاد طفرة خاصة من جون هاردي الذي كان قد أنشأ نادي بريد ألكتروني مخصص لطفرات جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. في أحد الأيام،خابرني جيري شيلينبيرغ، الذي لم يظهر عنده أي طفرة أيضاً قائلاً بأنني «حقاً أشعربالزورية، هل نقوم بشيء ما خاطئ تماماً؟».

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

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

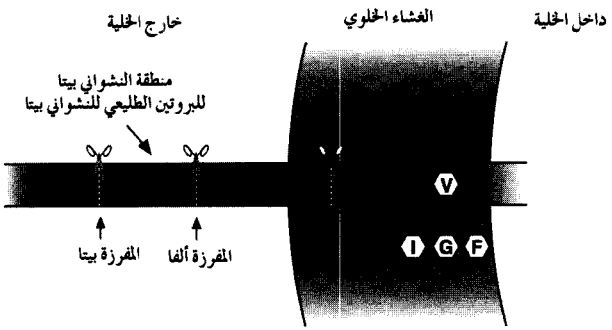
ماذا عن تقارير مشفى ماساتشوسيتس العام السابقة عن ارتباط بين ألزهايمر وشذوذ ما على الصبغي 21 والمشاهد بشكل أساسي في العائلة الإيطالية؟ الإدعاء الذي أبقى ذلك العدد الكبير من العاملين في الحقل يمشطون الصبغي 21 بحثاً عن جينة «أخرى"؟ حسناً، لقد كذبت درجات لود التي قوضت المعطيات، كما يحصل أحياناً في القياسات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

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

بالصبغي 21 في عائلة واحدة كان صحيحاً! الأكثر من هذا أن الآثم على 21 كان جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المشكوك بها أصلاً.

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

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



الشكل 3.7 بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا: أول ثلاث طفرات مكتشفة ومواضع قص المفرزات الثلاث.، رسم : روبرت د. موار.

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

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

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

لإيجاد المفرزة ـ بيتا، كان على غلينر والفنيين العاملين معه أن يبحثوا عن أنزيمات في الدماغ تقص تماماً في نفس الموقع على البروتين الطليعي للنشواني بيتا حيث تقص المفرزة بيتا، آملين بترشيح مجمعاً من الأنزيمات المشتبهة ليصفوا أنزيم

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

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

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

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

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

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

كان يعرف وجود نمط وراثي من هذه الحالة النشوانية،

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

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

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

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