

الفصل الثاني

عندما تضل الجينات طريقها يصبح الأمر شخصياً

في صباح يوم بارد من أيام كاليفورنيا سنة 1972 ذهبت سيدة يابانية إلى المستشفى من أجل الولادة، وهي تقود السيارة بنفسها، حيث كان زوجها، وهو فيزيائي ألماني مسافراً لحضور اجتماع.

فما الذي يمكن أن يكون طبيعياً ومباركاً أكثر من فرصة إنجاب هذين الزوجين أطفالاً لحياة جديدة لهذا العالم؟ لكن هذه الولادة لم تكن طبيعية مطلقاً، حيث كانت الدهشة الأولى عندما سمع الطبيب الفاحص قلبين ينبضان. وبعد ذلك بقليل ولد التوأم المتماثل أنابيل (Anabel) وإيزابيل (Isabel)، ودلت هيئتهما العامة على أنهما طفلتان طبيعيتان تتمتعان بصحة جيدة.

ولكن الدهشة الثانية العارمة حصلت بعد ثلاثة أيام فقط، فقد بدا على أنابيل أعراض خطيرة ناجمة عن انسداد في أمعائها، وكان لا بد من إجراء جراحة طارئة لإنقاذ حياتها. وقد عرف الطبيب المقيم أن هذه قد تكون حالة معقدة لمرض التليف الكيسي (Cystic Fibrosis – CF)، فطلب فحوصاً لمسحات خلوية تؤخذ من الطفلتين، وكانت النتائج جلية ومزعجة، وهي أن هذا التوأم المتماثل الذي يحمل DNA متماثلاً تماماً يجابه تهديداً خطيراً يتمثل في أن حياة هاتين الطفلتين ستكون قصيرة جداً. وقد أخبر الطبيب الزوجين بأنهما سيتعرضان لمعاناة وحزن؛ لأنه ليس من المتوقع أن يعيش أي من التوأم إلى عمر حتى عشر سنوات.

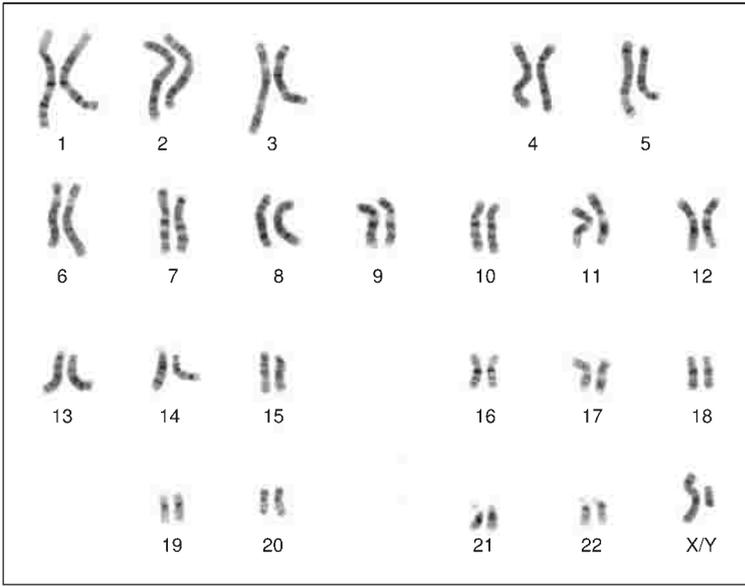
يُعد مرض التليف الكيسي أكثر الأمراض الوراثية القاتلة شيوعاً في الأشخاص الذين ينحدرون من أصول شمال أوروبا، لكنه نادر الوجود بين اليابانيين. ولما كان والد الطفلتين ذا ميول رياضية فقد حسب أن فرصة حدوث مرض التليف الكيسي في توأم متماثل مولود لأب ألماني وأم يابانية هي 1: 1.8 بليون، لكن الأمراض الوراثية النادرة تصيب أشخاصاً حقيقيين، وفي هذه الحالة كانت احتمالية إصابة أنابيل وإيزابيل بالتليف الكيسي 100%.

قابلتُ أنابيل وإيزابيل سنة 2008، وهما في سن الخامسة والثلاثين، وقد بدا عليهما أنهما في صحة جيدة، وكانتا قد تخرّجتا في جامعة ستانفورد (Stanford University)، حيث تعمل أنابيل مستشارة وراثية، أما إيزابيل فهي مرشدة اجتماعية. إن تفاصيل قصتهما من الكفاح والتصميم على الانتصار الذي شمل زرع رثتين لكل منهما، مذكورة في سيرة حياتهما في كتاب عنوانه «قوة الاثنتين: قصة نجاح توأم ضد مرض التليف الكيسي» (*The Power of Two: A Twin Triumph over Cystic Fibrosis*).

السائد والمتنحي

يطلق على الأمراض مثل التليف الكيسي (CF) وأنيميا الخلية المنجلية (*Sickle – Cell anemia*) وهنتجتون (Huntington) الأمراض (أحادية الجين) أو (المنديلية) (Mendelian)؛ لأنها تظهر نتيجة حدوث طفرات في جين محدد. ومثل هذه الأمراض أيسر فهماً على مستوى DNA، وقد مثّل اكتشاف مسببات المئات من هذه الحالات الموجة الأولى من الثورة الجينومية، ولفهم هذا الضرب من الأمراض نحتاج إلى شرح بعض المبادئ الأساسية للوراثة. وإن ما يدعو إلى السرور أن مبادئ أساسية قليلة تتعلق بالوراثة تسمح لنا بإيجاد إجابات شافية لعدد من المواقف المختلفة، وهذا الفرع من العلم لا يحتاج إلى حفظ كميات هائلة من الحقائق، ولعل هذا هو السبب الذي جعل العلماء مثلي، ممن يفضلون المبادئ البسيطة ويكرهون حفظ المعلومات، يتجهون إلى التخصص في هذا العلم بدلاً من التخصص في علم الأعصاب أو علم المناعة. دعنا نحاول تناول بعض هذه المبادئ الأساسية بوضوح كأنك تدرس جزءاً من مادة (رأثة 101) التي ستعرفك المعلومات المستقبلية عن الطب الشخصي كما ستجده في هذا الكتاب (راجع تفاصيل أخرى في الملحق ب).

المبدأ الأول: نحن بني البشر ثنائيو المجموعة الكروموسومية (*Diploid*)، وهذا يعني أن كلاً منا يحمل نسختين من الجينات جميعها تقريباً في كتاب التعليمات الخاصة بنا، نتورث إحداها من أمهاتنا، ونتورث الأخرى من آبائنا. حيث تُحمل الجينات على الكروموسومات (*Chromosomes*) التي تظهر صورتها الحقيقية تحت المجهر عندما تكون الخلية في حالة تقترب فيها من الانقسام. يوضح (الشكل 1.2) كروموسومات لشخص ذكر في حالة طبيعية، وقد رُتبت لتوضيح وجودها أزواجاً. من الواضح أن الكروموسومات تتباين في أطوالها ونماذج ترتيب حزمها، لكنها جميعها مزدوجة ما عدا كروموسوم X وكروموسوم Y في الذكر، إذ إن الأنثى تمتلك كروموسومين من نوع X بدلاً من ذلك.

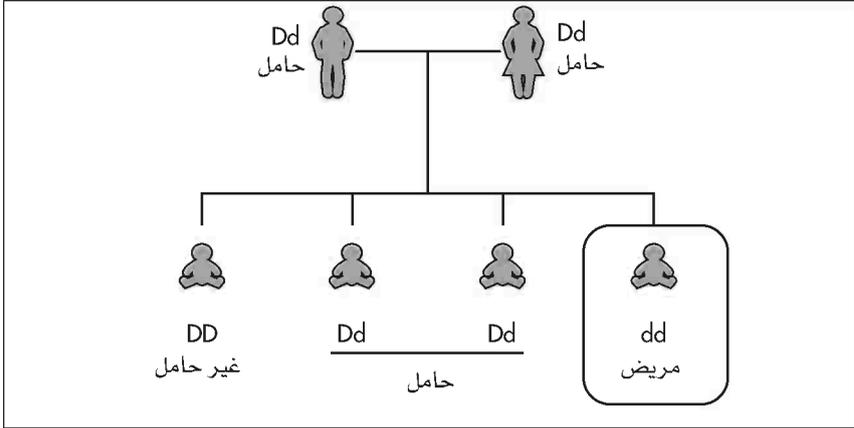


الشكل 1.2: كروموسومات خلية واحدة لشخص ذكر. وللأنثى كروموسومان من نوع X بدلاً من كروموسوم X وكروموسوم Y المميزين للذكر.

المبدأ الثاني: لا بد في حالة مرض متحّ مثل التليف الكيسي، من وجود خلل في نسختي الجين المسؤول حتى يصاب الشخص بالمرض، كما يبين (الشكل 2.2). ويمكن أن يحصل هذا الأمر إذا كان كل من الأب والأم يحمل نسخة من الجين المعيب، وينقلها إلى الطفل. وفي هذه الحالة يعرف كل من الأب والأم أنه حامل للجين المعيب، ويكونان في هذه الحالة حاملين للمرض بصورة متحّية، ويكونان طبيعيين عموماً وليساً على دراية بوضعهما

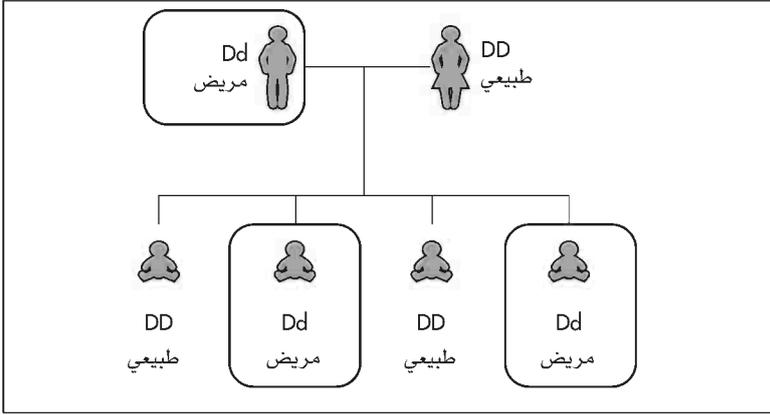
هذا، ولكل طفل من أب وأم حاملين للجين المسؤول عن المرض احتمال $4/1$ أن يولد مصاباً بالمرض.

لقد اكتشفت بعد تحليل DNA الخاص بي أنني حامل لمرض نقص مضاد التريسين من نوع ألفا والتكس الصباغي الدموي، لكن لم يؤثر أي منهما في صحتي.



الشكل 2.2: الوراثة المتنحية، كما يحصل في حالة مرض التليف الكيسي وأنيميا الخلية المنجلية. يمثل الحرف (D) نسخة طبيعية من الجين، و(d) النسخة غير الطبيعية.

المبدأ الثالث: يكون للشخص المصاب في حالة الوراثة السائدة، نسخة طبيعية واحدة ونسخة معيبة واحدة، وهذا التركيب كافٍ لظهور المرض. ويظهر المرض غالباً كما يبين (الشكل 3.2) في الأجيال الآتية؛ احتمال وجود جين معيب في طفل لأب مصاب أو أم مصابة، لذا فإن احتمالية إصابته بالمرض تكون 50%. ومن أمثلة أمراض الوراثة السائدة المعروفة، مرض هنتجتون، ومرض الأورام العصبية الليفية (*Neurofibromatosis*) الذي يطلق عليه في بعض الأحيان خطأً اسم (مرض الرجل الفيلظ) (*Elephant Man disease*) فالرجل الفيل حالة مختلفة). ومن أمثلة الوراثة السائدة حالة متلازمة QT الطويلة، التي أشرنا إليها في الفصل الأول.



الشكل 3.2: الوراثة السائدة كما يحدث في حالة مرض هنتنغتون

المبدأ الرابع: إن وراثة معظم الحالات الوراثية ليست على هذا النحو من البساطة، حيث تسبب معظم الجينات المعيبة استعداداً للإصابة، وليس تأكيداً لها. ويطلق اختصاصيو الوراثة أحياناً على هذه الحالة اسم (الاختراق غير الكامل). وبلغة بسيطة، يعني ذلك أن الشخص الذي يحمل جيناً معيناً قابلاً لأن يعرض حامله للإصابة بالمرض ليس من الضروري أن يصاب به دائماً. إن جين سرطان الثدي 1 (*BRCA 1*) الموجود في عائلتي مثال على وراثة الاختراق غير الكامل. وعلى وجه التحديد، فالنساء الحاملات لطفرة جين *BRCA 1* يكنّ معرّضات لخطر الإصابة بسرطان الثدي في أي وقت من حياتهن بنسبة 80%، وخطر الإصابة بسرطان المبيض بنسبة 50%. لكن هذا يعني أن بعض النساء اللواتي يحملن هذه الطفرة لن يُصبن بهذين النوعين من السرطان أبداً، بل إن نسبة الاختراق لحاملي هذه الطفرة من الذكور أقل من ذلك، حيث إنهم يجابهون نسبة بسيطة من خطورة الإصابة بسرطان البنكرياس والبروستات والثدي الذكري.

المبدأ الخامس: على الرغم من أن الأمراض الشائعة جميعها – مثل أمراض السكري والقلب والسرطان – ذات مكونات وراثية، لكنّ عدداً كبيراً من عوامل الخطر تسهم في ظهور هذه الأمراض التي تسمى متعددة الجينات (**Polygenic**). ولما كانت قوة مساهمة كل عامل من عوامل الخطر منخفضة جداً، فإن حدوث المرض يحصل فقط عندما تشترك مجموعة من عوامل الخطر معاً، إضافة إلى مساهمة مؤثرات بيئية عدة في ذلك. لقد أوردتُ بعض عوامل الخطورة الوراثية الخاصة بي في مقدمة الكتاب، وسأعود إلى التحدّث كثيراً عن هذا الموضوع في الفصول اللاحقة.

لكن دعنا الآن نَعُدَّ إلى موضوع أنابيل وإيزابيل، ونركز على مرض التليف الكيسي بوصفه مثالاً رئيساً على اختلال تسببه طفرات في جين واحد، ويُكشَف عن كثير من أسرارهِ نتيجة للثورة الجينومية. عندما ولدت أنابيل وإيزابيل سنة 1972، لم يكن يُعرف شيء كثير عن مرض التليف الكيسي، غير أنه نوع من أنواع الأمراض الوراثية المتنحية، وأنه يؤثر في عدد كبير من أعضاء الجسم، حيث كان يُعرف أنه يؤثر في البنكرياس (يشير اسم المرض إلى تكوين أكياس وندب ليفية في بنكرياس الأشخاص المصابين)، وهذا يؤدي إلى عدم قدرة البنكرياس على إفراز أنزيماته الهاضمة، فإذا لم تُضف هذه الأنزيمات إلى غذاء الشخص المصاب، فإن النتيجة حالة شديدة من سوء التغذية. وقد كان معروفاً أن الأمعاء تتأثر أحياناً، كما كان الحال مع أنابيل التي احتاجت إلى جراحة طارئة بعد زمن قصير من الولادة بسبب انسداد الأمعاء. وقد كان معروفاً أيضاً أن الذكور المصابين الذين يعيشون حتى البلوغ يكونون عقماء. لكن الأهم من كل ذلك، أنه كان معروفاً أن الرئتين تتأثران بالمرض بصورة خطيرة؛ إذ يحدث تجمُّع للإفرازات الكثيفة اللزجة، يتبعه إصابات جرثومية متكررة دورياً، وتدمير نسيج الرئتين، وفي كثير من الأحيان الموت المبكر.

لقد كان معروفاً منذ سنوات، ملاحظة أنه عند تقبيل أمهات الأطفال المصابين بمرض التليف الكيسي أطفالهن، كنَّ يتذوقن طعم الملح الملازم لجلودهم، لذا فقد طُوِّر فحص تشخيصي غريب لمرض التليف الكيسي يعتمد على قياس مستوى الكلوريد في العرق. فالعرق المِلح دلالة على إمكانية وجود مشكلة ما في انتقال الملح والماء، وأن مثل هذه المشكلة قد تؤثر في الرئتين، والأمعاء وقنوات البنكرياس. لكن بقي الأمر كذلك حتى سنة 1980، عندما توصل العلماء إلى وجود علاقة وثيقة بين هذه الأعراض كلها، ولكن لم تكن المعلومات حتى هذا التاريخ كافية لتحديد الجين المسؤول.

كان لمختبري دور مركزي في تحديد الطفرة الجينية المسببة لمرض التليف الكيسي، لكن الأمر احتاج إلى سنوات كثيرة من العمل المضني؛ لقلة المعلومات المتوافرة عن الجينوم البشري في ذلك الوقت. وقد طُلِب إلى عائلات الأطفال المصابين بهذا المرض المشاركة في البحث حتى يمكن تحديد موقع الجين المسؤول على الجينوم. لقد كان مبدأ الطريقة سهلاً، فلما كان هذا المرض متنحياً، فإن الأقرباء المصابين لا بد من أنهم يشتركون في

DNA متماثل، يحوي جين التليف الكيسي على كروموسوماتهم الآتية من الأب والأم، أما في بقية الجينوم فمن المتوقع أن يشتركوا في 50% فقط من DNA. وبعد دراسة أعداد كبيرة من مثل هذه العائلات تبين بوضوح أخيراً أن امتداداً كبيراً من DNA على الكروموسوم رقم 7 يحتوي على جين التليف الكيسي. لكن بقية الجهد المطلوب كان مثبّطاً للهمة، فقد كان طول هذا الجزء المسؤول مليوني زوج من القواعد تقريباً، وكانت طرائق التعامل مع هذه الأطوال من DNA في ثمانينيات القرن العشرين بطيئة جداً وغير دقيقة تماماً.

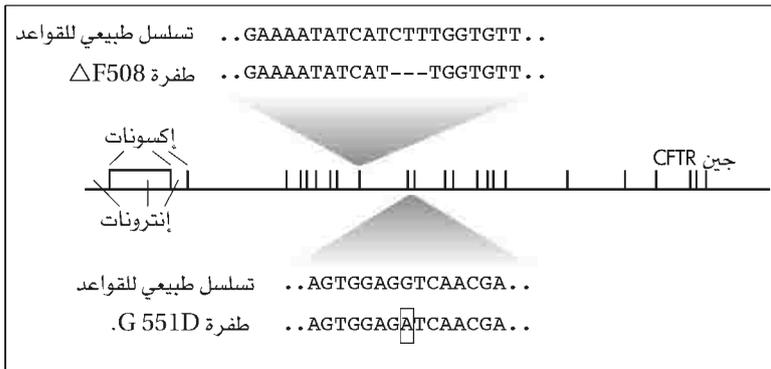
وسنة 1987، بدأت في مختبري، بالتعاون مع باحث من تورونتو (Toronto) في كندا هو الدكتور لاب - تشي تسو (Lap - Chee Tsui)، بتعقب هذا الجزء الطويل غير الواضح من DNA بحثاً عن أي طفرة خبيثة يمكن أن نميز بها مرضى التليف الكيسي من الأشخاص غير المصابين. وبعد بدايات فاشلة عدة، وفي أحيان كثيرة كانت آمال فرقنا البحثية تتحطم عند الاطلاع على بيانات اليوم الآتي، ظهرت الإجابة أخيراً. إنني أتذكر بدقة تلك اللحظة الحاسمة عندما تيقنا أننا حصلنا على الإجابة. كنت أنا ولاب - تشي نحضر مؤتمراً في جامعة ييل (Yale University)، وقد أعدنا جهاز ناسخ (Fax machine) في غرفة لمتابعة العمل في مختبرينا خلال ذلك الأسبوع. وبعد عودتنا إلى الغرفة في نهاية جلسات ذلك اليوم، وجدنا الدليل الذي يشير إلى أن فقدان البسيط، لثلاثة أحرف (CTT) من الشيفرة الجينية الموجودة في وسط جين غير معروف الوظيفة، هو الذي يشير بوضوح لا لبس فيه إلى حدوث التليف الكيسي.

لقد حُدّدت الجينات الموروثة المسؤولة عن حالات مرضية وراثية أخرى في وقت سابق باستخدام المعلومات الوظيفية عن المرض، أو بدراسة حالات نادرة من المرضى الذين كان يشير إعادة الترتيب الكروموسومي لديهم دليلاً مباشراً على الجين المسؤول عن المرض، لكن كانت هذه هي المرة الأولى التي يُعرّف فيها إلى مسبب مرض وراثي في الإنسان دون الاستفادة من أي من تلك المؤشرات. ولقد أدّى تحديد جين التليف الكيسي إلى تهيئة المسرح لتعرّف المسببات الجينية مستقبلاً لـ 2,000 حالة مرضية أخرى تقريباً خلال الخمس عشرة سنة اللاحقة.

يبين (الشكل 4.2) طبيعة الطفرة التي اكتشفناها في DNA، وإن ما يظهر في الشكل هو جزء صغير فقط من جين طويل يسمّى CFTR، وهو يشفر لبروتين مكوّن من 1,460

حمضاً أمينياً تقريباً، وقد وجد أن فقدان ثلاثة أحرف في سلسلة DNA تؤدي إلى فقدان حمض أميني واحد (فينيل الأنيين Phenylalanine) من هذا البروتين الكبير (وهو رقم 508 من سلسلة الأحماض الأمينية الإجمالية وعددها 1,460). ويشار إلى هذا الحمض بالرمز $\Delta F508$. لاحظ أن مجرد فقد ثلاثة أحرف في مكان من أصل 3 بلايين حرف ينجم عنه مرض يصيب أعضاء عدة في الجسم، ويعاني هذا المرض واحد من كل 3,000 شخص من أصول تعود إلى شمال أوروبا، ويؤدي هذا المرض إلى صعوبات جمّة ومعاناة لا توصف للأفراد المصابين وعائلاتهم. وعلى الرغم من أنني عملت في حقل علم الوراثة 30 سنة تقريباً، فإنه ما زالت تصيبني الدهشة عندما أفكر ملياً في أن تغييراً دقيقاً كهذا يمكن أن يؤدي إلى مثل هذه التأثيرات الكبيرة.

لقد نشرنا المعلومات التي حصلنا عليها الجين المسؤول عن التليف الكيسي في شهر سبتمبر من سنة 1989. ونشرت صورة طفل في الخامسة من العمر اسمه داني بيسيت (Danny Bessette) مصاب بمرض التليف الكيسي على غلاف عدد مجلة Science لذلك الشهر. لقد التقيت حديثاً داني في حفل استقبال، وشعرت براحة لرؤيته، حيث كان، كما هو الحال فيما يتعلق بأنابيل وإيزابيل، بحالة جيدة على الرغم من تعرضه لعدد من المشكلات الطبية المهمة.



الشكل 4.2: يبين الشكل جين CFTR المسبب لمرض التليف الكيسي. يشفر هذا الجين عادة لبروتين ينقل الملح والماء عبر الأغشية الخلوية في أعضاء عدّة. لكن إذا حصل اختلال في نسختي الجين نتيجة حدوث طفرات مثل طفرة $\Delta F508$ (التي ينتج منها فقد القواعد CTT) أو طفرة G551D (التي ينتج منها استبدال القاعدة A عوضاً عن G)، فالنتيجة هي الإصابة بمرض التليف الكيسي.

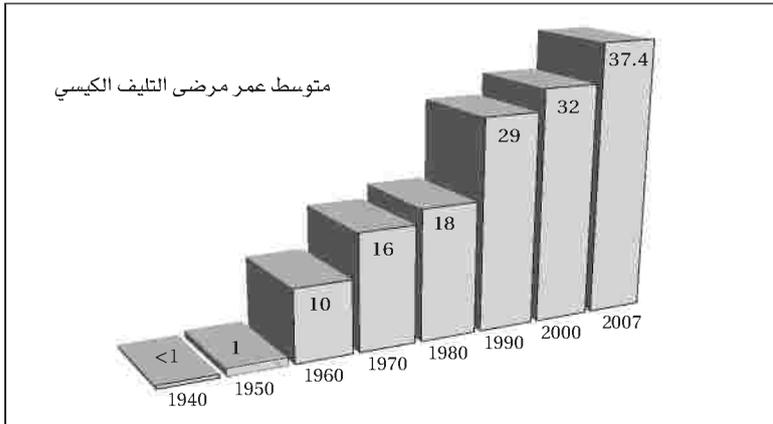
لقد برزت تفاصيل كثيرة جداً في العقدين الماضيين، وبقي ما اكتشفناه أصلاً من أن فقدان القواعد الثلاث هو أكثر مسببات مرض التليف الكيسي شيوعاً، لكنها فكرة ذات تشعبات متنوعة، فهناك الآن ما يزيد على 1,000 طفرة حُدِّدت في مختلف أنحاء العالم، تسبب مرض التليف الكيسي. يطلق اختصاصيو الجينات على هذه الطفرات المختلفة للجين نفسه اسم الأليالات (alleles)، على الرغم - يا للأسف - من أن هذا الاسم من أكثر المصطلحات الوراثية غموضاً لدى كثير من غير العلماء، وهو أيضاً صعب على النطق، ومما لا شك فيه أنه تنتهي عنده أي مناقشة للموضوع. وسأستعمل لأغراض هذا الكتاب هذا المصطلح أحياناً، إضافة إلى استعمال مصطلحين آخرين أقرب إلى المعرفة، هما مصطلح الطفرة (Mutation) ليعني اختلالاً في DNA يؤدي إلى نتائج سلبية، ومصطلح متغير (Variant) ليعني جميع أشكال الاختلافات المحتملة في DNA بجميع صورها، سواء أدت إلى نتائج سلبية أم إيجابية أم حيادية. وتعدّ الطفرات متغيّرات سيئة، وكثير من المتغيّرات مفيدة؛ لأنها تمثل توابل الحياة، بل إن بعضها جيد ومساعد (بهذه الطريقة يحصل التطور).

ويُشار إلى أن الطفرات في CFTR ليست متساوية في الضرر، فبعض الطفرات غير الشائعة لا تؤثر في البنكرياس، وبعضها الآخر يسبب العقم ليس إلا.

ويمكن أن يتباين مسار المرض في الأشخاص الذين يتعرضون للطفرات نفسها، حتى في حالات الأمراض الناجمة عن جين واحد متحّ كما هو الحال في التليف الكيسي. فالأشخاص الذين اكتشفنا أن لديهم نسختين متماثلتين من الطفرة (ويمثلون نصف مرضى التليف الكيسي) يمكن أن تكون درجة خطورة المرض في رئاتهم واسعة الاختلاف. فما سبب ذلك؟

لقد تبين أن أحد المساهمين في هذا التغير هي جينات أخرى في الجينوم تعمل عمل (المعدّلات) (Modifiers). فمعظم الجينات فيها درجة معتدلة من التغير الطبيعي. وهذه التغيّرات الطبيعية في مسارات أخرى يمكن أن تؤدي دوراً في تحديد مدى خطورة المرض الوراثي، مثل التليف الكيسي. وقد أمكن حتى الآن تحديد عدد من هذه الجينات المعدّلة لمرض التليف الكيسي.

ومن المعدلات المهمة المحددة لمدى خطورة المرض، البيئة. وقد بينت دراسة حديثة أن التعرض للتدخين السلبي يؤدي دوراً مهماً في مدى تطور مرض التليف الكيسي الرئوي. ومن الطبيعي أيضاً أن التحسن المثير في معيشة الأشخاص المصابين بالتليف الكيسي (الشكل 5.2)، لا يمكن أن يعود إلى المتغيرات في البركة الجينية خلال 50 سنة فقط، ففي هذه الحالة، أدى تطوير إجراءات طبية أفضل إلى إحداث تأثيرات بيئية مفيدة مؤثرة في المرض. وتشمل هذه الإجراءات توافر إنزيم البنكرياس على صورة عبوات لتحسين تغذية المريض، واستعمال علاجات طبيعية قوية للصدر لتنظيف الإفرازات اللزجة التي تؤدي إلى الأحماج الرئوية، واستعمال مضادات حيوية قوية تفادياً من الإصابات الجرثومية، وتطوير علاج إنزيمي يؤخذ على صورة بخاخ يمكنه هضم DNA اللزج في الإفرازات الرئوية، وهذا ما يسهل التخلص منه، وكذلك استعمال بخاخ من الماء الملح للمساعدة على إبقاء المجاري التنفسية نظيفة ونافذة.



الشكل 5.2: أدت البحوث الطبية إلى تحسن مثير في معدل بقاء المصابين بالتليف الكيسي.

ومن المثير بصورة أكثر، أنه في حالة فشل هذه الإجراءات الطبية كلها، فقد أصبح من الممكن زراعة الرئتين لإنقاذ حياة مئات من مرضى التليف الكيسي مثل أنابيل وإيزابيل، هذا على الرغم من أن التحدي الأساسي يتمثل في توافر الأعضاء التي تتطلبها الزراعة، ووجود خطر رفض الأعضاء المزروعة. وفي الحقيقة، أن أنابيل مرت بحالة رفض الرئتين المزروعتين، وهذا ما تطلب إجراء زراعتها مرة أخرى.

من الجين إلى الشفاء

من المهم تحديد الطفرة المسببة لمرض ما، ولكن الأهم من ذلك هو التمكن من التغلب على ذلك. يعتقد كثيرون أن علاج الأمراض الوراثية لن يكون ممكناً.

خذ مثلاً مرض أنيميا الخلية المنجلية (Sickle – cell anemia)، حيث كان هذا أول الأمراض الوراثية المتحبة التي عُرِفَت، وهو مرض شائع بين الأشخاص الذين كان أجدادهم يعيشون في مناطق ينتشر فيها مرض الملاريا تاريخياً، وتشمل مناطق ما حول حوض البحر الأبيض المتوسط وإفريقيّة وجنوب شرق آسيا. إن فرصة حاملي الخلية المنجلية (الذين لديهم نسخة واحدة وليس نسختين من الطفرة المنجلية) في تحمل مرض الملاريا في طفولتهم والبقاء أحياء أعلى من الذين ليس لديهم هذه الطفرة، لكن الأشخاص الذين يحملون نسختين من طفرة الخلية المنجلية يعانون اضطراباً دمويّاً مرتبطاً بنوبات كثيرة من الألم، وتكون حياتهم مهدّدة، وهذا ما يجعل أعمارهم أقصر.

توجد الطفرة الجينية المسببة لمرض الخلية المنجلية في أحد الجينات المسؤولة عن تكوين الهيموجلوبين (Hemoglobin)، وهي معروفة منذ 50 سنة، لكن هذه المعرفة لم تقدم إلا القليل في طريق الوصول إلى علاجات جديدة ناجعة. وعلى هذا، فلماذا ادّعي أن الطب الوراثي قد وصل إلى نقطة القمة الآن؟ الأمر الأول، أن خطأ التقدم الطبي ليست على صورة خط مستقيم، فحصول تقدم بطيء خلال 50 سنة لا يعني أن سرعة التقدم خلال الخمسين سنة أو حتى العشر سنوات القادمة ستكون بالبطء نفسه أيضاً. وفي الحقيقة، يتوقّع معظم الباحثين كثيراً من التقدم الجوهري في علاج أنيميا الخلية المنجلية في العقد القادم. والسبب الرئيسي لهذا التفاؤل هو العلاج الجيني الموعود، على الرغم من أن هذا الحقل قد مرّ بمراحل من الصعود والهبوط. ولتطبيق هذا النهج على أنيميا الخلية المنجلية، لا بد من إدخال نسخة من جين الهيموجلوبين الطبيعي في نخاع العظام للشخص المصاب، وحفره إلى أداء وظيفته بفعالية مع مرور الوقت. إن التقدم والنجاح باستخدام هذا النهج في أمراض وراثية أخرى يدل على أنه سينجح يوماً ما في حالة مرضى أنيميا الخلية المنجلية، ويضاف إلى ذلك أن العلاج الجيني ليس الخيار الوحيد للوصول إلى علاجات ناجعة، فهناك

أفكار جديدة أخذت تظهر حالياً تعتمد على تطوير علاجات تؤدي إلى منع تحوّل خلايا الدم الحمراء إلى خلايا منجلية في الأشخاص المصابين.

وماذا عن مرض التليف الكيسي؟ لقد مر حتى الآن 20 سنة على اكتشاف المسبب، فما الاستراتيجيات التي اتخذت للاستفادة من هذه المعرفة في العلاج؟ وهل هناك مواطن تقدم في هذا المجال يمكن ذكرها؟

لقد كان هناك إحساس عارم، مباشرة بعد تحديد الجين CFTR، بأن العلاج الجيني سيحقق الشفاء لمرضى الخلية المنجلية، وقد كانت الفكرة سهلة نوعاً ما، فإذا أمكن وضع نسخة طبيعية من الجين في فيروس يصيب المجاري التنفسية، فإنه يمكن القول: إن المرضى (يتنفسون فيروس الزكام)، الذي يؤدي إلى زرع نسخ من الجين الطبيعي فيهم. وقد أثبتنا، خلال سنة من اكتشاف الجين، أن هذا المبدأ يعمل في الزراعة المخبرية، حيث بينا أنه يمكن لمثل هذا الفيروس أن يصحح مشكلة نقل الملح في خلايا مجاري تنفسية مزروعة، لكن تبين أن وضع هذا الجين الفاعل في الأشخاص الأحياء يكون تحدياً صعباً جداً، فقد ظهرت عقبات كثيرة متنوعة. في البداية، لا بد من أن تكون فاعلية إيصال الفيروس إلى الخلايا عالية جداً؛ لأن تصحيح خلايا قليلة فقط في المجاري التنفسية لن يكون ذا فائدة. لذا فإنه يتطلب أن تعمل الفيروسات المحضرة كأنها جيش عرمرم كبير ينتشر بفاعلية قصوى في مناطق واسعة من المجاري التنفسية. إضافة إلى أنه ليس على النسخة الطبيعية من الجين أن تصل، وتُفرغ في الخلية عن طريق الفيروس فحسب، بل لا بد من أن تبقى هناك بحالة ثابتة، وأن تقدر على التعبير بكميات كافية من RNA والبروتينات.

وأخيراً، لا بد من أن يتحقق كل ذلك بطريقة يُتفادى فيها من اكتشاف جهاز المناعة أو نظم المقاومة في جسم هذا الفيروس، بما يؤدي إلى التخلص منه ومن أي فائدة ناجمة عنه بسرعة.

ولسوء الحظ، واجهت هذه المسائل جميعها طرقاً مسدودة. ولفهم هذا الموقف بصورة أفضل، دعنا نأخذ مثلاً مقارناً في مجال الرياضة. يمكنك أن تفكر في جيناتك البالغ عددها 20,000 جين بصفاتها فريقياً رياضياً على درجة عالية من التنظيم، يعمل

أفراده معاً في مسعى للفوز بمباراة العمر، حيث تمثل طفرة التليف الكيسي لاعباً تعرّض لإصابة شديدة تستوجب إخراجه من الملعب. يحاول العلاج الجيني الذي يمثل استراتيجية المباراة التعويض بإرسال لاعب آخر بديل، لكن يتعين على هذا اللاعب أن يجد المكان المناسب الذي شغره في الملعب، وأن يلعب بفاعلية دون أن يعرّض نفسه لأذى. لكن إذا أُصيب اللاعب الجديد وسقط وأُخرج من الملعب (يمثل هذا الوضع الجين الذي يدخل إلى الخلية، لكنه يؤدي وظيفته مدة قصيرة فقط) فإن المشكلة لم تُحل. وإذا تبين بعد ذلك أن اللاعب البديل ليس على قائمة اللاعبين الرسميين للفريق، فإن حكم المباراة (ممثلاً بجهاز المناعة) سيطلب إيقاف المباراة، وإخراج اللاعب بقوة خارج الملعب.

عندما نأخذ هذه التحديات جميعها في الحسبان، فإن تقدم العلاج الجيني على مدى السنوات الخمس والعشرين الأخيرة كان بطيئاً ومحبطاً. لكن لاحظت بوادر النجاح في السنوات الأخيرة القليلة، عندما أمكن معالجة عدد قليل من الأطفال الذين يعانون حالة نادرة من نقص المناعة ناجمة عن خلل في أحد جيناتهم، بتزويدهم بالجين المفقود عن طريق فيروس غير نشط، أدى إلى شفائهم.

لكن بهجة الفرحة تلاشت بعد سنوات قليلة عندما أُصيب عدد من هؤلاء الأطفال بمرض اللوكيميا (Leukemia)، نتيجة تنشيط الفيروس الذي حمل الجين المفقود إلى جين سرطاني خامل. ولدي كثير مما سأقوله عن موضوع العلاج الجيني في الفصل العاشر. وتستمر الجهود لتطوير علاج جيني لمرض التليف الكيسي، لكن الأمل المبكر في حلّ شافٍ سريع قد استبدل بحقيقة أن هذا الأمر سيستغرق سنوات عدة من العمل الجاد. وهناك نهج آخر واعد في هذه الأثناء، يقوّيه اكتشاف الجين المسؤول عن المرض. فإذا عدنا إلى فريقنا الرياضي، فإن الحل قد يكون بإسعاف اللاعب المصاب بسرعة وإعادته إلى صحته الكاملة، ثم دخوله الملعب من جديد. وعلى الرغم من أن هذه المقارنة قد توسعت نوعاً ما، فإنها تمثل في جوهرها ما يهدف إليه العلاج بالعقاقير.

لقد طوّرت معظم العقاقير في الماضي بطرائق تجريبية بحتة، فقد كانت المركبات التي يظن أن لها فوائد علاجية، تُحضر من مصادر طبيعية مستخلصة من البكتيريا أو

الفطريات أو النباتات، وكان القليل منها فقط يخضع للاختبار، ولكن ظهر نهج جديد أكثر شمولية لإنتاج «العقار المصمم» بدلاً من هذه الطرائق القديمة الأقل منهجية. ويعتمد هذا النهج على تعريف الهدف المحدد للعقار، ثم فحص مئات الآلاف من العقاقير المرشحة، ومن ثم، تحديد العقاقير الفاعلة. وأما مرض التليف الكيسي فقد مكّنت معرفة التركيب الجزيئي الدقيق للاختلال المسبب له من تحديد عقاقير مرشحة لتصحيح خلل نقل الملح في خلايا المجاري التنفسية المزروعة. وبعد إثبات أن هذه المركبات غير سامة للحيوانات، يمكن البدء بإجراء الاختبارات السريرية عليها، ويمكن الاطلاع على معلومات إضافية عن آلية تطوير العقاقير وخطواتها في الملحق د.

لقد أُجريت المحاولات الأولى لاختبار أحد هذه العقاقير المصمّمة على ستة وثلاثين مريضاً بالتليف الكيسي، وكانت النتائج مشجّعة حقاً. وكان أحد المرضى شخصاً يُدعى بيل إlder (Bill Elder). لم يكن بيل شاباً مصاباً بالتليف الكيسي فحسب، بل كان طالباً في جامعة ستانفورد (Stanford University) أيضاً، ويعمل في مختبر الدكتور جفري واين (Jeffrey Wine) الذي كان مهتماً بمرض التليف الكيسي بسبب تشخيص إصابة ابنه بهذا المرض من قبل. وكان بيل واحداً من المصابين بأحد متغيّرات (المرض الأقل شيوعاً). ويشار إليه G551D (الشكل 4.2). وقد كان بيل في حالة جيدة نسبياً قبل أن يشترك في اختبار هذا العقار، ولكنه كان يتناول علاجات عدة وعلاجاً طبيعياً لصدره يومياً، إضافة إلى عدد من المضادات الحيوية القوية التي كان يتناولها أحياناً.

وكان على بيل بوصفه متطوعاً مشتركاً في اختبار عقار (محفز) معروف باسم VX - 770، أن يتناول ثلاث حبات بيضاء فقط مرتين في اليوم، ثم تُجرى له فحوص عدة لتعرّف مدى فاعلية هذا العقار.

وكانت النتائج الأولى للاختبار مذهلة حقاً، حيث نقص مستوى الكلوريد في عرق الأشخاص المعالجين إلى المستويات الطبيعية تقريباً. وكانت نتائج أحد الفحوص لقياس مدى نقل الملح خارج خلايا أنسجة الأنف مثالية تقريباً. أما الأكثر إثارة، فهو أن حركة الهواء في الرئتين قد تحسّنت خلال أسبوعين فقط، ولم تلاحظ أي أعراض جانبية للعلاج، وعلى الرغم من أن هذا الاختبار يمثل فحصاً مبكراً للعقار الذي أُجري على نطاق ضيق

فقط، فإنه لم يسبق أن وصلت أي من المحاولات السابقة لاتخاذ العقاقير علاجاً لمرض التليف الكيسي إلى مثل هذه النتيجة الناجحة.

ومما لا شك فيه أن هناك كثيراً مما هو باقٍ للعمل، وأنه من المبكر إعلان السيطرة على مرض التليف الكيسي، لكن هذه الإنجازات تعطي بصيصاً قوياً من الأمل للتعامل مع هذا المرض سنوات عدة.

لقد تحدثت منذ عقد من الزمان، في المؤتمر السنوي لمرض التليف الكيسي في أمريكا الشمالية الذي كان يحضره العاملون في مجال رعاية المرضى، والمرضى أنفسهم وعائلاتهم. وأنهيت محاضرتي طالباً إلى الحضور أن يشتركوا معي في أداء أغنية الأمل نحو المستقبل، عندما وقف آلاف الأشخاص وغنوا مع المنشدين:

يحق لي أن أحلم، يحق لي أن أحلم
أن يتنفس بحرية، جميع إخواننا وأخواتنا
دون خوف، لن نتحني آمالنا
إلى أن تصبح قصة التليف الكيسي من التاريخ.

يبدو أن تحقيق هذا الحلم قد اقترب الآن أكثر من أي وقت مضى. وتمثل أيضاً هذه التطورات الجديدة المتعلقة بمرض التليف الكيسي الموجة الأولى في محيط من العلاجات الجديدة الممكنة للأمراض التي تخرج من المختبرات المنتشرة في العالم، ويعود الفضل والشكر في ذلك إلى قدرتنا الجديدة على قراءة أسرار لغة الحياة.

يمكن لغذائك أن ينقذ حياتك

هناك مسار آخر للعلاج يعتمد على أسس بيئية لمعالجة المرض، وهو مختلف عن العلاج الجيني أو العلاج بالعقاقير. من أهم مقومات بيئتك، الغذاء الذي تتناوله. وما دمنا نعرف الآن الآليات الدقيقة لكثير من الأمراض، فيمكن في بعض الأحيان أن نتفاد آثارها عن طريق إجراء تعديل في الوجبات الغذائية.

تعمل تريسي بيك (Tracy Beck) البالغة من العمر 35 سنة، والحاصلة على شهادة الدكتوراه في الفيزياء الفلكية، في معهد العلوم التلسكوبية للفضاء

(Space Telescope Science Institute)، حيث تسهم في تطوير النموذج الآتي من منظار هبل (Hubble Telescope). ولكن لو كانت تريسي قد ولدت قبل ميلادها بعشر سنوات، لكان من الممكن أن تكون الآن في مصحة للمتخلفين عقلياً، وتمر بنوبات مرضية، ولها دماغ صغير غير نام، هذا إذا كانت ما زالت على قيد الحياة.

لقد بدا على تريسي عند ولادتها أنها طبيعية جداً، لكنها أزعجت أمها خلال الشهر الأول من حياتها بطول نومها مقارنة بأختها الكبرى. وعندما أُجري لها فحص عند ولادتها تبين أن مستوى حمض فينيل ألانين (Phenylalanine) في دمها كان عشرة أضعاف المستوى الطبيعي. والفينيل ألانين حمض أميني أساسي موجود في أشكال البروتينات كلها. لقد كانت تريسي تعاني خللاً وراثياً يمنعها من تكوين أنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلييز (Phenylalanine hydroxylase) الضروري لأيض هذه المادة بصورة سليمة، لذا يحتوي جسمها على كميات زائدة جداً من هذه المادة الجيدة. وعلى الرغم من أن هذا الحمض الأميني ضروري للحياة، فإن وجوده بمستوى عالٍ نجم عنه تسمم خطير للدماغ النامي.

لقد تعرّض والدا تريسي لصدمة عندما سُخّصت تريسي بهذا الاختلال الوراثي، ولكنهما بدأ في الحال بتجريب علاج غذائي صارم كان قد طُوّر حديثاً لهذه الحالة النادرة. ويتعين بوجه خاص على الأشخاص الذين يعانون هذا الاختلال المسمى فينيل كيتونيوريا (PKU) (Phenylketonuria) أن يلتزموا طوال حياتهم بحمية غذائية تحتوي على كمية قليلة جداً من البروتين؛ ليبقى مستوى الحمض الأميني فينيل ألانين منخفضاً مع تناول كمّلات تتضمّن الأحماض الأمينية الأخرى جميعها بكميات ضرورية للنمو الطبيعي للجسم. وعندئذٍ، تخيل كم هي التحديات التي على الأهل مجابهتها ليقبوا طفلة على هذه الحمية الصارمة، وحولها وجبات غذائية مدرسية وحفلات أعياد الميلاد. وتعترف تريسي أنها رفضت حميتها الغذائية عندما كان عمرها 9 سنوات، وأخذت تتناول الأغذية التي مُنعت منها - خصوصاً الجبن - خفيةً. وبعد مرور أشهر عدة على هذه الحال، انخفض مستواها الدراسي المتميز بدرجة كبيرة، وهذا أدى إلى أن تلتحق بصف تقوية الطلاب في مادة الرياضيات مدة قصيرة. وعندما تحقق لتريسي ووالديها أن نتائج رفضها الالتزام بالحمية قد يكون له عواقب وخيمة في المستقبل، فقد توصلا إلى حمية يمكنها تحملها،

وبدلاً جهداً كبيراً في تعليم الآخرين أهمية متابعة مثل هذه الحماية. وما زالت تريسي حتى هذا اليوم ملتزمة بحميتها الخاصة هذه، وعندما تكون في مواقف اجتماعية يكون الآخرون فيها مستمتعين بأطعمتهم الغنية بالبروتينات، فإنها تقول لأصحابها ببساطة:

«إنني أعاني مشكلة طبية، وعليّ أن أبتعد عن تناول البروتينات».

إنها حمية صعبة للغاية، فتطبيقها أصعب بكثير مما يجب أن يقوم به الأشخاص الذين يراقبون احتواء غذائهم على الكوليسترول (Cholesterol). فمثلاً، على تريسي أن تتفادى من احتواء غذائها على الصودا التي تحتوي على مادة أسبارتام (Aspartame)؛ لأن مادة التحلية الصناعية هذه ستتحول إلى فينيل ألانين في الجسم، وستؤدي إلى تبعات وخيمة لشخص يعاني فينيل كيتونيوريا. وعلى الرغم من هذه المحذّرات، فقد كانت تريسي ناجحة جداً. فهي واحدة من أوائل الأشخاص المصابين بمرض فينيل كيتونيوريا الذين حصلوا على شهادة الدكتوراه، وهي تؤدي دوراً مدهشاً بصفته نموذجاً يحتذى به الأشخاص الصغار الذين يعانون الحالة نفسها. وقد كان أحد التحديات الأساسية التي واجهتها أن تقنع شركة التأمين المشتركة معها أن تتكفل بتسديد نفقات وصفة غذائها الخاص التي تُقدَّر بنحو 1,300 دولار شهرياً. قد يفكر الإنسان في أنه ليس من المعقول أن يكون هناك علاج ثبت علمياً أنه فاعل جداً ضد مرض خطير، غير متضمّن في التأمين الصحي، لكن النظام العقيم للتأمين الصحي في الولايات المتحدة الأمريكية لا يستجيب دائماً إلى مثل هذا المنطق القوي.

لمّا كان فينيل كيتونيوريا مرضاً وراثياً متنحياً، فيمكن استنتاج أن والدي تريسي لا بد من أن يكونا حاملين للمرض. وقد كان أخوا تريسي الأصغر من مصابين بفينيل كيتونيوريا، حيث شخّصت إصابة كل منهما خلال الأيام القليلة الأولى بعد الولادة. وهذا الأمر يثبت نقطة مهمة متعلقة بحسابات خطر الإصابة بالمرض الجيني.

فعلى الرغم من أن احتمالية إصابة كل مولود لأبوين حاملين للمرض هي $1/4$ (الشكل 2.2)، فإن هذا الخطر عديم الذاكرة، لذا فإن احتمالية إصابة أطفال عائلة لديها أربعة أطفال بهذا الجين المتنحي تكون ما بين صفر وأربعة. وفي حالة تريسي، كان هناك أربعة أطفال وفيهم ثلاثة مصابون؛ فقد أفلتت أختها من هذا المصير الذي ألمّ بالثلاثة

الآخرين، وقد خضع أخاوها الاثنان أيضاً لبرنامج الحمية الغذائية الخاص بمرض فينل كيتونيوريا، وتخرّج كلاهما في الجامعة، وهما يتابعان حياتهما المهنية في مجال الاتصالات. إن مرض فينل كيتونيوريا أفضل مثال صارخ لمرض وراثي 100%، لكن يمكن اتقاء تبعاته عن طريق المعالجة البيئية.

وهناك مثال ثانٍ حديث جداً لتقدم مثير في العلاج الطبي لمرض جيني، يتعلق بطفل عمره خمس سنوات ونصف، اسمه بليك ألثوس (Blake Althaus). لقد لاحظ كثيرون بعد ولادة بليك بقليل أن أصابعه طويلة ولطيفة، وتصوّروا له مستقبلاً باهراً في أن يصبح عازف بيانو، لكن أمه قلقت عندما لاحظت وجود انحناء محتمل في عموده الفقري، ثم لاحظ طبيب العيون مشكلة إضافية تتمثل في إزاحة عدستي عينيه، لكن القلق الأشد جاء عندما بيّنت صورة الموجات فوق الصوتية لقلبه أن الجزء الأول من الشريان الأبهر – وهو أكبر شريان في الجسم، ويخرج مباشرة من القلب – قد بدا متضخماً وقابلاً للتمزق المفاجئ في المستقبل، وهذا ما يؤدي إلى خطورة عالية للموت المفاجئ.

أخبر الوالدان بأن ابنتهما مصاب بحالة خطيرة تعرف باسم متلازمة مارفان (Marfan syndrome). واعتماداً على التضخم السريع للأبهر، توقع أحد الأطباء ألا يعيش بليك أكثر من سنتين. وفي ظل هذه المحنة الشديدة، بحث الوالدان في شبكة الاتصالات، واتصلاً أخيراً بالدكتور هال ديتز (Hal Dietz) من جامعة جونز هوبكنز (Johns Hopkins University)، وهو خبير عالمي في مجال متلازمة مارفان، حيث طمأن الدكتور ديتز الوالدين أن توقع الحياة القصيرة لابنتهما فيه تشاؤم زائد، لكنه حذرهما من أن بليك يحتاج إلى متابعة حثيثة، وقد يحتاج إلى عملية جراحية قريباً لحل مشكلة الشريان الأبهر المتضخم لديه.

لكن أمراً مثيراً حصل بعد ذلك، فاعتماداً على سنوات من البحث العلمي الذي ابتدأ بخلايا مزروعة في الأطباق، تبعته دراسات باتخاذ الفئران حيوانات تجارب لدراسة متلازمة مارفان، توصل الدكتور ديتز إلى عقار يبطل تلف الأبهر أو يوقفه. والأفضل من ذلك أن

العقار المسمّى لوسرتان (Losartan) قد مضى على استعماله أكثر من 10 سنوات لمعالجة الضغط، وكان يُعرف أن إعطاءه للأطفال آمن.

وعلى هذا الأساس، فقد بدأ إعطاء بليك عقار لوسرتان عندما كان عمره 18 شهراً فقط، وحبس والداه أنفاسهما، حيث أظهرت الفحوص بالموجات فوق الصوتية حتى ذلك التاريخ أن أبهر بليك كان يتمدد بإطراد وخطورة، ولكن بعد أشهر قليلة من تناول العلاج، توقف تضخم الأبهر. وعلى مدى السنوات الأربع الآتية نما بليك دون أن يتوسع الأبهر، حيث أصبح هذا الشريان بحجمه الطبيعي تقريباً عندما بلغ عمر بليك الآن خمس سنوات ونصف.

تتجم متلازمة مارفان عن طفرة في جين مسؤول عن تصنيع مادة فيبريلين (Fibrillin)، وهي مادة بروتينية أساسية في تركيب النسيج الضام الذي يدخل في تركيب الأبهر والعمود الفقري والألياف التي تربط عدسة العين بمكانها. وعند اكتشاف هذه الطفرة منذ 20 سنة تقريباً، اعتقد معظم الباحثين أنه من الصعوبة البالغة معالجة هذه المتلازمة طبيياً؛ لأن إمكانية التعويض عن خلل في بروتين تركيبى أصعب بكثير من التعويض عن إنزيم ضروري للمساعدة على إتمام مسار أيضي. إن الأمر يشبه بناء بيت من الآجر باستخدام آجر معطوب سيئ، ويتعين عليك لحل المشكلة أن تقوّم جميع الآجر المستعمل في البناء. لكن الدكتور ديتز وفريقه تحدوا هذه الفكرة التقليدية، فقد بينوا في نهاية الأمر أن للفبريلين وظيفة أخرى مهمة: إنه يرتبط ببروتين آخر يسمى TGF - بيتا (TGF - beta). فغند وجود اختلال في بروتين فيبريلين، كما هو الحال في متلازمة مارفان، يكون هناك كميات كبيرة غير طبيعية من TGF - بيتا تدور في الدم. وافترض الباحثون أن هذه الزيادة غير الطبيعية داخل الجسم هي التي تسهم في تضخم الأبهر. وقد كان هذا هو الدافع الذي أدّى إلى تجريب عقار لوسرتان، نظراً إلى أنه يستعمل في حالات ارتفاع ضغط الدم، وله فائدة إضافية، حيث يعمل عمل مضاد لزيادة بروتين TGF - بيتا. لقد كانت التجارب الأولية التي جرّب فيها هذا العقار على أشخاص مصابين بمتلازمة مارفان بصورة خطيرة، مثل حالة بليك، واعدة جداً.

يجري الباحثون الآن دراسة تجريبية سريرية على عدد كبير من المصابين بمتلازمة مارفان للتحقق هل سيفيد عقار لوسرتان المرضى البالغين المصابين بمستوى أقل خطورة

من حالة بليك؟ ومن المشاهير البالغين الذين أصيبوا بمتلازمة مارفان، وماتوا فجأة نتيجة تمزق شريان الأبهر فلوهايمان (Flo hyman) أحد نجوم لعبة كرة الطائرة، وجوناثان لارسون (Jonathan Larson) مؤلف مسرحية رنت (Rent) المشهورة التي تُعرض على مسارح برودواي (Broadway) في نيويورك. ومن المحتمل أن كثيراً من هذه الوفيات الأليمة يمكن منع حدوثها، نظراً إلى وجود علاج لوسرتان.

من يريد أن يفحصك؟ ولماذا؟

هناك كثير من الأمراض، مثل التليف الكيسي وفينل كيتونيوريا، ينتج من تشخيصها من خلال الفحص البيوكيميائي أو تحليل DNA توقع قوي جداً باحتمالية الإصابة بالمرض، وأن الإجراءات العلاجية أيضاً ممكنة. ويُجرى الاختبار أحياناً للأفراد للكشف عن وجود حالة وراثية قد تحتاج إلى التدخل المباشر، ويُجرى في أحيان أخرى للأبوين لمعرفة إن كانا يحملان طفرة وراثية لا تؤثر في صحتهما، لكنها قد تعرض أطفالهما المصابين لخطورة مستقبلية. نستعمل في عالم الطب الحديث مصطلح الفحوص الوراثية أو الجينية؛ لتشمل الاختبارات التي تُجرى على نطاق واسع على مجموعة كبيرة من السكان، بغض النظر عن تاريخهم العائلي أو الطبي السابق. ويعني الاختبار الجيني شيئاً محدد الهدف في وضع يكون فيه احتمال حدوث مشكلة ما كبيراً جداً.

فحوص حديثي الولادة

تمثل تريسي بيك الحاصلة على شهادة الدكتوراه في فيزياء الفلك قصة نجاح مدهشة لأهمية فحص الأطفال حديثي الولادة. وقد بدأت معظم ولايات أمريكا فحص حديثي الولادة لمرض فينل كيتونيوريا في ستينيات القرن العشرين، ومع مرور الوقت، أضيفت حالات أخرى إلى قائمة الفحوص المطلوبة، وقد كان التركيز على تلك الحالات التي يمكن أن تؤدي فحوصها إلى النجاح في العلاج، وكذلك الحالات التي يكون التشخيص المبكر لها واضح الفائدة.

وقد أدت نتائج الفحوص التي تُجرى إلى علاج بالعقاقير أحياناً، وإلى حماية خاصة في أحيان أخرى، أو إلى الجراحة وغيرها من الاحتمالات العلاجية في بعض الأحيان.

توصي مؤسسة مارش أوف دايمز (March of Dimes)، وهي مؤسسة أمريكية غير ربحية تُعنى برعاية الأمومة والطفولة، بإجراء فحوص لـ 29 حالة. وتشير الإحصاءات إلى أن 4,000 طفل تقريباً يُشخّصون سنوياً بإحدى هذه الحالات. والولايات جميعها حالياً تجري فحوص فينل كيتونيوريا، ونقص إفراز الغدة الدرقية، وارتفاع نسبة الجالاكتوز في الدم، والأنيميا المنجلية للأطفال حديثي الولادة، ووجب الانتباه السريع لنتائجها. ومع أن نقص إفراز الغدة الدرقية لا يرتبط بسبب جيني واحد عادة، فإن الكشف المبكر لهذه الحالة ضروري جداً، فإذا كان طفلك مصاباً بنقص إفراز الغدة الدرقية، فمن الضروري تعويض نقص هرمون الغدة الدرقية حالاً للسماح بنمو الدماغ نمواً طبيعياً. أما زيادة تركيز الجالاكتوز في الدم، فهي حالة ناجمة عن طفرة تمنع أيض سكر الجالاكتوز الموجود في الحليب، ومن ثم تحويله إلى سكر جلوكوز، ويمكن معالجة هذه الحالة بالحمية الغذائية.

أما مرض أنيميا الخلية المنجلية (الذي ذكر سابقاً) فهو يصيب واحداً من كل 400 طفل أمريكي من أصل إفريقي. ويؤدي التشخيص المبكر لهذا المرض إلى رعاية صحية يقظة، وفيها العلاج المبكر باللقاحات والبنسلين للتفادي من خطر الإصابة بالأمراض البكتيرية الخطيرة التي يكون الأطفال المصابون بأنيميا الخلية المنجلية عرضة للإصابة بها على وجه الخصوص.

هناك كثير من الولايات التي يُفحص فيها الأطفال حديثو الولادة للكشف عن مرض التليف الكيسي؛ لأن هناك دليلاً جيداً على أن التشخيص المبكر للمرض يؤدي إلى رعاية صحية وتغذية أفضل.

ويمكن الاطلاع على قائمة الحالات كلها التي توصي مؤسسة مارش أوف دايمز بإجراء فحوص لها على موقع المؤسسة <http://www.marchofdimes.com/professionals/14332-15455.asp>.

ومن الحالات المهمة في هذه القائمة الضعف السمعي الخلقي، الذي يصيب اثنين أو ثلاثة تقريباً من كل 1,000 من الأطفال حديثي الولادة. ويمكن أن ينجم هذا المرض عن عدد كبير من الطفرات، وقد لا تكون له أسباب جينية. فقد يعيش الطفل من دون الفحص

المبكر للضعف السمعي أشهراً عدة، وفي هذه الحالة يتأثر نمو الكلام واللغة لديه إلى الحد الذي قد يكون من الصعب إعادته وتصحيحه.

ومن المتوقع أن تطول قائمة الحالات التي تحتاج إلى فحص كلما تقدمت البحوث الطبية. ويتطلب فحص حديثي الولادة حالياً قطرات قليلة من الدم تؤخذ من كعب الطفل، وتوضع على بطاقة تعمل عمل ورقة ترشيح، ثم تُحلل في مختبر مركزي. ومن التقنيات الحديثة جداً التي تُتبع في بعض الولايات الأمريكية ما يسمح بإجراء فحوص لقائمة طويلة من الاختلالات في الأحماض الأمينية والأحماض العضوية والسكريات، وهي قائمة أطول مما توصي به مؤسسة مارش أوف دايمز. وقد تكون هناك مشكلة في بعض الأحيان، وذلك عندما يظهر أن أحد الأطفال حديثي الولادة يعاني حالة غير طبيعية لم تكن معروفة أو موصوفة سابقاً. وقد تكون بعض هذه الحالات غير مؤذية، ولكن بعضها الآخر قد يؤدي إلى تخلف عقلي أو حتى إلى الموت. وقد تكون مجابهة مثل هذه الحالات الناجمة عن اختلال أيضي والتعامل معها مزعجة جداً لمختصي الرعاية الصحية، ومثيرة لأعصاب الوالدين بشدة. ولكن على الرغم من ذلك، فإنه مما لا شك فيه أن إجراء الفحوص لحديثي الولادة يُعد تقدماً لافتاً في تعرّف الحالات الوراثية القابلة للعلاج مبكراً.

ويبدو من المؤكد أن فحوص حديثي الولادة ستتطور إلى مسح أكثر شمولاً وتوسعاً. فكلما نقص أجر فحص السلسلة الجينية للجينوم الكامل باطراد، الذي من المتوقع أن يصل إلى أقل من 1,000 دولار خلال السنوات الخمس إلى السبع القادمة، كان الحوار للحصول على هذه المعلومات وقت الولادة عميقاً جداً، وقد يكون هذا الأمر مدعاة لبعضنا إلى القلق. يصور أحد مشاهد فيلم جاتاكا (*GATTACA*) الذي ظهر سنة 1997 غرفة ولادة مزودة بأحدث تجهيزات التقانة، حيث يحلل الجينوم مباشرة بعد الولادة، ليظهر توقع مصير مرعب لبطل الفيلم في المستقبل. ليس هذا مستقبنا: فالجينات ليست مصيرنا عموماً خاصة في الحالات الشائعة، مثل أمراض القلب والسكري والسرطان، ولكن قد تظهر قريباً نسخة من جاتاكا أكثر اعتدالاً.

ولديّ كثير مما سأقولُه لاحقاً في هذا الكتاب حول الخصوصية الوراثية وحق عدم معرفة مواطن الخطر المستقبلية. ففي نهاية الأمر، عندما تحدد سلسلة DNA، يفقد

الشخص فرصته لأن يقول: «لا، أشكركم». ومن ناحية أخرى، كلما عرفنا المزيد عن طرائق التدخل الفاعلة المتعلقة بأخطار الإصابة الجينية، وكلما علمنا أن التدخل مبكراً في بداية الحياة له مزايا جوهرية، كان من الضروري جداً تحديد هذه المعلومة عند الولادة مباشرة. ولعل أحد الحلول الوسط الممكنة، إيجاد طريقة لحجب المعلومات غير الضرورية عن الشخص إلى أن يصل إلى عمر 18 سنة، وعندئذٍ يستطيع أن يقرر إن كان يريد أن يعرف نتائج الفحص.

يتراجع كثيرون تراجعاً فطرياً عندما يتخيلون مستقبلاً شبيهاً بمستقبل جاتاكا، خذ حالة البدانة مثلاً، فهذه المشكلة موروثية غالباً، إذ تقترح التقديرات أن 60% - 70% من وزن الشخص البالغ تحدده الجينات، وقد اكتشف كثير من هذه الجينات حالياً. فإذا ولدت طفلة بدرجة عالية من الخطورة الجينية للإصابة بالبدانة، فإنه يمكن إجراء تعديل في وجباتها الغذائية منذ طفولتها بدلاً من الانتظار إلى أن تصل إلى عمر خمس سنوات أو أكثر، وقد أصبحت ذات وزن زائد، وتعودت على مقادير طعام زائدة في كل وجبة.

فحوص الحاملين للطفرات الجينية

يكون حاملو الطفرات في الحالات المتنحية الوراثة طبيعيين غالباً، ولكن احتمالية إصابة الطفل المولود لأبوين حاملين هي 1/4 (الشكل 2.2). لقد كان أول جهد كبير لتوفير فحوص خاصة بالحاملين للطفرات الجينية تلك المتعلقة بمرض تاي - ساكس (Tay - Sachs)، الذي يظهر أساساً، وليس مقتصرًا على الأشخاص من أصول يهودية أوروبية شرقية (الأشكناز) (Ashkenazi). وينمو الأطفال المصابون بمرض تاي - ساكس بصورة طبيعية خلال الشهور الستة الأولى من حياتهم، لكن كلما تجمعت المادة التي لا يستطيعون أيضاً وتخزنت في الدماغ، حدث تلف تدريجي وتدهور مطّرد يشمل العمى والصمم والشلل، وتحدث الوفاة عادة ما بين 4 - 5 سنوات من العمر، ويؤدي هذا المرض إلى عدم قدرة الجسم على تصنيع إنزيم يسمى هكسوأمينيداز أ (Hexoaminidase A). وقد طُوّر اختبار لفحص هذا الإنزيم في السبعينيات من القرن العشرين، وتبين أن واحداً من كل 30 يهودياً أشكنازياً تقريباً يحمل هذه الطفرة المتنحية.

وقد توافرت بعد استشارات مطولة للمجتمعات اليهودية، فحوص لتحديد حاملي هذه الطفرة فيهم خلال سبعينيات القرن العشرين. وقد كان هناك اهتمام كبير بهذا الأمر، فالأزواج الذين كانوا حاملين لمرض تاي - ساكس، كانت لهم رغبة في أن يعرفوا ذلك، ليتخذوا قراراً بخصوص الإنجاب تفادياً من ولادة طفل مصاب بهذه الحالة المفزعة. وقد عرض على الأزواج الحاملين للطفرة خيارات عدة تشمل التبني أو التلقيح الصناعي من أفراد غير حاملين لديهم الاستعداد لتقديم ذلك، أو إجراء فحوص للجنين قبل الولادة لأولئك الذين يرغبون في الإنجاب، وفي حالة إصابة الجنين يمكن إنهاء الحمل بإسقاط الجنين المصاب.

لقد كانت نسبة الفاحصين لحاملي طفرة تاي - ساكس عالية جداً، وبهذا انخفضت أعداد الأطفال اليهود المصابين بهذا المرض إلى الصفر تقريباً. ومن السخرية، أن هذا المرض يُرى حالياً في أطفال الأعراق الأخرى غالباً، حيث إن نسبة وجود الطفرة بينهم منخفضة جداً، ولا تتوافر لديهم برامج فحوص لها.

وقد كانت هناك جهود أخرى في سبعينيات القرن العشرين لإقرار فحوص مبرمجة لحاملي طفرة أنيميا الخلية المنجلية؛ لأن واحداً من كل 10 أمريكيين من أصل إفريقي يحمل هذه الطفرة، لكن النتائج في هذه الحالة كانت أقل نجاحاً بكثير. وعلى الرغم من أن الجهود كانت صادقة النية ومدعومة بزعماء من المجتمعات الأمريكية من أصول إفريقية، فقد كان هناك خلط كبير بين أن تكون مصاباً بأنيميا الخلية المنجلية وأن تكون حاملاً لهذه السمة أو الطفرة. فسمة الخلية المنجلية لا يتبعها أساساً أي شيء يؤثر في صحة حاملها، إلا في أحوال استثنائية كحالة وجوده في طائرة تطير على ارتفاعات عالية، دون تكييف الضغط في مقصورة الطائرة، لكن هذه المعلومات لم تكن مفسرة بوضوح دائماً، والأسوأ من ذلك أنه على الرغم من إمكانية تعرّف حامل الخلية المنجلية من خلال إجراء فحص بسيط طوّر في سبعينيات القرن العشرين، فلم يكن هناك فحص فاعل للأجنة قبل الولادة في تلك الأيام، لذا فقد كانت خيارات الأزواج الحاملين محدودة أكثر من تلك التي كانت متوافرة في حالة مرض تاي - ساكس. وقد كان من يجري الفحص غالباً من البيض، أما المفحوصون فقد كانوا في العادة من السود، وقد أدى هذا الوضع إلى الظن أن هناك برنامجاً لتحسين النسل، وآل في النهاية إلى إيقاف معظم برامج الفحوص المحمولة المتقلة.

وقد برز مع اكتشاف الأساس الوراثي لمرض التليف الكيسي، فرصة توفير معلومات للأزواج عن خطورة ولادة أطفال مصابين بالتليف الكيسي، لكن هذا الأمر لم يكن خالياً من الاختلاف في وجهات النظر. فبعد كل شيء، طرأ تحسن مطرد على بقاء المصابين بالتليف الكيسي أحياناً (الشكل 5.2)، لذا فإن هذه صرخة بعيدة عما هو الحال عليه لمرضى تاي - سايكس. وبغض النظر عن ذلك، فقد أشارت دراسات بحثية في تسعينيات القرن العشرين إلى اهتمام الأزواج للحصول على المعلومات المتعلقة بمرض التليف الكيسي.

لكن هناك مشكلة رئيسية في هذه الحالة، فنظام الرعاية الصحية لدينا لا يشجع على إجراء فحوص للأفراد أو الأزواج قبل حصول الحمل. وحالياً يُجرى فحص الحاملين لطفرة التليف الكيسي أول مرة في الأحوال جميعها تقريباً عند زيارة الحامل الأولى للطبيب النسائي، حيث يكون الحمل عندئذٍ قد حصل. وفي رأي كثير منا، فإن استراتيجية فحص الأزواج قبل بداية الحمل على نحو ما هو الحال عليه في مرض تاي - ساكس تكون أفضل بكثير؛ لأنها تحفظ وجود عدد من الخيارات أمام الأزواج. فلو كان عمري أصغر مما أنا عليه، وكنت على وشك أن أبدأ بتكوين أسرة، فإنني سأكون راغباً في فحص نفسي وتشجيع زوجتي على القيام بمثل ذلك، ليس لغرض مرض التليف الكيسي فحسب، وإنما لتعرف قائمة طويلة من الأمراض المتنحية. فحالياً هناك حالة واحدة من كل 1,000 حالة حمل في أمريكا تتضمن مرضاً كان يمكن توقعه عن طريق إجراء فحوص لحاملي المرض. قد تصيبك الدهشة عندما تعلم كم ستكون مثل هذه الفحوص مثيرة للصدمة؛ لأن الجين المتنحي يمكن أن ينتقل من جيل إلى آخر دون أن تكون هناك أي علامة تدل على وجوده. لكن نظامنا الحالي الذي يرجئ فحوص الحاملين إلى أن يحصل الحمل يجبر الزوجين على اتخاذ خيارات صعبة، ويحرمهما البدائل التي كانت ممكنة قبل الحمل التي كان يمكن أن يفضلها على الخيارات الحالية.

هناك كثير مما يمكن قوله عن فحوص الحاملين للمرض. فما مدى دقة هذه الفحوص؟ لعلك تذكر أنه على الرغم من أن مرض التليف الكيسي ينجم عن طفرة في جين CFTR، فإن هناك ما يزيد على ألف طريقة مختلفة لحدوث خطأ في قراءة هذا الجين. ولمحاولة تحديد أكبر عدد من الحاملين لطفرة هذا الجين، دون أي زيادة في أجر هذه الفحوص

بصورة كبيرة، فإن معظم الفحوص الحالية لحاملي هذه الطفرة تبحث عما يزيد على 23 طفرة شائعة لهذا الجين، وتبعاً لذلك يمكن تعرّف 90% تقريباً من الحاملين لهذا المرض. ويعني هذا أنه يمكن أن يولد أطفال مصابون بالتليف الكيسي لوالدين كانت نتيجة فحص أحدهما سلبية.

لا يجوز مطلقاً أن يجري فحص الحامل للمرض دون موافقته على من سيجري هذا الفحص. وهذا الأمر ضروري ولا سيما عندما يكون إجراء فحص الحاملة للمرض في أثناء وجود حمل. فبعد كل شيء، فإن تعرّف خطورة إصابة الجنين بالتليف الكيسي أو أي مرض متنحّ آخر سيضع الزوجين أمام خيارات صعبة. فإذا لم يكن الوالدان راغبين في الحصول على المعلومة حول احتمالية إصابة الطفل قبل الولادة - كأن يكونا مثلاً ضد فكرة إسقاط الحمل تحت أي ظرف من الظروف - فإنه من المناسب لهما أن يمتنعا عن إجراء مثل هذه الفحوص.

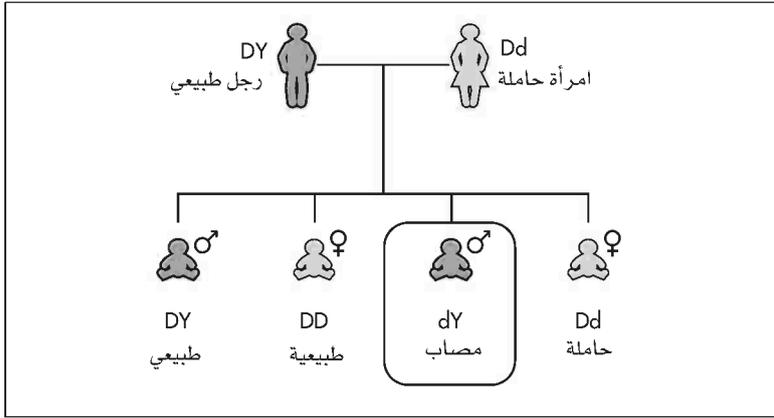
وعلى كل حال، فإن من الأهمية معرفة أن إجراء الفحص لا يعني بالضرورة قراراً بإجهاض الحمل المصاب، فبعض الأزواج يرغبون في معرفة نتيجة الفحوص لتهيئة الظروف لولادة طفل ذي احتياجات صحية خاصة.

وإضافة إلى إجراء فحص لتحديد تسلسل الجينوم كاملاً للأزواج جميعاً قبل حصول الحمل، فإن هناك فحوصاً أخرى لحاملي الطفرات الجينية قيد البحث في المستقبل القريب. وأحد هذه الفحوص المأخوذة في الحسبان حالياً فحص الإصابة بمرض الضمور العضلي الشوكي (SMA) (*spinal muscular atrophy*). فالأطفال المتأثرون بهذه الحالة المتنحية يظهرون طبيعيين عند الولادة، لكنهم يفقدون قدرتهم على تحريك عضلاتهم خلال الأشهر الأولى من الحياة، ويتطور هذا الأمر في النهاية إلى شلل كامل وترهل يؤديان إلى وفاة الطفل، وهو في السنة الثانية من العمر. وهناك نحو 1 من كل 40 فرداً يحمل طفرة هذا المرض، وهذا يعني أن حالة واحدة من كل 1,600 حالة حمل هي في حالة خطر الإصابة، وأن فرصة إصابة المواليد في هؤلاء هي الربع. وكما هو الحال في الأمراض المتنحية كلها، لا تظهر أي أعراض على حاملي طفرة المرض، ولا يوجد أيضاً تاريخ عائلي لهذا المرض. ومع الأخذ في الحسبان خطورة هذا المرض، فإنه من الأفضل أن يُفحص حاملو المرض كما

هو الحال الخاص بمرض تاي - ساكس. ولسوء الحظ، فإن الفحص الوراثي لمرض الضمور العضلي الشوكي معقد نوعاً ما. فأساس المرض هو فقدان نسخة كاملة من جين مزدوج؛ لذا لا يمكن الكشف عن وجود الطفرة إلا بتحليل الدقيق لعدد كبير نسبياً من نتف صغيرة من DNA، حيث يكشف الفحص الموجود حالياً عن 94% من حاملي المرض، لكنه يتطلب مئات عدة من الدولارات.

وهناك فحص آخر يُجرى حالياً، وهو الكشف عن متلازمة كروموسوم X الهش (Fragile X Chromosome). وقد اشتق اسم هذه الحالة من حقيقة أن كروموسوم X للذكر المصاب، يحتوي في الأغلب على بقعة هشة يمكن الكشف عنها تحت المجهر بعد معالجة الخلايا المزروعة في المختبر بمواد كيميائية معينة. وقد كان هذا التحليل المعقد الصعب هو الفحص الوحيد المتاح حتى سنة 1990. وفي ذلك الوقت، لم يكن الأساس الجزيئي لهذا المرض معروفاً، فهناك جين معين على كروموسوم غير نشط في هذه الحالة، أدى إلى المضاعفة الترادفية لسلسلة CGG في الجين «نحو الأعلى»؛ حيث يوجد في الأشخاص الطبيعيين أقل من 45 تكراراً من تكرارات CGG، فإذا زاد عدد التكرارات على 200 نسخة، فإن ذلك يؤدي إلى إيقاف عمل الجين. ولما كان هذا الجين موجوداً على كروموسوم X، حيث إن للإناث كروموسومي X وللذكور كروموسوم X واحداً، فإن المرض يؤثر في الأولاد أكثر مما يؤثر في البنات.

ويبين (الشكل 6.2) مثلاً واقعياً للوراثة المرتبطة بكرموسوم X. فقد تكون الإناث حاملة للحالة المتنحية المرتبطة بكرموسوم X، لكنهن لا يتأثرن عموماً بهذه الحالة؛ لأن لديهن كروموسوم X آخر طبيعياً. لكن الطفل الذكر المولود من امرأة حاملة للمرض تكون فرصة إصابته بهذه المتلازمة 50%، لكنك لن تجد نقل هذه المتلازمة من ذكر إلى آخر مطلقاً؛ لأن الأب لا بد من أن ينقل كروموسوم Y وليس كروموسوم X إلى أطفاله الذكور.



الشكل 6.2: الوراثة المرتبطة بـكروموسوم X، حيث يصاب الذكور فقط؛ لأن لديهم كروموسوم X واحداً. يمثل الحرف «D» النسخة الطبيعية للجين، في حين يمثل حرف «d» النسخة غير الطبيعية.

إن متلازمة كروموسوم X الهش هي الثانية مباشرة بعد متلازمة داون (Down syndrome) المسببة للتخلف العقلي. ويتأثر بهذه المتلازمة تقريباً 1 من كل 4,000 ذكر، وتحصل هذه المتلازمة في مختلف الأعراق، وغالباً لدى العائلات التي ليس لها سجل في أمراض التخلف العقلي. إضافة إلى أن هذه الحالة غير طبيعية نوعاً ما من حيث كونها ناجمة عن طفرة متنحية مرتبطة بـكروموسوم X، وأن نحواً من ثلث الإناث الحاملات لطفرة المتلازمة لديهن ضعف في القدرات التعليمية، بل تخلف عقلي معتدل.

ونظراً إلى أهمية هذه الحالة، وكثرة الحاملين لها وتوافر فحص DNA (مع أنه ليس سهلاً من ناحية تقانة)، فهناك طلبات متزايدة لتوفير فحص الكشف عن الحاملات للكروموسوم X الهش للإناث جميعاً. وعلى كل حال، لا يوجد حتى الآن إجماع للمضي في هذا المسار.

ومن المتوقع أن تتغير طبيعة الحوار المتعلق بمدى تناسب الفحوص الكاشفة عن حاملي الطفرات الجينية في السنين القليلة القادمة، كلما ازداد أعداد الأشخاص الذين تعرفوا التسلسل الكامل لجينومياتهم أكثر فأكثر، ومدى اتضاح جميع مواطن الخطر المتعلقة بكونهم حاملي طفرات معينة، وتوفير فرصة للأزواج ليتعرفوا هذه المواطن قبل حصول الحمل لدى الزوجات. وقد يكون من المحتمل خلال عقود قليلة أن ينظر الناس إلى

الوراء وهم غير مصدّقين لما كانت عليه أحوالنا، حيث كنا نجري الفحوص الكاشفة لعدد قليل فقط من حالات الحاملين للأمراض الوراثية. وإنهم أيضاً سيُدهشون ويفزعون، كما هو حالي الآن، كيف أن نظام الرعاية الصحية لدينا قد وضع عدداً كبيراً من الأزواج في موقف صعب لا ضرورة له، نتيجة عدم اطلاعهم على الطفرات التي يحملونها إلا بعد حصول الحمل وتقدم الجنين في العمر.

فحوص الأم الكاشفة للعيوب الخلقية

لو كنتِ أمّاً، وكنْتِ حاملاً خلال العشرين سنة الأخيرة، لكان من المحتمل أنك قد أجريتِ فحوصاً متنوعة تشمل فحص الموجات فوق الصوتية (Ultrasound) وفحوص الدم؛ لتقويم وضع الجنين في الثلث الأول أو الثاني من الحمل. تستعمل طرائق الفحص بالموجات فوق الصوتية عادة مرات عدة في أثناء مرحلة الحمل، حيث يمكن من خلالها الكشف عن تشوهات تشريحية جنينية وفيها عيوب القلب الخلقية. وتستعمل فحوص الدم أساساً للكشف عن وجود اختلالات في كروموسومات الجنين مثل متلازمة داون (الناجمة عن وجود كروموسوم زائد للزوج الكروموسومي 21)، أو اختلالات في القناة العصبية تتضمن شذوذاً في تكون الحبل الشوكي تتراوح شدته ما بين حالات خفيفة من العمود الفقري الأشرم وحالات شديدة الخطورة، مثل عدم تكوّن الدماغ تكوّنًا كاملاً.

إن الفحوص الكاشفة عن اختلالات القناة العصبية والاختلالات الكروموسومية المتوافرة حالياً هي فحوص غير مباشرة، تشمل تقويم مستويات بروتينات معينة في دم الأم الحامل، وتصوير الجنين بالموجات فوق الصوتية لمحاولة تعرّف أي مؤشر تحذيري لهذه المشكلة. ويمكن إجراء فحص الدم للحامل ما بين الأسبوعين 11 و 13 بعد آخر دورة طمث لها، ويشمل هذا الفحص قياس نوع معين من هرمون الحمل hCG (Human Chorionic Gonadotropin)، وبروتين آخر يسمى بروتين البلازما (أ) المصاحب للحمل (PAPFA) (Plasma Associated Pregnancy Protein – A). أما فحص الموجات فوق الصوتية فيمكن الكشف فيه عن مدى ثخونة مؤخرة عنق الجنين؛ لأن زيادة ثخونة هذا الجزء تحدث نتيجة خلل كروموسومي في الجنين غالباً.

وهناك بديل آخر لهذه الفحوص الكاشفة يتمثل في فحص يُجرى لمعظم النساء الحوامل خلال الثلث الثاني من الحمل، ما بين الأسبوعين 15 و20 من آخر دورة طمث للحامل. ويقيس هذا الفحص مستويات ثلاث إلى أربع مواد في دم الأم، حيث يقيس (الفحص الثلاثي) مواد ألفا فيتوبروتين (Alpha – fetoprotein) (AFP) وhCG، وهرمون الحمل المسمى إستريول (estriol). أما الفحص الرباعي فيقيس مادة رابعة إضافية هي إنهيبيين أ – (Inhibin A) التي يمكن من خلال قياسها الكشف عن متلازمة داون بدقة تصل إلى 80%؛ أي إن هذا الفحص يمكن من الكشف عن 80% من الحالات جميعها. ويمكن للفحص الثلاثي أو الرباعي أن يكشف عن 75 – 80% من حالات العمود الفقري الأشرم، وما يقرب من 100% من حالات عدم تكوّن الدماغ كاملاً.

ومن الأهمية معرفة أن هذه فحوص كاشفة، ولا تعطي تشخيصاً مؤكداً للمرض أو الحالة. فهذه الفحوص تشمل نتائج إيجابية خاطئة قد تسبب كثيراً من القلق للوالدين. ومن الأسباب الشائعة للفحوص ذات النتائج الإيجابية الخاطئة أن يكون عمر الجنين عند الفحص أكبر أو أصغر بأسابيع عدة مما كان يظن سابقاً، لكن توجد أسباب أخرى للنتائج الإيجابية الخاطئة تبقى غامضة، ويراعى ألا يُغض الطرف عن الأهمية النهائية لحالة الشك هذه بخصوص صحة الجنين على المدى الطويل.

ولا يجوز أن تُجرى هذه الفحوص الكاشفة لأي امرأة دون أن يوضح لها بصورة كاملة أهدافها ونتائجها المتوقعة. ولسوء الحظ، تقدم الفحوص الكاشفة بصورة سريعة غالباً، انطلاقاً من أن الوالدين المهتمين بهذا الأمر يرغبان في الحصول على هذه المعلومة، ومما لا شك فيه أن الخوف من المقاضاة أيضاً يدعو أطباء النسائية والتوليد إلى التحقق من إجراء هذه الفحوص الكاشفة.

ستطراً تغييرات أساسية على الفحوص الكاشفة للأمهات لتعرّف اختلالات الولادة في المستقبل القريب. ومن أكثر هذه التغييرات إثارة إجراء الفحص الكاشف عن DNA الجنين في دم الأم، لكشف أي اختلالات كروموسومية، كالاختلالات التي تسبب متلازمة داون بصورة مباشرة. لقد كانت هناك محاولات لإجراء ذلك بفاعلية قبل أكثر من عقد، لكن لم تظهر طريقة عملية موثوق بها تتعلق بذلك إلا خلال السنة أو السنتين الأخيرتين،

وتعتمد هذه الطريقة على حقيقة وجود كميات قليلة حرة من DNA أو RNA انتقلت من الجنين إلى دم أمه. وتمكّن الطرائق الحديثة هذه من الكشف المباشر عن إصابة الجنين بمتلازمة داون ما بين الأسبوعين 12 و14 من بداية الحمل. لكن ما زالت هذه الطرائق في حاجة إلى إثبات فاعليتها من خلال دراسات شاملة قبل توفيرها على نطاق واسع.

التشخيص الرهلي والمشيمي للجنين قبل الولادة

إن الفحوص الكاشفة المذكورة سابقاً لدم الأم لا تؤدي إلى نتائج مؤكدة، لذا فإن الاشتباه بوجود اختلال كروموسومي لا بد من أن يُتبع حالياً بفحص يعتمد على الحصول على خلايا من الجنين نفسه للتحقق من أن الجنين مصاب بهذا الاختلال حقيقة، لكن إجراء مثل هذا الفحص خيار شخصي، ولا تختار الأمهات كلهن متابعة إجراء هذا الفحص. والفحص الذي يُجرى لهذا الغرض في غالب الأحيان وخلال السنوات الأربعين الماضية هو فحص السائل الرهلي (الأمنيوني) للجنين، وهو يجري عموماً ما بين الأسبوعين السادس عشر والعشرين من بداية الحمل، وتعتمد هذه الطريقة على إدخال إبرة من خلال بطن الأم الحامل لتصل إلى السائل المحيط بالجنين، وتُسحب كمية متوسطة من هذا السائل. فالخلايا التي تكون طافية في السائل تكون متحررة من الجنين، حيث تؤخذ هذه للزراعة في المختبر، ثم لفحص كروموسوماتها.

وهناك طريقة بديلة تعتمد على أخذ عينة من الخملات الكوريونية (Chorionic Villus Sampling) (CVS)، وذلك بإدخال أنبوب من المطاط - وهو ما يُعرف بالقسطرة - عن طريق المهبل، أو إدخال إبرة من خلال بطن الأم الحامل، للحصول على مقدار قليل من الجزء الجنيني من المشيمة، ويجري هذا الفحص ما بين الأسبوعين العاشر والثاني عشر من بداية الحمل. وفي بدايات العمل بهذا الفحص كان هناك خوف من أن تؤدي طريقة أخذ العينة إلى خطر الإجهاض، لكن مع تزايد الخبرة في إجراء هذا الفحص تبين أن الخطورة لا تزيد على حالة واحدة من كل 200 حالة فحص (تقدّر هذه النسبة بطريقة فحص السائل الرهلي بواحد من كل 400 حالة فحص تقريباً).

لقد كان التقليد المتبع أن تُجرى هذه الفحوص الكاشفة عن أي اختلالات كروموسومية للحوامل من سن 35 فما فوق، حيث تكون نسبة الاختلالات الكروموسومية أعلى من اللواتي تقل أعمارهن عن ذلك، وكانت تُجرى أيضاً للنساء اللواتي كانت نتائج فحوصهن غير طبيعية. وقد تغير هذا الأمر حالياً، حيث توصي الكلية الأمريكية للأمراض النساء والتوليد أن يُجرى فحص الخملات الكورونية أو فحص السائل الرهلي للحوامل من الأعمار كلها وفق رغبة الأزواج.

وعندما أصبحت طرائق تحليل الجينوم أكثر تفصيلاً، أصبح بالإمكان فحص الخلايا المأخوذة من السائل الرهلي أو الخملات الكورونية لتعرّف المزيد من الطفرات الغامضة. وعلى الرغم من أن هذه الطرائق ما زال ينقصها تحليل السلسلة الكاملة للجينوم، فإنه يمكن الكشف بها عن فقد أجزاء دقيقة من الكروموسومات أو الاختلال في ترتيبها، وهو ما لا يمكن مشاهدته باستعمال التحليل المجهرى العادي.

ولكن هذه القدرة الكاشفة تمثل نعمة ونقمة في آن واحد، فمثل هذه التغييرات الكروموسومية الصغيرة قد لا يكون لها أهمية واضحة ومؤكدة، لكن قد تؤدي عند اكتشافها إلى إجراء استقصاء للوالدين للتحقق من كون هذا الاختلال الكروموسومي وراثياً أم لا. فإن كان الأمر كذلك، وكان أحد الوالدين الذي يُعزى إليه هذا الاختلال يبدو طبيعياً، فإنه يمكن تنفس الصعداء بعد أن كان هناك درجة متوسطة من قلق الوالدين. أما إذا لم يوجد في أي من الوالدين اختلال كروموسومي، وهذا الاختلال قد حصل أول مرة في الجنين، فإنه يصعب توقع ما سيؤول إليه الأمر، وتكون القرارات التي يمكن اتخاذها صعبة جداً.

التشخيص الوراثي قبل الانزراع

إن اكتشاف جنين به شذوذ وراثي خلال الثلث الثاني من مدة الحمل يؤدي إلى صدمة عنيفة للوالدين، فلا يمكن لأي والدين يجابهان مثل هذا الموقف أن يتجنبوا النتائج العاطفية والجسمية القوية الناجمة عن ذلك. من هنا، وفي محاولة للتفادي من هذه الهزّة، وبناءً على النجاح المتزايد للإخصاب في الأنابيب بصفته طريقة للمساعدة على الحمل والإنجاب، فقد طوّر خلال العقد الأخير نهج جديد في التشخيص المبكر قبل الحمل.

يعتمد التشخيص الوراثي قبل انزراع الجنين (Pre – implantation (PGD Genetic Diagnosis) على القدرة على الجمع بين الحيوان المنوي والبويضة معاً في المختبر، وذلك بعد أخذ عدد من البويض بطريقة جراحية من المرأة التي ستصبح أمماً بعد أن حُفِزَت هرمونياً إلى هذا الغرض. وبعد إخصاب البويضة بحيوان منوي من الأب، تتابع الأجنة الناتجة التي ستصل إلى مرحلة الخلايا الثماني خلال ثلاثة أيام. وتجدر الإشارة إلى أنه يمكن في هذه المرحلة أخذ خلية من الخلايا الثماني لأغراض تشخيصية دون أن يؤثر ذلك في نمو الجنين ذي الخلايا السبع الباقية بصورة طبيعية، ثم تُجرى فحوص دقيقة جداً على DNA هذه الخلية للوصول إلى نتائج دقيقة منها.

بعد إجراء فحص DNA هذا للأجنة المتوافرة فيها، لا بد من اتخاذ قرار لاختيار أحدها لزرعه في رحم المرأة، مع التأكيد للزوجين أن الأجنة التي كانت نتائج فحص DNA لها مرغوباً فيها ستكون لها فرصة للوصول إلى نهاية مرحلة الحمل الكامل. لكن لا بد من ملاحظة أن هذا الأمر لا يزيل الهمم الأخلاقي المتعلق بإنهاء الحمل لدى من يعتقدون أن الحياة تبدأ منذ لحظة حصول الحمل.

لقد كان الدافع الأصلي للتشخيص الوراثي قبل الانزراع هو الرغبة في منع الأمراض المتنتحية الخطيرة، مثل مرض تاي – ساكس، لكن هذه الطريقة أصبحت واسعة الانتشار خلال العقد الأخير، وطُبقت على حالات أكثر وأكثر. فقد طُبقت على تشخيص حالات التليف الكيسي مثلاً، بل أصبحت تستعمل لتشخيص الحالات المرضية في البالغين، مثل طفرة *BRCA1* التي تعرّض المرأة لخطر الإصابة بسرطان الثدي والمبيض. وقد أدت إمكانات التوسع في فحص التشخيص الوراثي قبل الانزراع ليشمل الحالات غير اللازمة، إلى توسيع الأفق (لتكوين أطفال بالصفات المرغوب فيها).

لا يوجد في الولايات المتحدة طريقة منظمة لجمع البيانات أو وضع ضوابط مقننة لتطبيقات التشخيص الوراثي قبل الانزراع، لكن هيئة الإخصاب والأجنة البشرية (HEEA) (Human Fertilization and Embryology Authority) في المملكة المتحدة وضعت تعليمات لتطبيق هذه الطريقة. وقد وافقت هذه الهيئة سنة 2006 على أن تأخذ في الحسبان موضوع استعمال طريقة التشخيص الوراثي قبل الانزراع في عدد من الحالات، مثل

سرطانات الثدي والمبيض والأمعاء، عندما تكون مسببات هذه حدوث طفرة جينية واحدة شديدة الاختراق مثل طفرة (BRCA1). وقد ذكرت هيئة الإخصاب والأجنة البشرية «أن القرار يتعلق بالحالات الوراثية الخطيرة فقط، التي يتوافر لها فحص لجين واحد، ولن نأخذ في الحسبان الحالات الحميدة مثل الربو (Asthma) والإكزيما (eczema)، التي يمكن التعامل معها بصورة جيدة طبيياً، ولن نأخذ أيضاً في الحسبان حالات مثل انفصام الشخصية (Schizophrenia) التي تربط بعدد من الجينات التي جرى تعرّفها، حيث لا يوجد جين واحد تُعزى إليه هذه الحالة».

وتجد هذه الطريقة، بغياب الضوابط المقننة للتشخيص الوراثي قبل الانزراع في الولايات المتحدة الأمريكية، تطبيقات متزايدة على حالات لا تتناسب مع هذه المبادئ إلا على نطاق ضيق. وفي حقيقة الأمر، تشير نتائج دراسة مسحية أجريت حديثاً إلى أن 42% من المختبرات التي توفر فحص التشخيص الوراثي قبل الانزراع في الولايات المتحدة الأمريكية تستخدم هذه الطريقة في تحديد جنس الجنين فقط. وقد أعلن أحد المختبرات في كاليفورنيا حديثاً أن هذا الفحص متاح لاختيار لون العيون والشعر. وقد أدى احتجاج الناس على ذلك إلى إيقاف العرض سريعاً، حيث إن الأساس العلمي لهذه القدرات المتوقعة غير قوي، لكن هذا الأمر أحدث هزة في القطاعات ذات المسؤولية الاجتماعية من المجتمع المختص بالإخصاب الأنبوبي. وهذا كله يستحضر مشهداً آخر من فيلم جاتاكا، حيث لم يوفّر فحص التشخيص الوراثي قبل الانزراع للاستعمال على نطاق واسع، بل جعل هذا الفحص إلزامياً في الحقيقة لتمكين الأزواج جميعاً من استغلال قدرتهم على الإنجاب بأقصى ما يمكن. ففي مشهد لا ينسى من هذا الفيلم، يُري طبيب حلو اللسان ومختص بالوراثة زوجين سلسلة من أجنتهما المحتملة التي نتجت عن الإخصاب الأنبوبي والتشخيص الوراثي قبل الانزراع، ويناقشهما في أنه لا يوجد شيء غير أخلاقي في هذه الطريقة. إنه يقول:

«ما زلتِ أنتِ، وببساطة إنه أفضل ما فيك، فقد تحملين بصورة طبيعية ألف مرة، لكنك لن تحصلي على مثل هذه النتيجة».

إن المشهد مثير للشعيرية، هل هذه وجهتنا؟ بل إن الأساس غير صحيح علمياً، فقد أُخبر الزوجان أن اختيار هذا الجنين سيحسن بدرجة قصوى عدداً كبيراً من الخصائص

المتنوعة لمولودهم المستقبلي وفيها الذكاء والقدرة الرياضية، والمهارة الموسيقية والبنية الجاذبة. لكننا نعلم أن هذه الخصائص جميعها تتأثر بعدد كبير من مساهمات جينية ضعيفة كل منها أحادي التأثير، وأن للبيئة أيضاً دوراً مهماً في تحديد النتيجة النهائية. تخيل مثلاً أن هناك 10 جينات مختلفة تؤثر في كل من أربع خصائص يرغب الزوجان في تحديدها بدرجة قصوى. إن الوصول إلى حالة قصوى لهذه الخصائص بوصفها نتيجة نهائية، حتى مع افتراض أن أحد الزوجين في الأقل، يحمل هذه التغيرات المرغوب فيها، يحتاج إلى بلايين الأجنة. أنا لا أغض الطرف عن الجانب الأخلاقي لفحص التشخيص الوراثي قبل الانزراع، بل إنني أعتقد في الحقيقة أن هذا الفحص قد أسىء تطبيقه لاختيار جنس المولود في الولايات المتحدة. إنني هنا أعرض المدى العلمي النهائي لقبول مشاهد فيلم جاتاكا. فإذا كان هناك والدان يأملان أن ينجبا ولداً سيؤدي دور الموسيقي الأول على آلة الكمان ضمن فرقة موسيقية، ويحصل على درجة كاملة في اختبارات الرياضيات، وأنه سيلعب ظهيراً ربعياً في الفريق الرياضي، ربما سيكتشفان بدلاً من ذلك أن لهما ابناً مقطب الجبين عمره 15 سنة يبقى قابلاً في غرفته يستمع إلى موسيقى تصدر عن آلات معدنية ثقيلة، ويتعاطى المخدرات ويتجول عبر شبكة الاتصالات بحثاً عن الصور الإباحية أو أحدث ألعاب العنف المصورة. وبمعنى آخر، لن يكون الفحص الوراثي موافقاً لما يتعهد به أمام الزوجين.

لقد برزت جدلية تطبيقية لطريقة الفحص الوراثي قبل الانزراع لدى الأزواج الذين كان لديهم طفل يعاني اختلالاً خطيراً يستوجب زرع نخاع العظام بصورة مُلحّة. لقد وجدت ليزا وجاك ناش (Lisa and Jack Nash) نفسيهما في مثل هذا الموقف عندما ولدت طفلتها الأولى، مولي (Molly)، وهي مصابة بمرض يسمى أنيميا فانكوني (*Fanconi anaemia*)، وهو مرض متعٌ يؤدي إلى عدم قدرة نخاع العظام على إنتاج خلايا الدم الحمراء والبيضاء. وعندما كان جاك وليزا يبحثان عن شخص يتبرع بالنخاع لمولي، قرّرا أن يجربا حملاً ثانياً، وسمعا عن التشخيص الوراثي قبل الانزراع بصفته طريقة للتحقق من أن المولود المنتظر غير مصاب بأنيميا فانكوني.

وبعد مناقشة خبراء الوراثة في هذا الأمر، برزت إمكانية اختيار جنين لا يكون مصاباً بأنيميا فانكوني فحسب، بل يكون مماثلاً نسيجياً لمولي لأغراض زرع النخاع أيضاً. وقد كانت هذه الفرصة مرغوباً فيها؛ إذ إن الخلايا الجذعية المأخوذة من العجل السُرِّي للمواليد الجدد، يمكن الحصول عليها بسهولة ودون إلحاق أي خطر بحياة الجنين. وكان هناك جدل طويل حول أخلاقية القيام بهذه الطريقة. هل كان من المناسب أن يخطط جاك وليزا لميلاد طفل لهما لا يُقدَّر لذاته فحسب، بل لأنه سيعطي أخته نسيجاً ضرورياً جداً؟

وأخيراً، اتُخذ القرار بالمضي قدماً في هذا الاتجاه، وأجريت للسيدة ناش أربع دورات من التلقيح الأنبوبي، وكانت تختار في كل مرة جنيناً يحقق الهدفين معاً، وهما طفل صحيح الجسم خالٍ من الأمراض، وكذلك معطي النخاع لأخته مولي. وفي نهاية الأمر، بدأ الحمل وولد آدم ناش (Adam Nash) بعد تسعة أشهر. وقد استعملت خلاياه الجذعية مصدراً لزرع النخاع لأخته البالغة من العمر عندئذٍ ست سنوات. وعندما التقيتهما آخر مرة، أعلمت أن الطفلين يتمتعان بصحة جيدة.

خاتمة

لقد أخذنا في الحسبان في هذا الفصل الحالات التي يكون للوراثة فيها دور قوي على وجه الخصوص. وأما في الحالات التي تتبّع الوراثة فيها قوانين إحصائية متوقعة، فيمكن لفحوص DNA أن تكون دقيقة، وتكون النتائج متوقعة بصورة معقولة. وتكوّن هذه الاختلالات الوراثية بمجموعها ما نسبته 5 – 10% من حالات إدخال الأطفال إلى المستشفى، وهي تمسّ حياة عدد كبير من الأفراد والعائلات، لكن إذا أخذت هذه الاختلالات الوراثية بصورة فردية، الواحد تلو الآخر، فإنها ستؤدي إلى حالات غير شائعة نسبياً. وقد يكون للعثور على مثل هذه الحالة في نفسك أو في أفراد عائلتك، أو حتى إمكانية حدوثها، نتائج قوية، وسيبقى تشخيص هذه الأمراض ومعالجتها مكوّنًا رئيساً من الطب الشخصي.

الآن، يمكن أن تنتهي قصة الطب الوراثي هنا. وكان يمكن أن يوجه هذا الكتاب إلى عدد قليل ممن يواجهون مثل هذه الأمراض، لكن ثورة الطب الوراثي تمتد بسرعة إلى أبعد

من هذه الحالات الأقل شيوعاً لتظهر دور العوامل الوراثية الفردية في حالات أكثر شيوعاً بصورة كبيرة لتشمل أمراضاً أخرى، مثل السكري وأمراض القلب والسرطان.

ولوضع هذا الأمر في قالب آخر، فقد تعاملنا حتى الآن مع أخطاء في لغة الحياة التي يمكن لقارئ غير خبير أن يكتشفها، أما الآن فسنقدم نحو عالم جديد من الأسرار اللغوية الغامضة.

ما يمكنك أن تقوم به الآن للانضمام إلى ثورة الطب الشخصي

إذا كنت تفكر في أن تصبح والداً أو والدة يوماً ما، فاستشر طبيبك حول إجراء فحوص كاشفة لك ولزوجك أو زوجتك قبل أن يبدأ الحمل. وإذا كان لديك تاريخ عائلي فيه حالة وراثية خطيرة، أو إذا كنت تنحدر من جماعة سكانية تنتشر فيها أمراض، مثل التليف الكيسي (سكان شمال أوروبا) أو تاي - ساكس (اليهود الأشكيناز) أو الثلاسيميا (Thalasemia) (سكان حوض البحر المتوسط أو جنوب شرق آسيا)، أو أنيميا الخلية المنجلية (سكان غرب أفريقيّة)، فإن مثل هذه المعلومة مفيدة لك، وعليك معرفتها قبل بداية الحمل.

