مقدمة

لا يقارن إلا النادر من الكوابيس في هذه الحياة بالرعب الذي يجلبه داء ألزهايمر. إن أكثر المظاهر الغدارة حقاً لمرض الدماغ المميت هذا هو أنه لا يمحق دماغ الشخص فحسب، بل أنه يفعل ذلك قبل أن ينهي حياته بسنين. ذلك أن أعراضه المبدئية بالنسيان وتبدلات الشخصية تقترب كثيراً من الحالات الطبيعية بحيث أنها كثيراً ما تمر دون أن تلاحظ؛ وحتى عندما تلاحظ، فإنها تبقى لفترة طويلة دونما تفسير. عندما يبدأ المريض بإدراك ما يحصل، فإن ذلك لا يجلب إلا إرباكاً معذّباً لكل من المريض والقريبين منه. ماذا يمكن أن يكون أسوأ من أن تشاهد شخصاً عزيزاً يتهاوى فكرياً، إلى أن لا يستطيع في النهاية أن يتعرف على الوجوه أو المحيط أو حتى نفسه؟

إن الحد الأكثر صرامة من المعاناة الجسدية في داء ألزهايمر هو الألم العاطفي الذي يحس به المريض والمشاهدين العاجزين حوله. تقول جولي نونان ـ لوسون: «لا يمكن لمن لم يقاسي من المأساة أن يفهمها، ولا حتى خلّص صديقاتي».

شاهدت جولي، مع شقيقاتها الأربع وأشقائها الخمسة، أمها جوليا تاترو نونان تقضي نحبها بسبب شكل نادر من داء ألزهايمر يصيب الشخص في منتصف العمر ويعبر إلى 50 في المئة، وسطياً، من الأبناء. بالتالي فإن جميع أولاد جوليا العشرة، والذين تتراوح أعمارهم الآن من ست وثلاثين إلى ثمان وخمسين سنة، يحملون عبء أنهم معرضون وراثياً للخطر.

كان متبلوراً في ذكرياتهم لأمهم كم كانت تحب أن تغني. بينما هم يكبرون، كانوا ينحشرون في السيارة في أيام الصيف الحارة، يرتدون ثياب السباحة، يقودهم غناء جوليا بجذل أغنية بعد أخرى وهي تصدح على طول الطريق إلى شاطئ مانوميت في ساحل ماساتشوستس الجنوبي. عندما كانت جوليا في بداية الأربعينات بدأت بدون تفسير تغني أقل وتنحدر في مزاج اكتئابي، وتبعها أولادها إلى مستنقع من القلق، والمشاكل، والأذى. كانت أغنيتها الضائعة أغنيتهم الضائعة.

كان ارتكاس عائلة نونان للمرض هو ألاّ يقفوا متفرجين. مما يثير الإعجاب أنهم، وكذلك المئات من العائلات الأخرى المعرضة للخطر، قدموا مساهمات لا تقدر بثمن للأبحاث، فساعدوا الآلاف منا الذين نشكل المجتمع العلمي لداء ألزهايمر في محاولة نبش الجذور الجزيئية للمرض. بدون مساعدتهم فإن السرد التالي للتقدم الهائل الذي أنجزناه في وقت قصير بشكل

ملحوظ لم يكن ليوجد لكي يسرد. حين واجه خطر احتمال أن يجري المرض كالثور الهائج عبر أجيال من عائلتهم الكبيرة، وضعت عائلة نونان د.ن.أ أفرادها تحت تصرف الباحثين في مشفى ماساتشوستس العام في بوسطن. هناك تحت ذلك السقف بشكل أساسي، عملت على البحث في أسباب داء ألزهايمر منذ بداية الثمانينيات، وأنا أعمل الآن كمدير لوحدة الوراثة والهرم في المشفى. على الرغم من أن الكلمات تعجز عن أن تصف بالكامل المخاوف والخسائر التي تواجهها العائلة المصابة بداء ألزهايمر، فإن شيئاً يسيراً من أحاسيس عائلة نونان يظهر بين سطور هذه الفصول.

عندما اكتشف طبيب مرض جوليا في سنة 1967، كان يظن أن ذلك النمط من الخرف محدود في الأشخاص في منتصف العمر. لم يمض الكثير من الوقت حتى تم إدراك أن الآفات النموذجية ـ اللويحات النشوانية النموذجية والكتل المتشابكة من الألياف العصبية التي تهيمن على نسيج الدماغ ـ تظهر أيضاً في الأشخاص المتقدمين في السن الذي يعانون من الخرف الشيخي، وبتكرار منذر بالخطر. منذ ذلك الحين صار ينظر للمرض بمظهرين اثنين. النوع النادر جداً، والذي يبدو أول ما يبدو في الأشخاص دون الستين من العمر، يعرف بداء ألزهايمر ذو البداية الباكرة. وهذا هو النوع الذي أصاب عائلة نونان. عندما تحل نفس إمراضية اللويحات والكتل المتشابكة

على الأشخاص في عمر الستين أو أكثر، فإنها تسمى بداء ألزهايمر ذو البداية المتأخرة. إن النوع الأخير شائع جداً لدرجة أنه يصيب في هذا البلد (الولايات المتحدة) 20 في المئة من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم من خمس وسبعين إلى أربع وثمانين سنة، وقد ذكر أنه يصيب أكثر من 40 في المئة من الذين تبلغ أعمارهم خمس وثمانين سنة أو أكثر. لا يحصد أي مرض عصبي تنكسي مثل هذا العدد من الأرواح.

على الرغم من أن أعباء المرض صارت واضحة، فحتى الثمانينيات كان داء ألزهايمر يعتبر مرضاً غير جدير بالاهتمام، مرضاً لا يستجذب الكثير من الاهتمام في مجال الأبحاث. بدأ أولئك الذين يدرسون المرض يصلون إلى الاعتقاد بأن الشكل المبكر وراثي، وبالتالي فهو نتيجة لخطأ في الجينات. أما الحالات ذات البدء المتأخر، فقد كان يعتقد من ناحية أخرى أنها تتسبب من مؤثرات بيئية، وليس عن طفرات في الجينات.

بِشكل عام، فإن إصابة داء ألزهايمر للمتقدمين في السن أطفأت اهتمام الباحثين. للأسف كان الرأي يقول: لماذا العمل على مرض ضحاياه على حافة القبر على أي حال؟ والأدق من ذلك، فإن التكنولوجيات التي كانت متوفرة لاكتشاف المعقد الغامض للدماغ البشري كانت محدودة. حتى اليوم، على الرغم من مرور عقدين على الخطى الجبارة في العلوم العصبية، فإن التناقض الجوهري لا يزال مستمراً. لقد زين الدماغ البشري

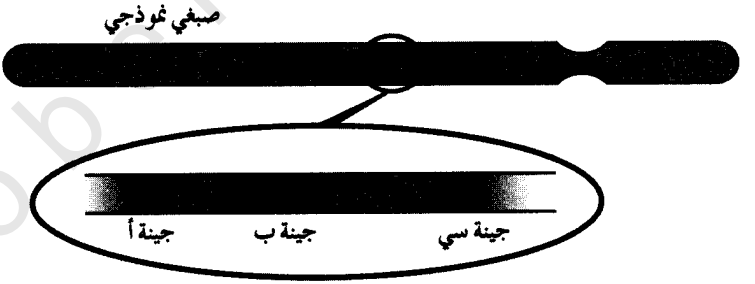
العالم بالأشياء الرائعة التي صنعها ـ الكومبيوترات فائقة السرعة، والطائرات النفاثة، والأبنية التي تناطح السماء، والأدوية القوية ـ وحتى بالماسحات الفعالة مثل التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير الطبقي المحوري التي تقدمت بمحاولاتنا لفهم الدماغ كما نفهم القلب والرئة.

مع ذلك، وكما يقول ستيفن فنسنت، وهو عالم أعصاب في مشفى مك لين خارج بوسطن، بشكل ملائم جداً: «إن دماغنا يقضي وقتاً صعباً وهو يحاول أن يفهم ذاته. وهو لا يزال جاهلاً تماماً بالكيفية التي يعمل بها كعضو موحد يجعلنا أفراداً متميزين». يلاحظ فنسنت أنه حتى دماغ البزاقة، وكيف يمكّن البزاقة بأن تكون بزاقة، يحير العلماء. إذا كان من الصعب فك شفرة ألغاز الدماغ السوي، فتخيل الصورة المحيرة التي يقدمها الدماغ المريض.

في بداية الثمانينيات، بدأت الثورة في الطريق الرائع إلى داخل عنصري العالم الأحيائي الحيويين ـ الجينات والبروتينات ـ تجعل من الممكن القيام ببحث يفحص في باطن أمراض البشر، بما فيها تلك التي تستولي على الدماغ.

إن الجينات، المكونة من جزيئة ال د.ن.أ ـ (الحمض النووي الريبي ناقص الأكسجين)، هي أساس جميع الخلال المتوارثة في جميع العضويات الحية على سطح الأرض. إن كل

جين هو نص كيميائي خطي، رسالة خاصة مشفرة مؤلفة من الأسس النكلوتيدية الأربعة ـ أدنين A، غوانين G، تيمين T، سيتوزين C. وكل من الجينات هي جزء ومغلف من خيط د.ن.أ أطول بكثير ـ هو الصبغي. لذلك فإن الجينات ببساطة هي عبارة عن رموز لمعلومات موروثة منشورة بشكل متقطع على الصبغي. يملك الإنسان ثلاثة وعشرين زوجاً من الصبغيات ـ واحد من كل زوج موروث من الأم وواحد من الأب ـ مما يعطينا نسختين من حوالي 100،000 جين. توجد المجموعة المتكاملة هذه داخل نواة جميع الخلايا تقريباً. على الرغم من أن كل منا يرث نسختين من كل جين نوعي، فإنه يوجد في الواقع أنماط مختلفة كثيرة من كل جين يتواجد في مجمع الجينات العام في المجموعة السكانية، يمكن لأي منها أن يورّث. يمكن أن تختلف الأنماط الكثيرة من نفس الجين ببعض الأسس القليلة فقط.



الشكل 1.1 الجينات المنتشرة على طول الصبغي
رسم: روبرت د. موار

حيث أن الجينات والبروتينات أساسية جداً في القصة التي ستتلى، تصور، كما أفعل أنا كثيراً، بأنها عبارة عن شخصيات في مسرحية. كما هي حال الملوك، فإن الجينات نوعاً ما تبقى متوضعة على عروشها داخل نوى الخلايا. ولكن كل جينة تقريباً تعطي رمزها الحيوي لصنع بروتين ما، مع كون البروتينات مثل العبيد في عالم الأحياء. حالما تصنع البروتينات بناء على شفرة الجينات فإنها تقوم بكل عمل مهم تقريباً في نجاة العضوية. يترواح هذا العمل في الإنسان من صنع نسج للأعضاء، إلى صنع أنزيمات تحدث تبدلات كيميائية من أجل هضم الطعام والحاجات الأساسية الأخرى، إلى كل شيء آخر عملياً يحافظ على الترليون خلية في الجسم سعيدة وعاملة.

الأهم من ذلك هو أن الجينات تعطي التعليمات للبروتينات. لذلك فإن بينة الجين وبروتينها الموافق مترابطان. إذا حدث أن احتوت جينة على خطأ فادح، أي طفرة، في تسلسل أسسها، فإن صنع البروتين الموافق قد يتعطل. ولكن، في بعض الأحيان، قد ينجو البروتين المعيب، وتمارس بنية الحموض الأمينية المعيبة نشاطها الاعتيادي. حسب مقدار الانحراف عن الطبيعي، يمكن أن يؤدي ذلك إلى حصول مرض معين.

في سنة 1980، في ضربة حظ وتوقيت موفقين، صدف أن دخلت في فريق انطلق ليظهر تكنولوجيا غريبة لإيجاد جينات المرض وبروتيناته. في ذلك الزمن، لم يكن قد حدد إلاّ عدد

ضئيل جداً من الجينات البشرية. ذلك أن هذه الجينات تتوضع في سواد نواة الخلية، صغيرة إلى أبعد حد وغامضة. بالنسبة إلى شخص في الحادي والعشرين من عمره والذي كان مفتوناً أساساً بالجينات، فإن الوقوع على أعتاب هذه المهمة (التي يرأسها جيمس غوزيلا في مشفى ماساتشوستس العام) كان أبعد من كل ما حلمت به عن مستقبلي المهني. تضمنت هذه التجربة محاولة تحديد العيب الجيني الذي يكمن وراء داء هنتنغتون، وهومرض تنكس عصبي، والذي ربما مثل داء ألزهايمر قد آذى البشرية منذ أمد سحيق. إن الحصيلة المذهلة لم تضع جينة هنتنغتون وعيبها في متناول اليد فحسب، ولكنها علمت الباحثين أيضاً طريقة انطلقوا بها في ملاحقة الجينات المعيبة التي تكمن وراء آلاف من الأمراض الأخرى.

وبالمصادفة، مباشرة على أعقاب النصر في داء هنتنغتون، حصل فتح في داء ألزهايمر تزامن مع مسار من الأبحاث كان مشروع هنتنغتون قد ساقني إليه. لقد وجدت نفسي فيما بدا وكأنه موقف مثالي. كنت متأكداً، وكلي طاقة وحماس، بأنني لو طبقت نفس الطريقة التي تعلمتها من مشروع هنتنغتون، فإنني سأستطيع أن أحدد الجينة الطفرة المسؤولة عن الشكل النادر ذي البدء المبكرلداء ألزهايمر ـ وهي خطوة أولى قد تؤدي إلى علاج كل من الشكلين الباكر والمتأخر من المرض.

لم نكن أنا ولا أحد آخر يعمل في نفس الأبحاث ندرك

عمق المستنقع الذي كنا نتجه نحوه. لم يكن عمل التحري في داء ألزهايمر منذ ذلك الوقت، ذلك العمل الذي يقوم به عدد متزايد من العلماء من اختصاصات مختلفة وقارات مختلفة، لم يكن سوى عملاً سوياً. مع ذلك في أقل من عقدين انتقلنا من معرفة القليل فقط عما يسبب خرف ألزهايمر ـ والذي هو التعبير الظاهر على تنكس الخلية الدماغية الشديد ـ إلى معرفة ما يجري بشكل غير سوي على عدة جبهات. لكن لا نزال مع ذلك في حيرة عن الكيفية الدقيقة التي تحصل فيها الأمور.

إن الخيط الرابط لهذا الكتاب هو التطور خطوة بخطوة، لنظرية معينة لاقت دعماً واسعاً. تقدم هذه النظرية تفسيراً يسهل تصديقه ليس فقط إلى الحد الذي جعل المئات منا يبيعونها أنفسهم، بل إن كل شركة أدوية كبيرة تقريباً وعدد لا يحصى من شركات التكنولوجيا الحيوية بصدد أن تصمم جيلاً جديداً من الأدوية بالاعتماد على مبدأ النظرية الأساسي. مع بداية سنة 2000 فإن أول هذه العلاجات، بعد أن أظهر نتائج مشجعة على الفئران، قد بدأ بالتحدي الأقصى ـ الاختبار على البشر. حتى نحن الذين ساهمنا في بناء أساس النظرية نميل لأن نبهر عجباً. حتى وقت قريب، كانت فكرة احتواء الضعف الذهني عقيمة مثل محاولة كبح تيار نبع من التفجر. إن كوننا الآن في نقطة اختبار أدوية مشتقة من هذه النظرية العجيبة أمر يبدو وكأنه معجزة.

هناك نظرية تنال الكثير من الاهتمام، وقد ترسخت في علم الجزيئات الوراثي، وهي تتعلق باللويحات النشوانية التي هي توضعات من البروتين التي تغمر النسيج الدماغي لمريض ألزهايمر بشكل غير طبيعي. إن المقدمة المنطقية للنظرية النشوانية هي أن هذه التوضعات ـ أو الليفات التي تشكل وحدة جزئية منها ـ ملومة مباشرة بالضياع الوحشي للعصبونات. تمثل هذه النظرية وجهة نظر مهيمنة، ولكن يجب أن نتذكر أنها لا تزال مجرد نظرية. قد تظن أنه بسبب تلقيها مثل ذلك الدعم القوي فإن هناك اتفاقاً عاماً حولها، لكن الأمر ليس كذلك. لا يزال الكثير من الخبراء من داخل وخارج الحقل ينظرون إلى أي نموذج دوائي ينشأ عنها على أنه رمية بعيدة ضالة.

مع أن النظرية النشوانية تبقى أكثر تفاسير داء ألزهايمر شعبية، فقد برز الكثير من النظريات الأخرى وما نتج عنها من تصميم لأدوية لا تزال قيد الأبحاث والتطوير.مع أن كتاب فك شفرة الظلام هذا يبحث ويفحص هذه العلاجات الكامنة بعمق أقل، فإنه يحاول أن يظهر أن هذا المجال الغني من المنظورات هو في الواقع الجائزة الحقيقية. لقد كان هناك زمان انتقد فيه حقلنا بأنه ينعق دائماً عن مدى قربه من الوصول إلى دواء فعال. أما اليوم، فقد أصبحت إزالة جلاد المرض احتمالية قائمة وليس مجرد حلم عابر.

وأخيراً، فإن حقل أبحاث داء ألزهايمر قد اكتسب سمعة

معينة بأن أعضاءه متقدون ومشاكسون ومندفعون ـ وهناك لحظات مر فيها مثل ذلك. لكن ما لم يتكلم عنه ويكتب عنه هو مدى الصداقة الحميمة التي نمت عبر السنين بين الكثيرين منا. مع أننا قد لا نتوافق دائماً طوال الوقت، فإننا قد حُشرنا معاً ضد عدو أكبر بكثير. تحية قلبية لجميع الزملاء الكثر، ونرجو من الله أن نصل قريباً إلى الجواب.

أذاع الوالد الفخور الأنباء عبر الهاتف لعائلته وأصدقائه في أغاوان، ماساتشوستس وفي كل مكان آخر. «إنهما توأم، بارك الله فيهما، لقد وضعت ليل توأماً من ابنتين متطابقتين». لم يمض وقت طويل حتى كانت الصغيرتان جوليا وأغنيس تتعثران في خطواتهما الأولى وتجران بعضهما إلى اللعب الشقي. لقد كانتا نسختين طبق الأصل، من خصلة الشعر الذهبي المفتول إلى الركبتين المدورتين ـ عدا عن غمازة عميقة كانت عند جوليا على الخد الأيسر بينما كانت عند أغنيس على الخد الأيمن. كان الزمن في العشرينيات من القرن العشرين، وهي الأيام التي ظهرت فيها اسطوانات التسجيل الدوارة الجديدة وسيارات تي الرياضية، والتي كانت فيها حقيبة الطبيب السوداء تحتوي أولاً وأبداً على سماعة وزجاجات من المورفين. كانت ذراع الطب لا تصل لأبعد من الجلد؛ وكان مصدر معظم الأمراض أعقد من أن يُدرك. لقد كان الناس يعلمون عن الجينات ـ في حالة التوأم الحقيقي، أنها جينات متطابقة ـ لكن الجينات كانت بعيدة المنال

مثل الحمم في مركز الأرض، ولم يكن أحد يعلم مم تركبت أو مدى جودة أو سوء مجموعة المورثات التي ورثها الشخص. ولذلك، مع أن جوليا وأغنيس تاترو أزهرتا فتاتين جميلتين مفعمتين بالحيوية والنشاط تنطلقان أبعد من الحياة، فإن أحداً لم يكن ليشك بالذي يكمن تحت السطح. ولم تظهر ولا أي إشارة لما سيحصل. تقدم المرض حثيثاً عبر مساره المؤذي بصمت مطبق، تماماً مثلما كان يفعل حتى قبل أن تعلم أمهما أنها حامل بهما.

obeikandl.com