

الباب الثاني

الدواء وعلوم المستقبل

يمكن القول بأنّ الدواء كان وسيظل من أكثر (أو أكثر) السلع التي يعرفها الإنسان تفاعلاً مع المحتوى المعرفي لمعظم أنواع العلوم والتكنولوجيات ولأغلب التطورات والثورات العلمية والتكنولوجية. وكأمثلة، فإن هذا الباب يشير إلى علاقة الدواء بالفيزياء النسبية، وبالهندسة الوراثية، وأيضاً بالعلوماتية والرياضيات والمواد الجديدة، وذلك من خلال الفصول التالية:

- أبحاث الوراثة تتسع ولكل إنسان دواؤه.
- التوافقية الحديثة: (جن) تكنولوجيا جديد.
- بعد الجينوم - ثورة في صناعة الدواء.
- مستقبل التجريب الدوائي في ضوء الفيزياء النسبية.

obeikandi.com

أبحاث الوراثة تتسع ولكل إنسان دواؤه!

توضح الاكتشافات العلمية في حقل الوراثة يوما بعد يوم أن العلاقات الوراثية تتخطى وراثه الأراضى والعقارات والأسهم والحسابات المالية، ليس فقط إلى وراثه فى شكل الجسم أو السلوك أو وراثه مرض ما كمرض السكر أو ارتفاع ضغط الدم، ولكن أيضا إلى وراثه طريقة تفاعل الجسم مع الأدوية. فهذا ما أوضحتها الاكتشافات الحديثة فى علم الأدوية.

إن العوامل الوراثية تتحكم فى الكثير من استجابة المرضى للعقاقير بمعنى تأثر الدواء بعوامل وراثية فى جسم المريض، فقد تكون الوراثة سببا لضعف التأثير العلاجي لدواء ما عند تناوله بالجرعات المعتادة عند بعض المرضى، وقد تكون سببا لحدوث أثر سام من الدواء عند تناوله بنفس الجرعات عند مرضى آخرين. وكما تتأثر الموروثات من الأراضى والعقارات بعوامل خارجية فإن الموروثات فى التفاعلات الدوائية قد تتأثر بعوامل خارجية أيضا مثل الظروف البيئية ونوع العمل.. الخ، وهنا تجدر الإشارة إلى أن العوامل الوراثية فى التفاعلات الدوائية ترتفع أحيانا عن إطار المستوى الفردى لتصل إلى المستوى العرقى.. حيث أن هناك - كما ثبت - قدرا من الخصوصية فى بعض التفاعلات الدوائية على مستوى

الأجناس والأعراق والجغرافيا.. كل هذه الاعتبارات الوراثية والعرقية فى التأثيرات العلاجية والسامة للأدوية أدت إلى نشأة تخصص جديد فى مملكة علم الأدوية (الفارماكولوجى) يسمى بالوراثيات الدوائية أو علم الوراثة الدوائى (أو الفارماكوجينيتيكس).

بدأت ظاهرة انعكاس العوامل الوراثية على فاعليات الأدوية تجذب انتباه علماء الفارماكولوجى منذ أواخر الخمسينيات حيث نشر موتولسكى مقالا عام ١٩٥٧ فى المجلة الطبية الأمريكية «جاما» يشير فيه ولأول مرة إلى أن آثارا جانبية معينة للأدوية تنتج عن اختلافات فى أيض الأدوية (أو تكسرها داخل الجسم) بسبب اختلافات وراثية. وسرعان ما أخذ الاهتمام النظرى والمعملى لعلماء الفارماكولوجى بهذا الموضوع يتسارع ويتأصل حيث صاغ الألمانى فوجل مصطلح فارماكوجينيتيكس (أو الوراثيات الدوائية) للدلالة على الظاهرة الجديدة أو العلم الجديد وذلك فى مقال كتبه عام ١٩٥٩ بعنوان «مجال حديث فى علم الوراثة الإنسانى».. بعد فوجل أصدر كالم أول كتاب فى العالم فى موضوع الوراثيات الدوائية بعنوان «علم الوراثة الدوائى: الوراثة وفاعليات الدواء»، أصدره فى فلادلفيا عام ١٩٦٢.

بعد ذلك تعددت الاكتشافات والمقالات والكتب فى مجال علم الوراثة الدوائى بحيث يعرف الآن المتخصصون من خبراء وعلماء الطب والصيدلة أكثر من مائة مثال لأثر غير عادى للأدوية (سواء نقص فى التأثير العلاجى أو حدوث أثر جانبى.. الخ) نتيجة لاختلافات فردية وراثية.

ومن أهم الأمثلة ذلك الذى اكتشف بالمصادفة فى كلية الطب بمستشفى سانت مارى فى لندن عام ١٩٧٧ بخصوص أحد أدوية علاج ارتفاع ضغط الدم وهو عقار دبريسوكوين، حيث كانت تجرى دراسة على مجموعة من المرضى، وحدث أن كان أحد الباحثين القائمين على الدراسة يعانى من ارتفاع ضغط الدم فأجرى على نفسه ذات البحث الذى كان يجريه على مرضاه.. وكانت الجرعة المقررة أقل من الجرعة العلاجية.. وحدثت مفاجأة غير سارة إذ كاد الباحث المريض يفقد حياته فقد أحدثت له الجرعة المعطاة (برغم انخفاضها عن الجرعة التقليدية) هبوطا شديدا فى ضغط الدم أكثر بكثير مما حدث لزملائه من المرضى وكان الحادث بالتأكيد غير متوقع طبقا للمعلومات المتوافرة عن هذا الدواء عندئذ. قادت هذه المفاجأة الباحث وزملاءه القائمين على الدراسة إلى محاولة اكتشاف السبب.. وسرعان ما اكتشف الباحثون السر الذى كاد أن يودى بحياة زميلهم.. لقد وجدوا فى الزميل الباحث خلافا بخصوص أيض دواء الدبريسوكوين، فبينما يتحول هذا الدواء عادة داخل الجسم بالأكسدة فى الكبد إلى مادة أخرى مشابهة ليس لها تأثير فى الضغط، إذا بهذا التحول لا يحدث فى جسم زميلهم مما جعل الدواء يظل فى جسمه بتركيز أعلى من المطلوب ولفترة أطول من العادى فكانت النتيجة هبوطا شديدا فى الضغط يمكن أن يؤدى إلى الوفاة. ويتكرر الدراسة على عدد كبير من المرضى فى أوربا تبين وجود هذه الظاهرة فى حوالى واحد من كل عشرة من المرضى بحيث أمكن

تقسيم المرضى بخصوص تفاعلهم مع الدواء المذكور «دبريسوكوين» إلى نوعين: نوع ذى أيض ضعيف للدواء Poor Metabolizers مثل الباحث الذى كاد يلقى حتفه، وهؤلاء يمثلون ٩٪، وأما النوع الثانى (٩١٪) فهم ذوو أيض شديد للدواء Extensive Metabolizers وهؤلاء يخرج الدواء من أجسامهم بسرعة. وهكذا اتضح أن الجرعة يجب أن تخفض بقدر كبير عند المرضى ذوى الأيض الضعيف وإلا فإن الدواء يتحول عندهم إلى مادة سامة، ووجد أن هذه الخاصية تخضع لقواعد علم الوراثة وأنها ناتجة عن اختلاف وراثى فى عامل وراثى (جين) محدد، وكانت المفاجأة التالية أن المسألة بخصوص هؤلاء المرضى لم تعد تختص بهذا الدواء (الدبريسوكوين) فقط بل أصبح من الواضح أن هذه الظاهرة عند نفس النوع من المرضى تنطبق على قائمة تضم العشرات من أدوية القلب والأعصاب وأدوية أخرى (من الأمثلة: أميبرامين - بروبافينون - دكستروميثورفان - تيعولول) وقد نتج عن المئات من البحوث الخاصة بعقار الدبريسوكوين والأدوية المشابهة له بخصوص العامل الوراثى المتحكم فى أكسدة الدواء فى الجسم نوعان من المعارف. الأول تطبيقى ويختص بتنبيه الأطباء إلى ضرورة إجراء تعديلات فى وصف بعض الأدوية من حيث تعديل مستوى الجرعات وتكرار تناولها مع متابعة المرضى. وأما الثانى فهو أكاديمى ويختص باكتشاف الاختلافات الوراثية فى البنية والخواص الكيميائية للأنزيم المسبب لأكسدة الدواء داخل الجسم. والحقيقة أن كلا النوعين من المعارف قد تطور كثيرا وكان لاستخدام تقنيات الهندسة الوراثية فضل كبير للتعرف على

الاختلافات الوراثية في منظومة أكسدة الأدوية داخل الكبد. وبات من الواضح أن الأنزيم الرئيسي المختص بالأكسدة في الكبد واسمه/ «سيتوكروم ب ٤٥٠» يوجد في أشكال عديدة متشابهة isozymes التي يمكن - للتبسيط - الإشارة لها باعتبارها عائلات تختلف عن بعضها البعض في درجة التشابه من حيث ترتيب الأحماض الأمينية داخل بنية الأنزيم.

أمثلة لتفاعلات دوائية غير

عادية نتيجة أسباب وراثية

اسم التفاعل الدوائي	الأثر المتوقع على المريض	أمثلة للأدوية المعنية
الحساسية لدواء سوكساميثونيم (دواء يستخدم لارتخاء العضلات في العمليات الجراحية).	توقف التنفس لفترة طويلة	ساكسينيل كولين
مقاومة مقعول الوارفارين، وهو دواء مانع للتجلط	ضعف تأثير مضادات التجلط عن طريق زيادة الحساسية لفيتامين ك في الكبد	وارفارين

<p>بريماكوين (لعلاج الملاريا) نيستروفورانتوين (لعلاج التهابات المجاري البولية).</p>	<p>تكسر الكرات الدموية الحمراء نتيجة التعرض لبعض الأدوية</p>	<p>فافيضم: تحلل الكرات الدموية الحمراء عند تعاطي أدوية معينة وذلك في حالات نقص إنزيم اسمه - (G6P dehase)</p>
<p>ايزونيازيد (لعلاج السل الرئوي). هيدرالازين (لعلاج ارتفاع ضغط الدم). بروكيناميد (لعلاج عدم انتظام ضربات القلب) بعض أدوية السلفا (مضادات البكتيريا). دابسن (لعلاج الجذام).</p>	<p>بطه الأيض قد يسبب تسما وسرعة الأيض قد تقلل فاعلية الدواء</p>	<p>بطه أو سرعة الأيض بتكوين مجموعة الاسيتيل</p>

ويعزى هذا الاختلاف إلى العوامل الوراثية التي من شأنها توجيه البناء البروتيني للأنزيم. وحتى الآن توجد ثمانى عائلات مختلفة من هذا الأنزيم، أو بمعنى آخر توجد ثمانى عائلات مختلفة من العوامل الوراثية

الخاصة ببناء هذا الأنزيم. وهكذا تختلف الأدوية التي تتعرض للأكسدة داخل الكبد من حيث عائلة أو أسرة الأنزيم الذى من المفروض أن يؤكسدها، فمثلا كل من أدوية الميفينيتوين (للأعصاب) والدبريسوكوين (لارتفاع ضغط الدم) والنيفيديبين (للذبحة الصدرية) يتم أكسدته عموما بواسطة الأنزيم المشار إليه من قبل «سيتوكروم ب ٤٥٠»؛ لكن الأنزيم الخاص بكل دواء من الأدوية الثلاثة يختلف من حيث العامل الوراثى المسئول عن ترتيب الأحماض الأمينية بداخله، حيث أن الأنزيمات الثلاثة لها أشكال متباينة وأسماء مختلفة داخل العائلة الكبرى للأنزيم ويشار لها على الترتيب كما يلى: P450 II C 9 (لدواء الميفينيتوين) و P450 II D6 (لدواء دبريسوكوين) و P450 III A4 (لدواء نيفيديبين)، وهكذا. يبقى بعد ذلك أمر مهم جدا وهو أن درجة الأكسدة فى كل حالة من الحالات السابقة قد تكون ضعيفة وقد تكون قوية وهو أمر يتعلق بخواص العامل الوراثى المشار إليه سابقا. ومسألة الأكسدة الضعيفة أو الأكسدة القوية فى كل حالة هى مسألة وراثية ينتج عنها وجود أفراد ذوى قدرة عالية على أكسدة الدواء وآخرين ذوى قدرة ضعيفة. وإذا عدنا إلى الباحث الذى شارك مرضاه فى تجربة دواء دبريسوكوين وتعرض لهبوط شديد فى الضغط كاد يؤدى بحياته (كما أسلفنا الذكر) فقد كان العامل الوراثى P450 II D6 عند هذا الباحث يؤدى إلى أكسدة ضعيفة للدواء الذى تعاطاه (الدبريسوكوين) ولأى دواء من المجموعة التى تشترك مع الدبريسوكوين فى خاصية الأيض بالأكسدة تحت تأثير نفس الشكل من الأنزيم (P450 II D6).

فرع جديد فى علوم الدواء

إن التفاصيل التى تطرقنا إليها فى هذا الموضوع تشير ببساطة متناهية إلى نوع المعرفة العلمية الجديدة التى اكتسبها الإنسان فى العقود الثلاثة الماضية (خاصة منذ بداية الثمانينيات) بخصوص فرع جديد فى علوم الدواء هو علم الدواء الوراثةى أو فارماكوجينيتيكس، وما نود أن نجذب إليه انتباه القارئ هنا هو التباينات العرقية للتفاعلات الوراثةية للأدوية بمعنى اختلاف نسبة المرضى الذين يتفاعلون - مثلاً - مع الدبريسكوين بأبيض شديد أو أبيض ضعيف نتيجة لاختلافات عرقية، فبينما تصل نسبة ذوى الأيض الضعيف للدبريسوكوين عند الأوربيين إلى ٩٪ فهى عند العرب ١٪.

وإذا تطرقنا إلى نوعية أخرى من الأيض مثل اكتساب مجموعة اسيتيل وتحديث للعديد من الأدوية كبعض أدوية السلقا ودواء الايزونيازيد المستخدم فى علاج السل الرئوى فإن هذا النوع من الأيض يكون سريعاً عند البعض وبطيئاً عند البعض الآخر، ومن المعروف فى هذا الخصوص أن نسبة ذوى الأيض البطيء تبلغ ٨٢٪ عند المصريين بينما هى ٥٠٪ عند الأوربيين، وأما عند اليابانيين فإن هذه النسبة تنخفض جداً لتصل إلى أقل من ٥٪ وهنا ينبغى تذكر أن هذا الاختلاف ينعكس تطبيقياً فى ضرورات ضبط الجرعات وتوقع احتمال حدوث آثار جانبية للأدوية وكذلك إجراءات متابعتها وتجنب حدوثها كما أسلفنا الإشارة إلى ذلك من قبل. يبقى هنا سؤال مهم للأطباء والمرضى وهو «هل يمكن تحديد ما إذا كان شخص ما يتبع نوع الأيض القوى

أو الأيض الضعيف.. الأيض السريع أو البطيء..؟» والإجابة نعم
توصل العلماء إلى العديد من الاختبارات العملية التي تمكنهم من
التعرف السريع وبتكاليف بسيطة على التصرفات الوراثية المحتملة لأي
شخص إزاء أنواع محددة من الأيض الدوائي، ويساعد هذا التحديد
على حسن وصف الدواء للمريض. ويهمننا أن نذكر أننا أشرنا إشارة
سريعة إلى بعض الأنواع المهمة من الاختلافات الوراثية في التفاعل مع
الأدوية وذلك من خلال الجدول المنشور.

وختاماً نود جذب الانتباه إلى ما يلي:

١ - أن ترشيد استخدام الأدوية عن طريق تبصر الأطباء بالاختلافات
الوراثية لمرضاهم في التفاعل مع الأدوية أصبح أمراً وارداً بالنسبة
للعشرات من المستحضرات الدوائية.

٢ - أن الاختلافات العرقية في التفاعلات مع الأدوية تدعو إلى ضرورة
اهتمام علماء الأدوية في مختلف البلدان العربية ببحوث ودراسات
تختص بتفاعلات وأيض الأدوية في شعوب بلدانهم.

٣ - أنه من المتوقع نتيجة بحوث الهندسة الوراثية ذات الصلة بكيمياء
الجسم وعلوم الأدوية أن تتضاعف قدرة علوم الصيدلة والطب على
التوصل إلى الترشيح الأمثل في استخدامات الأدوية طبقاً للمواصفات
الوراثية الدقيقة لكل مريض.

التوافقية الحديثة:

(جن) تكنولوجى جديد

تعلنا فى المدرسة ضمن مبادئ الرياضيات أن التباديل والتوافيق طريقة حسابية لعد الأشياء، ولم يكن من الممكن أن نظن أو نحلم أن هذه الطريقة نفسها ستكون وسيلة تكنولوجية راقية جدا تجمع وتؤلف بين تكنولوجيات راقية أخرى لتصبح بمثابة جن تكنولوجى technological genie يدفع بوحدة من أرقى الصناعات (صناعة الدواء) إلى قفزات طويلة للأمام لم تكن فى الحسبان - ربما - حتى الثمانينات^(*). إننا نعنى تحديدا استخدام التوافيق Combinations كطريقة للتوصل إلى أدوية جديدة وهو أمر قد بدأ شيوعه فى التطبيق فقط من التسعينات^(*)، وستصل آفاقه - فى تقديرنا - إلى صنع منهج علمى تكنولوجى جديد تنتشر تطبيقاته فى مختلف مجالات الحياة. ما هى الحكاية؟، وماذا يمكن أن تكون أبعادها؟ هذا هو ما سنتطرق إليه فى السطور التالية.

السر الكامن فى التوافيق والتباديل:

لن نزعج القارئ بتفاصيل فى حسابات التوافيق والتباديل، لكننا فقط نود جذب انتباهه إلى الجوهر الهام لهذه الحسابات. فإذا كانت التوافيق والتباديل طريقة لإحصاء العدد الممكن للتتابعات

(*) المقصود ثمانينات وتسعينات القرن العشرين.

المختلفة لأشياء ما (مثل طرق عرض سيارات مختلفة اللون في فاترينة معرض للسيارات، أو مثل طرق اختيار عدد اثنين أو ثلاثة مهندسين للقيام بمهمة معينة وذلك من مجموع عدد ثلاثين مهندسا (مثلا) يعملون في شركة ما.. الخ). فإن الأكثر مدعاة للانتباه هو أن التوافق والتبادل تعد (مصدراً) أو (طريقة) للوصول إلى حجم هائل لهذه التتابعات. فعلى سبيل المثال نجد في مثال السيارات أن عدد طرق عرض ثلاث سيارات مختلفة اللون (أحمر وأصفر وأزرق) هو ستة من الطرق المختلفة أو التتابعات المختلفة والتي يمكن ذكرها كالتالي:

- ١ - حمراء - صفراء - زرقاء
- ٢ - حمراء - زرقاء - صفراء
- ٣ - زرقاء - صفراء - حمراء
- ٤ - زرقاء - حمراء - صفراء
- ٥ - صفراء - زرقاء - حمراء
- ٦ - صفراء - حمراء - زرقاء

أما في مثال المهندسين^(٤) فإن عدد التوافقات (أو الطرق) الممكنة للاختيار عندما يكون المطلوب اثنين من المهندسين (من مجموع عدد ثلاثين مهندسا) هو ٤٣٥ طريقة (؟) وأما عندما يكون المطلوب اختيار ثلاثة مهندسين، فإن عدد الطرق الممكنة للاختيار يقفز إلى ٤٠٦٠ طريقة، وإذا افترضنا أن العدد المطلوب اختياره من المهندسين هو أربعة فإن عدد طرق الاختيار يقفز أكثر وأكثر ويزداد هولا ليصبح ٢٧٤٠٥ طريقة. هذا الحجم أو التعدد (الهائل) للاختيارات الممكنة هو (س) التوافيق وهو

(٥) فيما يلي إشارة بسيطة للمعالجة الرياضية في مثال المهندسين:

(أ) عدد الطرق الممكنة لاختيار (٢) مهندسين من أصل (٣٠) مهندس

مضروب ٣٠

$$= \frac{435}{30} = \text{طريقة } ٤٣٥$$

مضروب ٢٨ × مضروب ٢

(ب) عدد الطرق الممكنة لاختيار (٣) مهندسين من أصل (٣٠) مهندس

مضروب ٣٠

$$= \frac{4060}{30} = \text{طريقة } ٤٠٦٠$$

مضروب ٢٧ × مضروب ٣

(ج) عدد الطرق الممكنة لاختيار (٤) مهندسين من أصل (٣٠) مهندس

مضروب ٣٠

$$= \frac{27405}{30} = \text{طريقة } ٢٧٤٠٥$$

مضروب ٢٦ × مضروب ٤

القوة الهائلة الكامنة فيها. إن هذه القوة تنبع من وجود عدد هائل من البدائل نتيجة (التوافيق) أو (الاتحاد) أو (التغيير) في تتابع عدد محدود من الأشياء (مثل السيارات والمهندسين في المثالين السابقين).

إنتقال (السر) من الرياضيات إلى بحوث الدواء:

إذا انتقلنا من الأمثلة الخاصة بعدد السيارات وعدد المهندسين.. الخ. ووصلنا إلى مجال المركبات الكيميائية، فإن القوة الهائلة الكامنة في التوافيق ستنتقل إلى مجال خطير وهو التصميم الكيميائي chemical design. فمثلا إذا كانت هناك مادة (س) لها عشرة مشتقات متباينة، وكانت هناك مادة (ص) لها هي الأخرى عشرة مشتقات متباينة، وأجرينا تفاعلا كيميائيا بين عشرة المشتقات من المادة (س) مع عشرة المشتقات الأخرى من المادة (ص)، فإن التفاعل الناتج يؤدي إلى إنتاج خليط من مائة مركب جديد، وإذا أخذنا مائة المركب الناتجة وعرضناها للتفاعل مع عشرة المشتقات الخاصة بالمادة (س) (أو تلك الخاصة بالمادة «ص») ثانية فإن حصلة المركبات الناتجة ستزداد إلى ١٠٠٠ مركب. وهكذا نرى أن التوافقات الممكنة في التفاعل الكيميائي بين (بلوكات) مختلفة من مادة ما، وبلوكات مختلفة من مادة ما أخرى تنتج أعدادا هائلة من المركبات الجديدة. هذا هو (السر) التكنولوجي الذي نقلته (التوافيق) إلى بحوث الدواء. وبدلا من أن يعكف الكيميائي في معمله ليل نهار طوال عدة أشهر من أجل تشييد

مركبات كيميائية جديدة فى حدود عدد أصابع اليد الواحدة، فإن استقدام التوافيق إلى الكيمياء، (أى إجراء التفاعلات بطريقة التوافيق) صار نهجا يوفر القدرة على الوصول إلى عشرات ومئات وآلاف ومئات الألوف من المركبات فى غضون دقائق أو ساعات قليلة. إن النهج المذكور، والذي يطلق عليه حاليا الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry قد بدأ فى إحداث ثورة فى عالم الدواء.

إن العمق الهائل لهذه الثورة يتضح عندما نعلم أن الدواء الجديد ينتج من تجارب علمية طويلة تجرى - فى المتوسط - على عدد ٦٢٠٠ مركب كيميائى (كما تصرح بذلك الشركات الدوائية العالمية الكبرى). وأن هذا العدد الهائل من المركبات كان ينتج بالوسائل التقليدية (التخليق الكيميائى التقليدى) من خلال تضافر جهود عشرات الكيميائيين على مدى سنوات، وأما الآن مع إدخال التوافيق على بحوث الكيمياء ووسائل التوصل إلى أدوية جديدة، فإن آلاف المركبات يمكن التوصل إليها عمليا فى خلال ساعات قليلة.

أسباب تحول التوافيق إلى تكنولوجيا دوائية:

إذا كانت القوة الكامنة فى التوافيق (والتي هى سرها) تكمن فى العدد الهائل من التتابعات الممكنة فى ترتيب الأشياء سواء كانت هذه الأشياء سيارات أو مهندسين أو مركبات كيميائية.. الخ. فإن هناك

عوامل أو قوى أخرى هائلة ساعدت ومكّنت من تطبيق التوافق على طرق التوصل إلى أدوية جديدة. ومن أهم هذه العوامل والقوى يمكن الإشارة إلى ما يلي:

١ -- تطور المعارف الكيميائية إلى الحد الذى يمكن معه للكيميائى المختص فى التشييد (أو التخليق) العضوى organic synthesis أن يقوم باشتقاق عدد من المركبات من مركب أصلى واحد بحيث يمكن لهذه المركبات المشتقة أن تكون بمثابة بلوكات تدخل فى تفاعل كيميائى توافيقى مع مركب أو أكثر أو مع عدد من المشتقات الأخرى.

٢ -- ارتقاء تقنيات الاتمته automation والنممة miniaturization والروبوطة robotization (عمل إنسان أوتوماتيكى) وأنظمة المعلوماتية information systems وذلك إلى الحد الذى يمكن معه إجراء تفاعلات الكيمياء بين المركبات المختلفة بطريقة توافيقيّة combinatorial chemistry مع متابعة أحوال ومسار المركبات الناتجة سواء وهى فى خليط أى عندما يكون كل مركب منها مثبت على دعامة فى صورة خرزة bead خاصة به. والجدير بالذكر هنا أن الخرزة المذكورة هى من المواد الصناعية، وهنا يأتى دور تكنولوجيا المواد الجديدة new materials.

٣ -- تطور كیفى وكمى هائل فى البيولوجيا الجزيئية molecular biology أمكن معه التوصل إلى استخلاص (أو بناء) مواد بيولوجية دقيقة يطلق عليها مستقبلات receptors ويكون لارتباط المركبات

الكيميائية معها دلالة مباشرة عن مدى الفاعلية البيولوجية لهذه المركبات. إن اكتشاف هذه المستقبلات receptors من حيث دورها بالنسبة للمرض جعل لاتحاد المركبات الكيميائية معها (ودرجة هذا الاتحاد) معنى بخصوص احتمالية نفع هذه المركبات فى علاج الأمراض. وهكذا مع ارتقاء البيولوجيا الجزيئية والتوصل إلى المستقبلات فى أشكال يمكن إخضاعها للاستخدام فى غربلة المركبات الكيميائية من حيث نفعها البيولوجى، صارت هناك إمكانية كبيرة لعمل غربلة بيولوجية سريعة لعشرات ومئات وآلاف المركبات الناتجة من التوافقية الكيميائية، وهذا هو ما يعرف بمصطلح high-throughput screening أو الغربلة البيولوجية السريعة وهو ما يعرف اختصارا بـ HTS.

٤ - وبالإضافة إلى العوامل الثلاثة السابقة والتي هى أساسية فإن العامل الرابع لا يقل عنها أهمية وهو طبيعة صناعة الدواء نفسها حيث هى صناعة تعتمد على البحث العلمى وتنتج عنها قيعة مضافة عالية جدا. إن الارتكاز على البحث العلمى فى تطور صناعة الدواء وثمتمع هذه الصناعة بالقيمة المضافة العالية كانا الأساس فى توجه قيادات صناعة الدواء إلى الاستثمار العالى من أجل تقصير زمن اكتشاف أدوية جديدة وكذلك من أجل ترشيد الجهد اللازم لإجراء هذا الاكتشاف، وربما تجدر الإشارة هنا إلى أنه بمجرد نشأة العلاق الدوائى الأكبر (جلاكسوويلكوم) من اتحاد

شركتى جلاكسو وباروز ويلكوم عام ١٩٩٥ ، فإن هذا العملاق قد سارع بشراء أكبر شركة بحثية لعمل تفاعلات بالكيمياء التوافقية وهى شركة أفيماكس Affymax.

ماذا تمثل الكيمياء التوافقية بالنسبة لتقدم الإنسانية؟

إذا كانت التوافقية combinations قد ارتقت ولأول مرة من كونها طريقة للحساب وإحصاء الأعداد والتتابعات إلى درجة أعلى جدا صارت فيها تمثل تكنولوجيا تختص باكتشاف أدوية جديدة، فإن المسألة الأكثر أهمية فى تقديرنا هى الانتباه إلى أن استخدام التوافقية فى مجال الأدوية يمثل علامة لبدء مرحلة جديدة من التطور الإنسانى نسميها مرحلة (التوليف بين التكنولوجيات الراقية)، ففى الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry وفى شقها الآخر والخاص بالغريلة البيولوجية السريعة High-throughput screening نجد توليفا إنسانيا متناغما بارعا لتكنولوجيات راقية هى الامتة والنمنمة والروبوطة والمعلوماتية والمواد الجديدة والبيولوجيا الجزيئية.

«التوافقية كمنهج علمى تكنولوجيا جديدا»:

وعندما نخرج من مجال تحليل وعرض التوافقية من منظور اكتشاف أدوية جديدة إلى منظور أعم وأرحب فإنه يمكننا أن نتنبأ أن التوافقية تتحول (أو ستتحول) إلى منهج عام. وفى هذا الخصوص نورد الملاحظات التالية:

١ - أن ارتفاع التوافقية من طريقة للحساب إلى مستوى التوليف بين التكنولوجيات الراقية في إطار يقفز بالإنتاجية وبالبحث العلمي، وهو ما يمكن أن نطلق عليه (التوافقية الحديثة)، لم يكن ليحدث إلا في إطار درجة من التسارع في تطور العلم والتكنولوجيا بلغت حد التأثير المباشر في تطورات العالم والعولمة وهو ما يطلق عليه العولمة التقانية technoglobalism.

٢ - أنه قد بدأ مؤخرا دخول منظم للتوافقية (كمنهج تكنولوجي) في البيولوجيا، وذلك حيث قد أعلن - وبالتحديد في فبراير ١٩٩٦ - عن شركة في سان دييجو اسمها كروماكسوم Chromaxome تقوم بإحداث توافق في مسارات أيض في ميكروبات مختلفة (أي تفاعلات كيميائية تخليقية في عدد من الميكروبات)، وذلك من أجل الحصول على منتجات طبيعية natural products لم تكن على الإطلاق موجودة في الطبيعة من قبل. لقد أطلق القائمون على الشركة مصطلح (البيولوجيا التوافقية) لوصف العمل الذي يقومون به.

٣ - أن التوافقية، بارتكازها على العلم والتكنولوجيا لن تقف عند حد الحساب والكيمياء والبيولوجيا، ولكنها ستتقدم أكثر وأكثر وستخترق التطبيق في كل مجالات الحياة. وفي تقديرنا فإن الاستخدام النهجي (الذهني أو الإنتاجي أو الخدمي) الذي ستقدمه التوافقية سيرتكز على قدرتها على الإفصاح عن كل الممكنات في التوافقات بين الأشياء، واستعراض هذه الممكنات في

إطار كلي، ثم اختيار الشيء الأمثل من بين هذه المكنات طبقاً لقواعد الاختيار التي يضعها الإنسان (بنفسه أو بمساعدة الكمبيوتر). ومثلما تساهم التوافقية في إحداث تقدم أسى بالنسبة لعدد المركبات واستخدام الزمن في مجال الكيمياء. فإنه من المتوقع أن تساهم التوافقية في إشعال جزوة التنافسية أكثر في عموم مجالات الحياة.

وختاماً يمكن القول أن التوافقية تمثل نقلة كيفية في طرق ومناهج الإنتاج والبحث العلمي والخدمات، وكذلك نقلة كيفية في إدارة التعاملات والتكاملات بين المنظومات المختلفة. وأن هذه النقلة الكيفية تركز وباختصار شديد على حسن استيعاب وتحليل التنوع مهما بلغ مداه، ثم المرونة والدقة في الغرلة والانتقاء عبر أكبر تنوع يمكن، وذلك من أجل الوصول إلى الأمثل The Optimum.

بعد الجينوم ثورة فى صناعة الدواء

المتتبع للمقال الجميل والمهم جدًا للدكتور أحمد مستجير فى «وجهات نظر» (بمعنوان: «الجينوم» قراءة فى سفر الإنسان) فى عدد يوليو ٢٠٠٠ يمكنه أن يدرك أن الجينوم البشرى كشف علمى أمثل. وتقوم أمثلية هذا الكشف العلمى - فى تقديرنا - على الاعتبارات التالية:

- أن موضوعه يتعلق بالإنسان فى كل مكان (وزمان).
- أن الإنجاز فيه جاء من خلال «فرق عمل» تشكلت من خلال جهود علماء من عدة دول، أى فرق عمل «عبر دولية».
- أنه كمشروع يتضمن جنباً إلى جنب جزءاً «معرفياً» محضاً، هو الخاص بالتعرف على «خريطة» الجينوم، مع جزء «تكنولوجى» محض، هو الذى يتعلق بتطوير جذرى فى طرق فحص سلسلة القواعد على شريط الـ (دنا).

إن الجانب التكنولوجى فى المشروع قد تقدم بسرعة أسية، حيث تمكن المشروع من تقصير الزمن الخاص بفحص سلسلة من عدد ١٢٠٠٠ قاعدة من «أكثر من عام» قبل بدء المشروع إلى «٢٠ دقيقة» عام ١٩٩٧،

ثم إلى دقيقة واحدة عام ٢٠٠٠. هذا بالإضافة إلى السعى إلى إحداث تطوير محدد في الدقة (من ٩٩,٩٠٪ عام ٢٠٠٠ إلى ٩٩,٩٩٪ عام ٢٠٠٣).

- إتاحة الكشف لعموم البشر يوماً بيوم على الإنترنت، وهو أمر مثالي في مجال العلم، حيث يؤدي ذلك إلى منع المتاجرة بنتائج العمل العلمي، كذلك إتاحة فرصة الاستفادة من هذه النتائج لكل من يستطيع.

- الاعتراف بالجميل للكشف العلمي الأساسي الخاص بالجينوم وهو اكتشاف التركيب الدقيق للـ (دنا) بواسطة جيمس واتسون وفرانسيس كريك عام ١٩٥٣، وذلك من خلال الترتيب للاحتفال بنشر الخريطة النهائية للجينوم عام ٢٠٠٣ في ذكرى مرور نصف قرن على نشر بحث واتسون وكريك.

إن الأمثلة الكامنة في الكشف العلمي الخاص بالجينوم تتعدى الاعتبارات المنهجية الظاهرة السابق الإشارة إليها لتتجلى في المعاني والانعكاسات الفكرية والمعرفية الناتجة أو التي يمكن أن تنتج عن هذا الكشف. فمن ناحية، ليس من قبيل المبالغة القول بأن العديد من الأشياء والتوجهات والمجالات تثرى وتُحس ويُخطط لها بعد اكتشاف الجينوم بطرق مختلفة عما كان عليه الحال قبل اكتشافه. وهكذا، في إطار أمثلة وأهمية الجينوم البشري تصبح هناك حاجة لإعادة التقييم والاستكشاف بخصوص المسارات والاحتمالات والممكنات الخاصة - ربما - بكل شيء. ومن الأشياء أو المجالات التي يستشعر الكثيرون ما تمثله

من أولوية عند إعادة التقييم والاستكشاف «صناعة الدواء»، وهذا هو ما يصبو هذا العرض إلى تقديمه.

طبيعة صناعة الدواء:

يعرف «الدواء» بأنه «أى مادة فى منتج صيدلى تستخدم لتغيير أو استكشاف نظم فسيولوجية أو حالات مرضية لصالح متلقى هذه المادة». ونظرًا لأن حاجة الإنسان إلى الدواء نشأت مع وجوده وتستمر مع استمرار تواجده فى هذا الكون. فإنه يشار إلى الصناعة الدوائية باستمرار على أنها أقدم صناعة أمكن لها تجنب الركود والتراجع. كان المصدر الرئيسى للدواء على مدى التاريخ هو المواد الطبيعية، وخاصة النباتات وخلصاتها. استمر هذا الوضع دون طفرات كبرى حتى عام ١٨٩٧ عندما أمكن لفليكس هوفمان أن يحدث تعديلًا كيميائيًا بسيطًا لمادة مستخلصة من قلف شجرة الصفصاف هى حامض الساليسيل. كانت نتيجة هذا التحول الكيميائى الحصول على الأسبرين، وكانت نتيجته أيضًا تحول شركة باير والتي كان يعمل بها هوفمان من مجرد صنع الصبغات إلى أول شركة «عصرية» لصناعة الدواء. المقصود بتعبير العصرية بالنسبة لصناعة الدواء هو التحول من تحضير المواد المستخلصة من مصادر طبيعية إلى استخدام التخليق الكيميائى فى اشتقاق مواد دوائية جديدة من المستخلصات النباتية أو فى تخليق مواد كيميائية جديدة تمامًا. كان من شأن هذا التحول بزوغ «التغيير» أو «الابتكار» كقيمة وكعامل حرج بالنسبة لصناعة الدواء.

وسرعان ما تواصلت المسيرة التقانية العلمية من أجل اكتشاف أدوية جديدة، فظهرت الأدوية المعجزة (مثل السلفا والبنسلين) فى النصف الأول من القرن العشرين. وتطورت الاهتمامات الخاصة بالحصول على مواد دوائية جديدة وتصنيع المواد الخام وتحضير الأدوية فى أشكال صيدلية مختلفة. ومع الخمسينيات والستينيات صار للتنافسية فى صناعة الدواء آليات ومسارات خاصة (التحويل فى المنتجات - التوصل إلى مواد دوائية جديدة - براءات الاختراع - الأسماء التجارية للأدوية.. إلخ).

لقد تنامى الإدراك للدور الرئيسى الذى يلعبه البحث العلمى فى تعظيم القيمة المضافة فى صناعة الدواء، وصار من الواضح أن هذه الصناعة تقوم على العلم، وبالتالى يتركز تقدمها على أنشطة البحث والتطوير. وهكذا، تطورت مخصصات البحث والتطوير بالنسبة للمبيعات من ٣.٨٪ (فى المتوسط) عام ١٩٥١ لتتعدى الآن ٢٠٪ فى بعض الشركات، كما أن حجم الإنفاق السنوى على أنشطة البحث والتطوير قد فاق مليار الدولار فى العديد من شركات الأدوية العالمية الكبرى. وتجدر الإشارة إلى أن قائمة أعلى مائة شركة فى العالم من حيث الميزانيات المخصصة للبحث والتطوير تتضمن عدد ٢٩ شركة لصناعة الدواء.

إن الأهمية القصوى لأنشطة البحث والتطوير كأساس للتنافسية فى صناعة الدواء دفعت للاعبين العالميين الكبار فى هذه الصناعة لأن يشكلوا قوة دافعة رئيسية وراء إصدار اتفاقية حقوق الملكية الفكرية (تريبس) كواحدة من اتفاقيات التجارة العالمية، وذلك بعد أن كانت شئون الملكية الفكرية فى العالم تنظم أساساً من خلال المنظمة العالمية

للملكية الفكرية (الوايبو WIPO)، وكما هو معروف، مع اتفاقية «التريبس» أصبحت براءة الاختراع تضمن الحماية ليس فقط للعمليات الابتكارية (أو الإنتاجية) ولكن أيضاً الحماية للمنتج، وذلك بمعنى أن مجرد التوصل بطريقة ما إلى ابتكار منتج دوائى معين من شأنه منع قيام الآخرين بالتوصل - تجارياً - لنفس المنتج بأية طريقة أخرى. إنه أمر يتعارض عند الكثيرين مع المعايير الأخلاقية، خاصة مع الأدوية المعتمدة على المعارف الجينومية، كما سنشير فيما بعد.

الوراثة والدواء فيما قبل اكتشاف الجينوم:

من المفارقات المهمة فى تاريخ علم الأدوية (الفارماكولوجى) أن الباحثين فى هذا العلم كانوا قد قطعوا شوطاً مهماً فى استكشاف أثر العوامل الوراثية على التأثيرات العلاجية والسامة للأدوية، وذلك قبل سنوات عديدة من بزوغ تقنيات توليف الـ (دنا) عام ١٩٧٣ والشروع فى تطبيقها فى المجالات الطبية والصيدلانية.

لقد بدأت ظاهرة انعكاس العوامل الوراثية على فاعليات الأدوية تجذب انتباه علماء الفارماكولوجى منذ أواخر الخمسينيات حيث نشر موتولسكى مقالا عام ١٩٥٧ فى المجلة الطبية الأمريكية «جاما»، يشير فيه ولأول مرة إلى أن آثاراً جانبية معينة للأدوية تنتج عن اختلافات فى أيض الأدوية (أى تحولها وتكسرها كيميائياً داخل الجسم) بسبب اختلافات وراثية. وسرعان ما أخذ الاهتمام النظرى والعملى لعلماء الفارماكولوجى بهذا الموضوع يتسارع ويتأصل حيث صاغ الألمانى فوجل

مصطلح فارما كوجينيتيكس (أو الوراثيات الدوائية) للدلالة على الظاهرة الجديدة أو العلم الجديد ذلك في مقال كتبه عام ١٩٥٩ بعنوان «مجال حديث في علم الوراثة الإنساني».. بعدها تعددت الاكتشافات في مجال علم الوراثة (علم الوراثيات الدوائية أو الفارماكوجينيتيكس) بحيث يعرف الآن المتخصصون من خبراء وعلماء الطب والصيدلة أكثر من مائة مثال لأثر غير عادي للأدوية (سواء نقص في التأثير العلاجي أو حدوث أثر جانبي.. إلخ) نتيجة لاختلافات فردية وراثية. وهنا أكرر ما سبق أن فصلته سابقاً أن من أهم الأمثلة ذلك الذي اكتشف بالمصادفة في كلية الطب بمستشفى سانت ماري في لندن عام ١٩٧٧ بخصوص أحد أدوية علاج ارتفاع ضغط الدم وهو عقار دبريسوكوين^(*)، حيث كانت تجرى دراسة على مجموعة مع المرضى، وحدث أن كان أحد الباحثين القائمين على الدراسة يعاني من ارتفاع ضغط الدم فأجرى على نفسه ذات البحث الذي كان يجريه على مرضاه. كانت الجرعة المقررة أقل من الجرعة العلاجية، ورغم ذلك حدثت مفاجأة غير سارة، إذ كاد الباحث المريض يفقد حياته فقد أحدثت له الجرعة المعطاة (برغم انخفاضها عن الجرعة التقليدية) هبوطاً شديداً في ضغط الدم أكثر بكثير مما حدث لزملائه من المرضى، وكان الحادث بالتأكيد غير متوقع طبقاً للمعلومات المتوافرة عن هذا الدواء عندئذ. قادت هذه المفاجأة الباحث وزملاءه القائمين على الدراسة إلى محاولة اكتشاف السبب، وسرعان ما اكتشف الباحثون السر

(*) ارجع إلى تفاصيل أكثر بشأن الوراثيات الدوائية في الفصل الأول من الباب الثاني.

الذى كاد أن يؤدي بحياة زميلهم. لقد وجدوا فى الزميل الباحث خلافاً بخصوص أبيض دواء الدبريسوكوين، فبينما يتحول هذا الدواء عادة داخل الجسم بالأكسدة فى الكبد إلى مادة أخرى مشابهة ليس لها تأثير فى الضغط، إذا بهذا التحول لا يحدث فى جسم زميلهم: مما جعل الدواء يظل فى جسمه بتركيز أعلى من المطلوب ولفترة أطول من العادى، فكانت النتيجة هبوطاً شديداً فى الضغط كاد أن يؤدي إلى الوفاة. وبتكرار الدراسة على عدد كبير من المرضى فى أوروبا تبين وجود هذه الظاهرة فى حوالي واحد من كل عشرة من المرضى بحيث أمكن تقسيم المرضى بخصوص تفاعلهم مع الدواء المذكور «دبريسوكوين» إلى نوعين: نوع ذوى أبيض ضعيف للدواء Poor Metabolizes مثل الباحث الذى كاد يلقى حتفه، وهؤلاء يمثلون ٩٪ وأما النوع الثانى (٩١٪) فهم ذوى أبيض شديد للدواء Extensive Metabolizes وهؤلاء يخرج الدواء من أجسامهم بسرعة. وهكذا اتضح أن الجرعة يجب أن تنخفض بقدر كبير عند المرضى ذوى الأبيض الضعيف؛ والا فإن الدواء يتحول عندهم إلى مادة سامة، ووجد أن هذه الخاصية تخضع لقواعد علم الوراثة وأنها ناتجة عن اختلاف وراثى فى عامل وراثى (جينى) محدد. وكانت المفاجأة التالية أن المسألة بخصوص هؤلاء المرضى لم تعد تختص بهذا الدواء (الدبريسوكوين) فقط، بل أصبح من الواضح أن هذه الظاهرة عند نفس النوع من المرضى تنطبق على قائمة تضم عشرات من أدوية القلب والأعصاب وأدوية أخرى.

هنا نود أن نجذب الانتباه إلى وجود تباينات عرقية للتفاعلات الوراثية للأدوية بمعنى اختلاف نسبة المرضى الذين يتفاعلون - مثلاً - مع الدبريسكوين بأبيض شديد أو بأبيض ضعيف نتيجة لاختلافات عرقية، فبينما تصل نسبة ذوى الأيض الضعيف للدبريسوكوين عند الأوروبيين إلى ٩٪ فهي عند العرب ١٪.

تقانات التوصل إلى أدوية جديدة:

فيما يلي يمكن الإشارة إلى عدد خمسة أنواع من التقانات (أو المداخل والطرق) الرئيسية المستخدمة للتوصل إلى أدوية (أو مستحضرات صيدلية) جديدة.

١ - التصميم أو التشييد الكيميائى:

بدأ التصميم الكيميائى فى مرحلته الأولى من خلال إحداث تحويلات فى مواد كيميائية مستخلصة من مصادر طبيعية مثلما حدث بخصوص الأسبرين، ذلك بالإضافة إلى التشييد المعلى لمواد دوائية مشابهة تمامًا فى التركيب الكيميائى لأخرى مستخلصة من هذه المصادر، ذلك مثل عقار الثيوفيللين الذى يستخدم لتوسيع الشعب الهوائية - على وجه الخصوص - فى الأطفال. ارتقى التشييد الكيميائى فى مراحل تالية إلى محاولة تصميم مركبات كيميائية من خلال توقع للاحتمالات الخاصة بالعلاقة بين شكل المركب الكيميائى من ناحية وتأثيره البيولوجى من ناحية أخرى. وبينما اعتمد هذا الاتجاه فى البداية - إلى حد ما - على التجربة والخطأ، فإنه مع الوقت تراكمت الملاحظات والمعلومات

والمعارف في اتجاه تكوين رؤى أكثر يقينية بخصوص العلاقة بين الشكل الكيميائي والفعل البيولوجي (من حيث الخواص العلاجية والآثار الجانبية). ومع بداية التسعينيات بزغت طفرة تقانية كبرى في عمليات التصميم الكيميائي للأدوية، تسمى الكيمياء التوافقية، والتي فيها يتم تشييد المركبات الكيميائية بالاعتماد على مفهوم حساب «التوافق»، ذلك بعقل «توافيق» بين مدخلات من مواد كيميائية بسيطة، بحيث تتفاعل مع بعضها البعض بترتيب توافيقي لتعطي مركبات كيميائية جديدة. إن تكرار التفاعل التوافيقي بين الوحدات الكيميائية يؤدي إلى تزايد هائل في عدد المركبات الناتجة، بالمئات، والآلاف، وحتى بالملايين. الأمر المهم هنا، هو أن كل ذلك يتم في غضون فترة زمنية وجيزة جداً (دقائق أو ساعات)، وبمعرفة باحث أو اثنين أو ثلاثة. وأكثر من ذلك فإن الغريزة البيولوجية، بمعنى التعرف على أكثر هذه المركبات قدرةً على الالتحام بـ (أو التفاعل مع) المستقبل البيولوجي، تتم أيضاً في فترة زمنية مشابهة. أو في نفس الوقت، وربما بنفس العدد القليل من الأفراد الباحثين. إن الأساس التكنولوجي الذي أدى إلى حدوث هذا التطور الطفرى في التصميم الدوائي يعتمد على «التوليف» بين تكنولوجيات راقية، هي على وجه الخصوص المعلوماتية والمواد الجديدة والبيولوجيا الجزيئية. وقد أمكن لهذا التوليف بين التكنولوجيات الراقية أن ينتقل بصناعة الدواء من عهود التصميم اليدوي Crafting لمركب كيميائي مفرد تلو الآخر إلى عهد جديد لم يُعرف من قبل، هو عهد الحصول على دواء فعّال من خلال تصميم وغريزة أعداد هائلة من المركبات في مجموعات، وفي غضون ساعات. إن مقارنة

تصميم الأدوية باستخدام الكيمياء التوافقية بعملية التصميم التقليدي لمركبات مفردة تشبه إلى حد كبير المقارنة بين صيد السمك بـ «شبكة كبيرة»، والصيد بـ «سارية».

(٢) الطبيعة كمصدر للأدوية:

يمكن القول أن نصف الأدوية المستعملة في العلاج هي من مشتقات لمواد من مصادر لبيعية، والاشتقاق أو التحوير الكيميائي هنا يكون في العادة لتحسين صفات الدواء، وذلك على سبيل المثال - بزيادة الفعالية العلاجية وتقليل الآثار الجانبية.. الخ.

إن الفوائد الدوائية التي يجنيها الإنسان من طبيعة ممثلة في مختلف الأنواع من الكائنات فوق الأرض وفي البحر تتعدى مجرد الحصول على مواد علاجية من خلال استخلاص المواد الفعالة وتجريبها إلى درجة المساعدة في اكتشاف وصياغة مفاهيم وآليات جديدة بشأن كيفية حدوث الأمراض واختلال وظائف الجسم، ومن ثم إمداد علم الدواء (الفارماكولوجي) بأفاق نظرية وتطبيقية جديدة تساعد في علاج الأمراض والوقاية منها. من الأمثلة المهمة على ذلك اكتشاف الآثار الفارماكولوجية لسم ثعبان الـ Pitvipiper، والتي أدت بدورها إلى اكتشاف إنزيم خاص لهذا السم يعمل على تسريع تحويل مادة موجودة داخل الجسم إلى مادة أخرى تسبب رفع ضغط الدم. تم ذلك في النصف الثاني من الستينيات وتتابعت الأنشطة البحثية الرامية إلى اكتشاف أدوية توقف نشاط الإنزيم المذكور بحيث يمكنها خفض ضغط الدم المرتفع، وفي عام ١٩٧٧ أمكن

بالفعل التوصل إلى تصميم كيميائي لنوع من المركبات يمكنه إيقاف التحول الإنزيمى المشار إليه. وفى عام ١٩٨١ كان النجاح فى نزول أول دواء من هذه المركبات إلى السوق الدوائية، وهو عقار «كابتوبريل»، والذي جرى بعد ذلك تطويع تصميمه الكيميائى إلى مواد أكثر فعالية ومأمونية. وهكذا توالى الاكتشافات - ولا تزال - فى هذه المجموعة الدوائية الجديدة، والتي تلعب الآن دوراً رئيسياً فى التعامل مع أمراض القلب والأوعية الدموية.

ومن الأمثلة الأخرى الدالة على دور الطبيعة فى إمداد الإنسان بمفاهيم وآليات دوائية جديدة اكتشاف الكسندر فلمنج للبنسلين عام ١٩٢٨، كإفراز لفطر البنسيليوم، وبهذا الاكتشاف بدأ التعامل مع الطبيعة (ممثلة فى بعض الكائنات الدقيقة) كصاحبة فضل كبير فى إمداد الإنسان بواحدة من أهم المجموعات الدوائية وهى المضادات الحيوية لقد تتابعت الاكتشافات والبحوث الخاصة بالمضادات الحيوية والمضادات الميكروبية، كما توالى الاكتشافات والتحويلات والتصميمات الكيميائية بحيث أدت المضادات الحيوية والبكتيرية إلى خفض مذهل لنسبة الوفيات نتيجة الأمراض المعدية، حتى أنها عُرِفَت فى البداية بالأدوية المعجزة، كما توالى النمو فى المعارف الخاصة بآليات فعل هذه المضادات وكذلك آليات الإصابات الميكروبية.

بالإضافة إلى كل ما سبق ذكره عن أوجه النفع الدوائى من المصادر الطبيعية، نجد أن التطورات التكنولوجية الهائلة والتي تسارعت - على وجه الخصوص - مع الثمانينيات والتسعينيات من القرن العشرين

تفتح آفاقاً ومناجى جديدة تماماً بخصوص الاستفادة من المصادر الطبيعية. من أهم الاتجاهات فى هذا الصدد تشير إلى الاتجاهين التاليين:

● استخدام التنوع البيولوجى القائم فى الموارد الطبيعية (على اليابسة فى البحار والمحيطات، وربما الفضاء مستقبلاً) فى الحصول على مواد جديدة تماماً من حيث البناء الكيميائى، وهو الأمر الذى سيكون من شأنه المساعدة عن طريق الكيمياء التوافقية (والتي أشرنا إليها من قبل) فى التوصل إلى تراكيب كيميائية لم تكن فى خيال الباحثين فى علوم الدواء والكيمياء، بحيث إن هذه التراكيب ستكون عوناً فى اكتشاف أدوية جديدة.

● استخدام تقنيات الهندسة الوراثية فى إحداث تعديلات فى التشفير الوراثى فى الكائنات الدقيقة وبحيث يمكن فى النهاية أن تفرز هذه الكائنات مواد كيميائية لم يكن من الطبيعى أن تفرزها. إنها منتجات غير طبيعية منتجة بالاعتماد على الطبيعة *unnatural natural* products، ويمكن من جديد أن تكون لها أو لشتقاتها آثار بيولوجية وفارماكولوجية مهمة.

(٣) التوصل إلى تخليق المادة الدوائية فى أنقى صورها الفعالة:

أكثر من ٣٥٪ من الأدوية المعروفة لا يزال خليطاً من صورتين مغايرتين متطابقتين فى الشكل الكيميائى لكن مختلفتين فيزيائياً (وهى ظاهرة تسمى الأيديّة Chirality)، وذلك بينما إحدى الصورتين فقط هى

الفعالة علاجياً (بمعنى الأكثر فعالية و/أو الأكثر أماناً). ويعتبر التوصل إلى إنتاج دواء من الصورة؛ الفعالة علاجياً دون الصورة الأخرى إنجازاً تكنولوجياً مهماً طبيًا واقتصادياً وإن كان هذا المجال من العمل مازال - نسبياً - فى بداياته.

(٤) التوصل إلى أنظمة جديدة لتناول الدواء وضبط إتاحتها داخل الجسم: توضع المادة الدوائية الفعالة داخل شكل (أو نسق) صيدلى مثل القرص والكبسولة والمرهم.. إلخ. إن الهدف الأساسى للأشكال (أو الأنظمة) الصيدلية هو توصيل الدواء بالشروط المناسبة (خاصة من حيث التركيز والزمن) إلى المكان المقصود داخل الجسم، بحيث تزيد الفعالية وتقل الآثار الجانبية ويسهل استخدام الدواء. ومن أمثلة ذلك وضع هورمونات منع الحمل تحت الجلد فى أنظمة صيدلية يكون من شأنها استمرار ضخ الهرمونات ومنع الحمل لعدة أشهر. وبوجه عام يمكن القول أن التطوير فى الشكل الصيدلى أو التوصل إلى أنظمة جديدة لتناول الدواء وضبط إتاحتها داخل الجسم هو إنجاز يزيد من قيمة الدواء. إن الزيادة (أو الإضافة) فى القيمة هنا تكون ذات ثلاثة جوانب رئيسية. الجانب الأول يختص بالفوائد الطبية التى يتيحها التطوير الجديد، وأما الجانب الثانى فإنه يتعلق بتعدد فترة حياة مستحضر دوائى تكون الحماية التى تتمتع بها براءة اختراعه قد قاربت على الانتهاء. بعد ذلك يأتى الجانب الثالث وهو استثمارى بحت، حيث نجد أن التطوير فى الشكل الصيدلى لمادة دوائية موجودة بالفعل يتكلف أقل كثيراً من عمليات التوصل إلى

مادة دوائية جديدة لم تكن موجودة من قبل، وفي نفس الوقت يحقق - نسبيا - قيمة مضافة مقارنة أو - أحيانا - أعلى بعض الشيء. إن الأهمية الخاصة بالتوصل إلى أنظمة جديدة قد أدت في السنوات الخمس عشرة الأخيرة إلى تكثيف النشاط البحثي في هذا المجال، بحيث نشأت شركات جديدة تهدف في الأساس إلى تطوير و/أو استحداث أنظمة صيدلية معينة.

(٥) التوصل إلى أدوية جديدة باستخدام التكنولوجيا الحيوية:

يقصد بالتكنولوجيا الحيوية استخدام الكائنات الحية أو الإنزيمات في إنتاج مواد مفيدة. وفي تعريف أكثر دقة يشار إلى التكنولوجيا الحيوية بأنها أى تقنية تستخدم الكائنات الحية (أو أجزاء منها) لتصنيع أو تحويل بعض المنتجات. وهكذا يتضح أن مصطلح التكنولوجيا الحيوية يطبق على مدى واسع من التكنولوجيات القديمة والحديثة والتي تشترك جميعها في خاصية استخدام الكائنات الحية في عمليات إنتاجية (أو خدمية)، فهناك - على سبيل المثال - تكنولوجيات حيوية تستخدم في إنتاج المشروبات الكحولية وأخرى تستخدم في إنتاج أنواع شتى من الجبن، وهناك أيضا تكنولوجيات حيوية خاصة بالتخمير تصنع بواسطتها أدوية المضادات الحيوية.. إلخ.. إلخ. إن ما يهمنا الإشارة إليه هنا هو أن التطبيقات الخاصة بالتكنولوجيا الحيوية في مجال الأدوية، ويطلق عليها التكنولوجيا الحيوية الدوائية (أو الصيدلانية)، تعد مصدراً أساسيا للتوصل إلى أدوية جديدة. وإذا كان التطبيق الأشهر والأكثر ذيوعا

فى هذا المجال يختص بإنتاج المضادات الحيوية، فإن توصل هربرت بوير وستانلى كوهين عام ١٩٧٣ إلى التقانة الخاصة بنقل وحدة وظيفية محددة من شريط الـ (دنا) من كائن حى إلى شريط الـ (دنا) الخاص بكائن حى آخر، مع التحكم فى (أو ضبط) التعبير (أو النشاط) الوراثى الخاص بالجزء المنقول إلى الكائن الجديد، قد أدى إلى إحداث طفرة فى مجال التكنولوجيا الحيوية الدوائية. وكان من نتائج هذه الطفرة (والتقانات التى صاحبتهما) التوصل إلى أدوية جديدة (أو تحت التجريب) باستخدام تقانات حيوية ابتكارية لم تكن موجودة من قبل، وفيما يلى نشير إلى أهم هذه التقانات الحيوية الدوائية:

التقانة الأولى - الـ (دنا) المؤلف :

تعتبر هذه التقانة أساسا للعديد من التطبيقات الدوائية. أول هذه التطبيقات هو استخدام كائنات حية دقيقة - مثل البكتريا - كوسيط لإنتاج جزيئات حيوية كبيرة الحجم (بروتينات) ينتجها جسم الإنسان أو تنتجها أجسام حيوانات ما. لقد شهد عام ١٩٧٨ ظهور الأنسولين البشرى كأول مادة دوائية يتم إنتاجها بواسطة الميكروبات نتيجة استخدام الهندسة الجينية الخاصة بتوليف الـ (دنا). بعد ذلك ظهرت مواد دوائية عديدة منتجة بنفس التقانة، من هذه المواد هورمون النمو، ولقاح الالتهاب الكبدى الوبائى ب، والإنترفيرونات، وعقار التيبليز (أكتيفين) والذى يستخدم فى علاج الانسدادات الشريانية فى القلب والرئة، وغيرها الكثير.

التقانة الثانية - إنتاج أجسام مضادة وحيدة الاستنساخ

ظهرت هذه التقانة فى منتصف السبعينات، وفيها يجرى استخدام حيوان صغير (مثل الفأر Mouse) وتقنيات زرع الخلايا لإنتاج أجسام مضادة وحيدة الاستنساخ، وذلك بغرض علاج بعض الحالات المرضية (مثل: بعض حالات السرطان - زرع الأعضاء - بعض الأمراض المعدية.. إلخ)، أو بغرض التصوير التشخيصى فى بعض الحالات المرضية عن طريق ربط الجسم المضاد بمصدر مشع، كما يمكن استخدام هذه الأجسام وحيدة الاستنساخ فى توجيه المادة العلاجية (سواء كانت مادة كيميائية أو مادة مشعة) إلى مكان محدد داخل الجسم.

التقانة الثالثة - التكبير الأسى التكرارى لعامل وراثى معين

تعرف هذه التقانة بتفاعل بوليميريز المتسلسل PCR، وتعتمد على تكبير أسى لتكرارية عامل وراثى معين على شريط الـ (دنا)، وذلك بحيث يجرى استنساخ هذا الجزء الكبير من شريط الـ (دنا) باستخدام طريقة الـ (دنا) المؤلف، ومن خلال عمليات التعبير الجينى فى خلية العائل الجديد الذى يحمل الـ (دنا) المؤلف يمكن التعرف على مدى وجود تناوبات جينية دقيقة جداً. لهذه التقانة استخدامات فى غاية الأهمية فى مجالات تشخيص الأمراض المعدية (مثل الالتهاب الكبدى الوبائى - سي)، وكذلك تشخيص الأمراض التى تحدث نتيجة طفرة جينية (طفرة وراثية) مثل مرض التليف الكيسى.

التقانة الرابعة - منع أو تقليل التعبير الجيني الخاص بجين معين

الغرض من هكلم التقانة هو منع جين معين من ممارسة نشاطه أو على الأقل تقليل قدرته والمقصود بنشاط الجين هنا هو تعبيره عن نفسه من خلال تخليق البروتين الذي يُشفر له هذا الجين. وترتكز الفكرة الأساسية لهذه التقانة من الناحية العملية على تشييد نيوكليوتايد قليل العدد (مركب يحتوى على عدد قليل من الوحدات المشابهة للوحدات المكونة لـ (رنا) بحيث يكون هذا النيوكليوتايد قابلا للاتحاد مع جزيء الـ (رنا) الرسول mRNA الخاص بالجين المقصود. ونتيجة لذلك يتعطل الـ (رنا) الرسول عن أداء مهمته (والتي تختص بحمل الرسالة الموجهة لعملية بناء البروتين). وعليه تتوقف (أو تقل) قدرة الخلية على تخليق البروتين الناتج عن نشاط الجين المقصود. يطلق على هذه التقانة النيوكليوتايديات ويمكن تطبيق هذه التقانة - تحت التجريب - فى مجالات العلاج من الفيروسات والسرطانات وأمراض المناعة الذاتية.

التقانة الخامسة - العلاج الجينى Gene therapy

الغرض من العلاج الجينى هو إدخال جين صحيح فى الخلايا (خلايا الإنسان) ليحل محل جين مفقود أو جين معيب. وبالإضافة إلى ما ينتظر من العلاج الجينى كثورة ممكنة فى علاج الأمراض الوراثية والأمراض المستعصية. فإن العلاج الجينى يمثل أيضا نوعا من طرق الإتاحة الحيزية الدائمة للدواء داخل الجسم، وذلك حيث يقوم الجين الجديد

الذى يدخل الجسم بممارسة نشاطه والذى يعبر عنه فى النهاية بإنتاج البروتين (الذى يشغره الجين). وهكذا، إذا كان المرض يتمثل فى عدم قدرة جسم المريض على إنتاج بروتين ما (مثل الأنسولين أو هورمون النمو أو أحد عوامل التجلط. الخ) بسبب عدم وجود الجين المسئول أو عطل به، فإن من المنتظر من العلاج الجينى أن يجعل الجسم قادراً على تخليق البروتين المطلوب بالكميات التى يحتاجها الجسم دون الحاجة إلى إعطاء البروتين بالحقن أو بأية طريقة أخرى من وقت لآخر. هنا تجذب الانتباه إلى أن الجين قد يُستجلب إلى خلايا تؤخذ من الإنسان (تكون عادة من الخلايا الليمفاوية). ثم يتم زرعها فى مزارع خارج الجسم، ثم يجرى إدخالها إلى جسم الإنسان مرة أخرى. هذا النوع من العلاج الجينى يطلق عليه ex-vivo أى العلاج خارج الجسم فى هذه الحالة يكون الجسم قادراً على إنتاج البروتين المطلوب من خلال النشاط الجينى فى الخلايا التى تم إدخالها إلى الجسم طوال فترة حياة هذه الخلايا. وهناك نوع آخر من العلاج الجينى، وهو العلاج داخل الجسم in-vivo وذلك بإدخال الجين إلى خلايا جذعية stem cells فى النخاع العظمى. فى هذه الحالة فإن خلايا الدم الجديدة التى يكونها النخاع العظمى بعد إدخال الجين فيه سوف تكون على الدوام حاملة للجين الجديد وستنتج باستمرار البروتين الذى كان الجسم فى حاجة إليه. هنا تجدر الإشارة إلى أن الطريقة الأخيرة تحمل قدراً من المخاطرة حيث إذا ثبت أن جسم المريض يتفاعل تفاعلاً ضاراً مع الجين الجديد، قد يلزم - فى هذه الحالة - تعقيم النخاع العظمى للمريض وإعادة زرع النخاع. وهى عملية معقدة لا تخلو من خطورة. وفى حالات

يكون البروتين المطلوب إفرازه داخل الجسم ليس من البروتينات التي تؤدي مهامها من خلال الدوران مع الدم وإنما من خلال التواجد في أماكن محددة داخل أنسجة معينة في عضو محدد (مثل الرئة). هنا يكون إدخال الجين البديل إلى النسيج المطلوب عن طريق حامل فيروسى، مثل الأدينوفيروس adenovirus. والجدير بالإشارة أن جهوداً بحثية وتجريبية كثيرة (على الإنسان) تجرى في محاولة للتوصل إلى علاج جينى لأمراض مثل مرض نقص إنزيم أدينوسين ديامينيز (ويسبب نقصاً في المناعة)، ومرض التليف الكيسى وكذلك الهيموفيليا وارتفاع الكوليسترول فى الدم.

الثقافة السادسة - مقلدات البيتيدات

نظراً لبعض الصعوبات التي تتعلق بإدخال الأدوية التي تكون في شكل بروتينات أو بيتيدات إلى الجسم وكذلك صعوبات خاصة بثبات وفترات صلاحية هذا النوع من المستحضرات. فقد اتجه العديد من العلماء إلى اختزال هذه البروتينات أو البيتيدات إلى مركبات مقلدة لها لكنها أصغر جداً في الحجم وبالتالي يسهل التعامل معها. إن التوصل إلى التشييد الكيمائى لهذه المقلدات يعتمد أساساً على فهم (التداخل) بين البروتين العلاجي من ناحية، والمادة البيولوجية التي تمثل المستقبل receptor الخاص بهذا البروتين من ناحية أخرى. المقصود بالتداخل هنا هو ذلك الالتحام الكيمائى أو الفيزيوكيمائى والذي تنتج عنه سلسلة من الأحداث البيولوجية التي تؤدي إلى الفعل الفارماكولوجى (أو العلاجي) المطلوب. إن فهم هذا التداخل (والذى يتم

التوصل إليه بالاستعانة بتقانات البيولوجيا الجزيئية والتكنولوجيا الحيوية) يساعد باحثي الكيمياء الطبية على تشييد جزيء أصغر من البروتين أو الببتيد الأصلي، وفي نفس الوقت يقوم بمهامه العلاجية بكفاءة أعلى، كما يمكن تحضيره في الشكل الصيدلي الأكثر مناسبة. النموذج الرائد في هذا المجال هو مركب يسمى أوكترتوتيد octreotide والذي يسوق تجارياً باسم ساندوستاتين. إن هذا المركب الكيميائي يقلد فعل هورمون السوماتوستاتين والذي يقوم بمهام علاجية معينة تختص أساساً بمنع الإسهال الشديد الذي يحدث في بعض الأمراض المستعصية نتيجة تنشيط إفراز هورموني معوي معين. ويتفوق الدواء الجديد على الهورمون الأصلي في طريقة الحقن حيث يعطى تحت الجلد بينما المركب الأصلي يعطى في الوريد. كما أن للمركب الجديد قوة علاجية أكبر وأيضاً فترة بقاء داخل الجسم أطول، حيث لا يتكسر بسرعة (بالأبيض) داخل الكبد.

التطويرات الدوائية المحتملة نتيجة المعارف الجينومية الجديدة:

يمكن القول أن صناعة الدواء هي إحدى الصناعات التي ستظل (عطشى) إلى التقدم باستمرار، وذلك مهما يكن قد تحقق فيها من تقدم، لسببين رئيسيين يكمنان وراء هذا الاعتبار، السبب الأول هو الاحتياج المستمر والمتزايد للإنسان بشأن التوصل إلى علاجات جديدة تتفوق على العلاجات الموجودة، أو تجابه أمراضاً جديدة لم تكن موجودة، أو لم يكن قد تم التعرف عليها وعلى آلياتها الباثولوجية من قبل. وأما السبب

الثانى فهو اقتصادى محض ويختص بالقيمة المضافة الكبيرة التحققة فى هذه الصناعة. وهكذا نجد أنه بسبب (العطش) الذى أشرنا إليه، فإن صناعة الدواء قد دخلت فعلاً إلى عصر الجينوم البشرى حتى قبل الإفصاح عن مسودة خريطة الجينوم فى يونيو ٢٠٠٠. بل أكثر من ذلك، فقد ظهر فعلاً العديد من المشكلات النوعية الخاصة باكتشاف أدوية جديدة تعتمد على المعارف الجينومية، وبدأ التنقيب عن التعامل العلمى مع هذه المشكلات. كما أن عمليات استشراف الجديد فى عالم (أو صناعة) الدواء بعد التعرف على الجينوم كانت بالفعل قد بدأت على مدى سنوات النصف الثانى من تسعينيات القرن العشرين. إنها كلها أمور توضح قدر العجلة فى تعامل صناعة الدواء مع المستقبل كما سيتضح للقارئ من خلال النقاط التالية:

(أ) تطورات جارية بالفعل منذ زمن:

فيما سبق قد أشرنا إلى تقنيات التوصل إلى أدوية جديدة باستخدام التكنولوجيا الحيوية. لقد استطاعت صناعة الدواء منذ سبعينات القرن العشرين أن تنجح فى إنتاج عشرات الأدوية الجديدة باستخدام التقانة الخاصة بالـ (دنا) المولف عن طريق استنساخ جين إنسانى معين ليقوم بوظيفته فى تشييد البروتين العلاجى داخل كائن حى دقيق مثل البكتيريا. وكان الأنسولين البشرى - الذى ظهر عام ١٩٧٨ وبدأ تسويقه عام ١٩٨٢ - هو باكورة هذا الاتجاه الصناعى الجديد. والجدير بالإشارة هنا أن التحول الجينى (أو التحول الوراثى) باستخدام جينات بشرية قد أمكن إحداثه ليس فقط فى الكائنات الدقيقة. وإنما أيضاً فى

حيوانات كبيرة، وذلك مثلما تم فى إحداه تحول جينى لأنثى الخنزير بحيث تدر فى لبنها كميات وفيرة من البروتين البشرى سى، وهو بروتين علاجى يستخدم فى بعض الأمراض الوراثية الخاصة بتجلط الدم وكذلك فى حالات مرضية أخرى. هناك أيضا المواد التشخيصية الجديدة والتي يمكن باستخدامها التعرف على الأمراض الفيروسية المعدية، وكذلك تشخيص الأمراض التي تحدث نتيجة طفرة جينية. كما أن هناك التقانة الخاصة بإنتاج أجسام مضادة وحيدة الاستنساخ. والتي أمكن بواسطتها مؤخرا التوصل إلى دواء (هريستين) والذي قد تم بالفعل قبوله (لعلاج سرطان الثدي) فى بعض البلدان وعلى رأسها سويسرا. هذا، وقد نُشر مؤخرا (فى مارس ٢٠١٠) أن شركة بحثية تسمى (شركة دراسات المنطق الجينى) قد انتهت من التحليل الخاص بالتعبير (أو النشاط) الجينى فى عدد ٤٠ نسيجا من أنسجة جسم الإنسان. هذا، وتقوم هذه الشركة حاليا باستخدام هذه التحليلات الجينية فى التوصل إلى أدوية جديدة، وذلك بالتعاون (أو التحالف) مع خمس من كبرى شركات صناعة الدواء فى العالم. وكما أشرنا من قبل فإن التكنولوجيات الجارية استخدامها بالفعل من أجل التوصل إلى أدوية جديدة اعتمادا على المعارف الجينومية تتضمن - كما أشرنا من قبل - العلاج الجينى، وهى تكنولوجيا تثير العديد من المشكلات الخطيرة - كما سيأتى ذكره فيما بعد - بنفس القدر الذى تثير به الطموح والآمال، كما تتضمن هذه التكنولوجيات أيضا تلك التقانة الخاصة بمنع أو تقليل التعبير الجينى الخاص بجين معين (مضادات الحس). إن

شركات بحثية عديدة تحاول التوصل من خلال هذه التقانة إلى أدوية جديدة ومن أبرز هذه الشركات شركة إيزيس (فى الولايات المتحدة) والتي نجحت على مدى العام ونصف العام الأخير فى تسجيل أكثر من ستين براءة باستخدام هذه التكنولوجيا. غير أنه لم يتم بعد قبول تسويق أى دواء من هذا النوع، والجدير بالإشارة هنا أن شركة بحثية أمريكية أخرى، هى شركة (لوراس) قد نجحت فى تجريب مركبين من مضادات الحس على خلايا سرطانية (من بروتاتا بشرية مزروعة فى الفئران). وقد نتج عن ذلك ارتفاع قيمة أسهم الشركة بنسبة ٢٢٪. وأمكن مؤخراً البدء فى التجريب الإكلينيكي (أى التجريب على الإنسان) لأحد هذين المركبين وهو GTI-2040.

وفى تقديرنا أن من أهم المنجزات الدوائية الوراثة التى قد بدأ التعرف عليها عليها عشرات السنين قبل الإعلان عن مسودة خريطة الجينوم البشرى تلك الخاصة باكتشاف العوامل الوراثة المؤثرة فى درجة فاعلية و/ أو مأمونية العديد من الأدوية (أو ما يعرف بالفارماكو جينتكس Pharmacogenetics). إن من شأن المعارف الجينومية الجديدة المزيد من التدقيق (أو التدقيق شبه المطلق) بشأن وصف الأدوية بالأخذ فى الاعتبار للاختلافات الوراثة على المستويات الفردية. وهكذا نجد أن تكنولوجيا عديدة قد بدأت الصناعة الدوائية بالفعل فى استخدامها أو تجريبها من أجل التوصل إلى أدوية جديدة بالاعتماد على المعارف الجينومية. وقد تم إحراز نجاحات حقيقية فى بعض المجالات.

(ب) مشكلات يجرى التعامل معها بالفعل:

بقدر إقدام صناعة الدواء على الدخول إلى مجالات جديدة تماما، بقدر ما تجابه من مشكلات، وبقدر ما تكون هناك الحاجة إلى الجهد والمثابرة ورأس المال والزمن من أجل التغلب على هذه المشكلات. وإذا كانت الخبرات الطويلة المتراكمة داخل الشركات الدوائية العملاقة وفي مراكز البحوث الدوائية الكبرى يمكنها الإسهام الفعال في حل المشكلات الخاصة بالتشكيل الصيدلي للأدوية المشتقة من (أو التي تستخدم) تقنيات التكنولوجيات الحيوية إلا أن هذه الخبرات التراكمية خلت - إلى حد كبير - من المجالات الخاصة بالتعبير الجيني والعمل مع الجينات.

لقد بدأت أول تجربة على الإنسان باستخدام العلاج الجيني عام ١٩٩٠ في المعهد القومى للصحة بالولايات المتحدة، وكانت على فتاة تبلغ من العمر أربع سنوات وتعماني من نقص وراثى لإنزيم معين، ورغم تعدى هذه التجارب العلاجية الرقم ٢٠٠ على مدى السنوات العشر الماضية، إلا أنه لم يتم التوصل بعد إلى علاج جينى يمكن الاعتراف به بواسطة جهات الرقابة الدوائية، ومن ثم قبوله فى أسواق الدواء. وتجدر الإشارة هنا إلى أن المعاهد القومية للصحة فى الولايات المتحدة قد أصدرت عام ١٩٩٥ تقريرا ينفذ الاندفاع تجاه إجراء تجارب العلاج الجينى على الإنسان وينصح بأن (هذا المجال من التجارب فى حاجة إلى وقت أطول ليصل إلى النضج العلمى اللازم للتوصل إلى تقدم علاجى مناسب). ومما يذكر أن التحدى الرئيسى الذى يعرقل النجاح

فى العلاج الجينى يختص بايجاد ناقلات آمنة Safe Vectors قادرة على نقل الجين بكفاءة إلى الخلايا المستهدفة، وكذلك قيام الجينات بنشاطها (أى بالتعبير عن نشاطها بشأن تشييد البروتينات) بمجرد دخولها إلى الخلايا، لقد ازداد الحذر بخصوص مأمونية التجارب التى تجريها الشركات على الإنسان - باستخدام تكنولوجياية العلاج الجينى - على وجه الخصوص فى سبتمبر (١٩٩٩) بعد وفاة الشاب جيسى جلسينجر فى تجربة بالعلاج الجينى. كان هذا الشاب البالغ من العمر ثمانية عشر عاما والذى يدرس بالجامعة يعانى مرضا نادرا يختص بنقص إنزيم معين (إنزيم ornithine trans - carbamylase). يؤدى إلى نوع من الأنيميا التى تجد صعوبة فى العلاج. لقد تطوع جيسى فى تجربة علاجية تجرى بمعهد العلاج الجينى البشرى بجامعة بنسلفانيا، وبعد أربعة أيام من استقدام الجين الناقص (أو المعيب) والخاص بالإنزيم المذكور إلى داخل الكبد فى جسم جيسى إذ بجهازه المناعى يتوقف عن العمل، مؤديا إلى توقف وظائف عدد من أعضاء الجسم ثم الوفاة. لقد جذب الحادث اهتمام عضو بالكونجرس الأمريكى هو هنرى واكسمان، والذى راح ينقّب فى الموضوع. واتضح له أن حوادث مثيلة قد وقعت فى المعاهد القومية للصحة وفى بعض الجامعات الأمريكية. من هذه الحوادث وفاة ٣ سن كل ٤ اشتركوا فى تجربة مثيلة عام ١٩٩٦. ومن هذه الحوادث أيضا وفاة ٣٨ من عدد ٤٨ مريضا بنوع من أنواع سرطان الرئة كانوا قد شاركوا فى تجربة للعلاج الجينى فى أكتوبر ١٩٩٩ وتوفوا فى الفترة

ما بين بدء التجربة ونهايتها. وقد أدى الموضوع برمته إلى أن يتدخل الرئيس الأمريكى كلينتون ويطلب من وزير الصحة التعجيل بقيام إدارة الدواء والغذاء الأمريكية FDA وكذلك المعاهد القومية للصحة NIH بمراجعة الإرشادات والنظم الخاصة بالعلاج الجينى. وفى ٧ مارس من عام ٢٠١٠ صدر إعلان من كل من المعاهد القومية للصحة وإدارة الدواء والغذاء باتخاذ بعض الإجراءات الخاصة بتحسين حماية المرضى المتطوعين فى تجارب العلاج بالجينات، وهى إجراءات تتعلق بالدقة فى متابعة التجارب ومناقشتها مناقشة «علنية».

وعموما يمكن القول أنه مهما كانت هناك من مشكلات فى التوصل إلى أدوية وعلاجات جديدة باستخدام التكنولوجيات الحيوية المعتمدة على المعارف الجينومية، فإن الإصرار (من قبل الشركات والحكومات) على مجابهة هذه المشكلات سيكون من شأنه ليس فقط التوصل إلى الحلول المناسبة، ولكن أيضا المزيد من التخييل والاكتشاف لتقانات جديدة بالإضافة إلى التحويلات الجديدة الممكنة فى التقانات القائمة.

(ج) آفاق جديدة أمكن استشرافها فى السنوات الأخيرة:

لقد أمكن بالفعل لعلماء الدواء التوصل - فى أواخر التسعينيات - إلى استشرافات محددة بشأن التطورات الدوائية المستقبلية، وهى استشرافات

تعتمد - فكريا - على المعارف الجينومية وإمكانيات الاستفادة منها، وقد تضمنت هذه الاستشرافات ما يلي:

- تقسيم كل مرض إلى أنواع فرعية اعتمادا على الخصوصيات الجينية المميزة لكل نوع فرعي، ثم التشخيص الجزيئي الدقيق لكل نوع فرعي على حدة.
- التعرف على التغييرات الجزيئية السببة والمصاحبة للأمراض، وكذلك التعرف على آلية الاستجابة على المستوى الجزيئي للعلاجات الدوائية المختلفة.
- تفصيل الدواء طبقا للبنية الجينية للشخص الفرد.
- بدء العلاج قبل ظهور أعراض المرض.
- العلاج بضمان كفاءة الدواء بمعنى تأكيد وضمان نفعه للفرد الذي يستخدمه وكذلك تأكيد وضمان عدم صدور آثار جانبية (معينة) عند استخدام الدواء (المعين) للفرد (المعين) الذي يصرف له الدواء.
- خفض كميات الدواء المستخدمة، حيث سيقصر استخدام الدواء فقط على الشخص المناسب تماما، طبقا للاعتبارات والمعارف الجينومية والتشخيصية الجديدة المرتقبة.
- العودة - أحيانا - إلى أدوية الماضي والتي ربما كانت تتمتع بكفاءة عالية وتكون قد سحبت من الأسواق وتوقف استخدامها نتيجة حدوث آثار جانبية حادة أو خطيرة في أشخاص كانوا من الناحية الجينية (أى الوراثة) غير مناسبين للتداوى بهذه الأدوية.

(د) احتمالات وممكنات مستقبلية جديدة:

ماذا يمكن أن يكون قد جُذ من استشرافات أو توجهات أو خيالات بعد ما تم بالفعل الإعلان عن مسودة خريطة الجينوم البشرى؟ فى إطار محاولة البحث عن إجابة لهذا التساؤل قد يكون من المناسب الإشارة إلى ما يلي من احتمالات وممكنات مستقبلية:

● تصبح الاستشرافات السابق الإشارة إليها فى البند السابق (ج) أكثر قربا للتحقق حيث يمكن توقع بزوغ العديد من البرامج والتحالفات التى تسعى للمساهمة فى تحقيق هذه الاستشرافات.

● وربما من خلال المعارف الجينومية الجديدة وكذلك باستخدام التكنولوجيات ما بعد الراقية (الموجود فعلا منها مثل الكيمياء التوافقية، وما يمكن أن يستجد) تكون هناك إمكانية لمضاعفة أعداد الأدوية المتاحة لعلاج أمراض الإنسان بقدر كبير (أكثر من عشرة أضعاف ما هو قائم). وهو أمر قد يغير من شكل وحجم أعمال صناعة الدواء تغييرا جذريا. إن هذا الاحتمال يركز على معلومة رئيسية مهمة. وهى أن آلاف الأدوية التى تم اكتشافها منذ بدء تسويق دواء الاسبرين (عام ١٨٩٩) وحتى الآن تعمل على ما لا يزيد على ثلاثمائة جزئى بيولوجى مختلف، هذا بينما يُعتقد بوجود ما بين ٣٠٠٠ إلى ٥٠٠٠ مُنتج (بفتح التاء) بروتينى من جينات الإنسان والجينات المرضية التى يمكن أن تهاجمه (وذلك طبقا لرؤية عرضت لها د. كلارا سانسون فى عدد يوليو/أغسطس ٢٠٠٠ من المجلة العالمية لشئون الدواء «سكريت»). وهى جزيئات تصلح لأن

تكون مواضع (أو مستهدفات) بيولوجية لعمل الأدوية. إن هذا التصور
يعنى أن المستقبل - ربما القريب - سيشهد تصاعدا كبيرا فى (أعداد
الأدوية وكذلك تدقيقا كبيرا فى المعارف الخاصة بآليات عمل الأدوية
بوجه عام). وفى نفس الوقت يمكن توقع تحسين كبير فى عملية
تصويب الدواء للموضع البيولوجى المستهدف، وبالتالي التخلّى عن
(ومنغ) استخدام رصاصات (نقصد أدوية) طائشة لا تصيب الموضع
البيولوجى المقصود التعامل معه تعاملا إيجابيا لإزالة المرض.

● توسيع عمليات التجريب الدوائى على كائنات أخرى. هنا لا ننسى
أن مشروع الجينوم البشرى قد تضمن التعرف على الخرائط الجينية
لخمسة من الكائنات الأخرى (هى بكتيرية القولون، وخصيرة
الخباز، ودودة سينورايديتيس، وذبابة الفاكهة، والفأر)، ويمكن القول
أن الامتداد المتوقع لعلوم الباثولوجى والكيمياء الحيوية
والفارماكولوجى فى التعامل مع الكائنات الأخرى على أساس من
المعارف الجينية وبهدف علاجى قد يساعد ليس فقط على رفع كبير
فى كفاءة الدراسات الخاصة بتطوير وتجريب العلاجات الجينية
بالمفهوم السائد حاليا (وهو إحلال جين صحيح محل جين معيب
أو مفقود)، وإنما فى تحقيق استفادات علاجية ما باستخدام
جينات كائنات أخرى أو بالانتفاع بالمعارف المتولدة عن التعامل
الجينى مع هذه الكائنات.

وإذا كانت الجينات تشكل فقط ٣٪ من شريط الـ (دنا)، فماذا عن
الـ ٩٧٪ الباقية؟ هل لها مهام فسيولوجية؟ وهل من شأن أى خلل

فيها حدوث تغييرات فسيولوجية أو مرضية ما؟.. ربما في زمن ما قادم يتضح أن الـ ٩٧٪ الباقية من الـ (دنا) تساهم في تشكيل أهمية صحية ماء، ومن ثم تُعدُّ مصدرًا لأنواع مُا من العلاجات أو من الوسائل التقويمية الخاصة (أو المتعلقة) بالإنسان.

ومن هنا يمكن القول أن التطورات العلمية والتكنولوجية الخاصة باكتشاف وتفسير آليات فعل الأدوية وبتصميم أدوية جديدة سوف تؤدي في غضون زمن قريب (٧ - ١٠ سنوات) إلى إحداث تغييرات جذرية في مفاهيم ومناهج العمل في علوم الفارماكولوجي والبياثولوجي والكيمياء الطبية (وكذلك في علوم أخرى متعلقة بالأدوية).

انعكاسات الجينوم البشري على نظم واقتصاديات وسياسات صناعة الدواء:

مع قدوم تطورات جذرية في المواد الدوائية بالاعتماد على المعارف الجينومية يمكن توقع العديد من الانعكاسات المهمة على النظم والتعاملات الخاصة بتسجيل وتسعير ورقابة الأدوية وكذلك الإجراءات والاهتمامات الخاصة بتقييم فاعلية الأدوية ومتابعة آثارها الجانبية. ذلك فضلاً عن ترشيد عمليات تسويقها وكلها قضايا مهمة، خاصة بالنسبة للدول النامية والتي تتوقع أن يكون معظمها - ولزمن ليس بقصير - خارج إطار الدول المنتجة للأدوية المعتمدة على المعارف الجينومية، وهي أمور تحتاج إلى معالجة خاصة منفصلة. وعلى جانب

آخر فإنه يمكن سرد أهم الانعكاسات الخاصة بالصناعة الدوائية العالمية كنتيجة لتطورات الجينوميّات الدوائية، كما يلي:

١ - طبقاً لدراسة حديثة جداً أعدها معهد كامبريدج لتكنولوجيا الصحة (بالولايات المتحدة) وبثت على الإنترنت في يوليو عام ٢٠٠٠. فقد بلغ عدد التحالفات الدوائية الخاصة بالجينوم على مستوى العالم عام ١٩٩٩ فقط بـ ٢٨١ تحالفاً. وقد كان ٦٧٪ من المشاركين في هذه التحالفات شركات أو معاهد أمريكية، وأما المشاركات الأوروبية فقد بلغت ٢٠٪ فقط (منها ٦,٢٪ في المملكة المتحدة، ٥,٦٪ في ألمانيا، و٢,٣٪ في فرنسا، و٨٪ في سويسرا)، ذلك بينما توقف حجم المشاركات الآسيوية عند ٤٪.

وهكذا، طبقاً لهذه الدراسة يتضح مبلغ الفجوة الكبيرة التي تفصل بين تقدم الولايات المتحدة من ناحية، والتواضع النسبي لأوضاع أوروبا وآسيا من ناحية أخرى؛ وذلك بخصوص كثافة وحركة أنشطة البحث والتطوير الدوائي في مجال الجينوميّات، وهي فجوة تنذر بقدر كبير من السيطرة الأمريكية في مجال الجينوميّات الدوائية (أو الصيدلية) *Pharmaceutical genomics*.

٢ - أدت الاهتمامات المتزايدة بالجينوميّات الدوائية إلى اتجاه الشركات البحثية العاملة في هذه المجالات لأن تفتح الباب للاكتتاب العام في أسهمها بأحجام مالية كبيرة في الشهور الأولى من عام ٢٠٠٠ خصيصاً للسرف على مشروعات جينومية دوائية جديدة.

٣ - كما أن التأخر النسبي في أنشطة بحوث الجينوميات الدوائية في بعض البلدان (بالنسبة للولايات المتحدة) قد حفز حكومات هذه البلدان لأن تقوم بأدوار فاعلة في دفع ومساندة هذه الأنشطة، ومن أحدث الممارسات في هذا الشأن قيام الحكومة اليابانية بوضع خطة لزيادة حجم قطاع التكنولوجيا الحيوية الصحية بقدر ٢٥ ضعفا على مدى السنوات العشر القادمة (حتى ٢٠١٠)، كما اتخذت الحكومة الأسترالية خطوة مشابهة خصصت فيها حوالي نصف مليار دولار أمريكي لإنشاء هيئة حكومية تختص بدفع بحوث التكنولوجيا الحيوية، وكان الاتحاد الأوروبي قد اتخذ خطوة مماثلة عام ١٩٩٥، كما شهدت تسعينات القرن العشرين اتجاهات مماثلة من حكومات عديدة من أبرزها في هذا الشأن حكومات الهند وإنجلترا وألمانيا والبرتغال وسنغافورة.

٤ - بدأت ظاهرة التكتلات تدخل مجال بحوث الجينوميات الدوائية، حيث أعلن في نوفمبر عام ١٩٩٩ عن تكوين تكتل عالمي (يضم عشر شركات دوائية كبرى وخمسة مراكز بحثية أكاديمية) يهدف إلى تكوين خريطة للاختلافات الجينية، وهي اختلافات تساعد على فهم العمليات المرضية وتسريع عمليات اكتشاف أدوية جديدة. وبقدر ما يساهم هذا التكتل (الكونسورتيوم) في دفع عمليات البحث والتطوير، فإن من شأنه أيضا تجنب التكرار في الجهود البحثية.

٥ - أن الزيادات المتوقعة في حجم أنشطة البحوث والتطوير والإنتاج في مجالات الجينوميات الدوائية في العقود الأولى من القرن الواحد والعشرين ستكون مصدراً متميزاً لفرص جديدة كثيرة للعمل «وللبينس».

٦ - أن الحاجة الملحة للشركات الدوائية الكبرى للمزيد من الأنشطة البحثية في مجال الجينوميات الدوائية تدفع هذه الشركات إلى التعاون مع الشركات البحثية والمعاهد العلمية في إجراء مشروعات بحثية محددة. إن اتجاه الشركات الكبرى لهذا التعاون يمتد إلى معاهد ومراكز ناشئة، ومن أحدث اتفاقات التعاون البحثي في هذا الخصوص الاتفاق الذي وقع مؤخراً بين شركة روس السويسرية للأدوية والمركز القومي الصيني للجينوم البشري، وهو المركز الذي أسس عام ١٩٩٨ ويعتبر واحداً من المشاركين في المشروع العالمي للجينوم البشري.

رأى عام عالمي ضد التجارة بالجينات:

٧ - وفي أثناء الاهتمام الدولي العام بالتواصل إلى المسودة الأولى لخريطة الجينوم البشري إذ بالرأى العام العالمي يشهد عدداً من الحركات والنداءات المناوئة للاستغلال التجاري للمعارف الجينومية (المبنية على جينات الإنسان). من أهم هذه النداءات ذلك الذي صدر عن المجلس الأوروبي والذي نادى فيه بإعادة التفاوض بشأن البراءات الخاصة بالتكنولوجيا الحيوية. كانت النقطة الرئيسية التي أشارت إليها المجلس وجعلته ينادى بإعادة التفاوض هي تلك التي تسمح

بالحصول على براءة على (جين) عند فصله من جسم الإنسان. فى نفس الوقت تأسست فى أوربا مجموعة جديدة تحت مسمى (الحملة المضادة للهندسة الوراثية البشرية). الجدير بالإشارة أن هذه التوجهات الجديدة قد ظهرت نتيجة حملة تبث على الإنترنت بواسطة برلمانى فرنسى هو جين فرانسوا ماتيه ومعه باحث ألمانى اسمه د. فولفجانج فودارج. وترفع هذه الحملة شعارا (إن جسم الإنسان بما فيه من جينات ليس سلعة)، وتنادى بمواقف قومية فى هذا الخصوص وتعارض هذه الحملة منح براءات جينات بشرية، وتطالب بعدم تضمين التشريعات القومية لأية مواد تتضمن منح أية براءات تعتمد على الجينوم البشرى، وكذلك إيقاف العمل بأية مواد قانونية تسمح بذلك. هذا، وتلقى هذه الحملة دعم الكثير من الهيئات والشخصيات، والتي تضم بينها عددا من الحاصلين على جائزة نوبل، والصليب الأحمر، وحركة السلام الأخضر.

ومن أبرز الاعتراضات التى تثيرها حملة ماتيه - فودارج الاعتراض على إحلال المنطق التجارى مكان الاحترام الضرورى للمعايير الأخلاقية. لقد خاطب ماتيه (والذى هو فى الوقت نفسه أستاذ فى علم الوراثة الطبى) المجلس الأوربى قائلا: (إن الشركات الأمريكية بحصولها على براءة بخصوص التتابعات الجينية المسئولة عن سرطان الثدي إنما تحصل على احتكار يهدد كل امرأة على سطح الكوكب).

إن الاعتراضات الحيوية التي تثيرها حملة ماتيه - فودارج وما تبعها من مؤازرة عدد من الهيئات والشخصيات تستحق بحق أن تكون نواة لصياغة رأى عام عالمى مؤثر بخصوص تعديل عملية منح البراءات على الجينومات البشرية، فكما أثار ماتيه موضوع البراءة الخاصة بالجينات المسئولة عن سرطان الثدي عند النساء، هناك بالفعل احتكار مشابه بخصوص سرطان البروستاتا عند الرجال لقد توصلت شركة بحثية صغيرة وهى شركة (يورو جنسيس) إلى اكتشاف بروتين يوجد على سطح جميع خلايا البروستاتا ويوجد بكميات أكبر على سطح الخلايا البروستاتية المتسرطنة. إن الشركة الصغيرة المشار إليها والتي تحتكر البراءة الخاصة بهذا البروتين ذى الأهمية الباثولوجية والدوائية البالغة (حيث يمكن بالعمل البحثى عليه التوصل إلى أدوية أو أجسام مضادة وحيدة الاستنساخ لعلاج سرطان البروستاتا) لا تملك القدرة المادية أو العلمية أو ربما الاثنتين معا لمواصلة العمل الذى بدأته. لذا فقد باعت هذه الشركة حق اكتشاف علاجات خاصة بسرطان البروستاتا على مستوى العالم (بالاعتماد على الجسم المضاد) لشركة أخرى هى جينيبيك، وذلك مقابل ٣٣ مليون دولار. وهذه الأخيرة تتطلع إلى تحالفات تستغل من خلالها هذا الحق. وهكذا يوقف اكتشاف أدوية جديدة فى مجال معين على حق براءة منحت للمكتشف الأول لبروتين مرضى يوجد عند كل رجل مريض بهذا المرض على سطح الكوكب.

الأمر إذن يعنى أن المصير الصحى لكل إنسان على سطح الكرة الأرضية، رجلا كان أم امرأة، طفلا أم شيخا يصبح مرهونا ليس بإنجازات البحث العلمى، وإنما بتوجهات وتحالفات محتكرى البراءات. هنا تجيء الأهمية الإنسانية العالمية لحملة ماتيه - فودارج، حيث إن هذه الحملة تزيج النقاب عن ظلم وقع وسيقع على كل إنسان موجود أو سيوجد فى المستقبل. الظلم يختص بتحويل الاكتشافات التى تتم فى جزيئات وجينات جسم الإنسان إلى أداة للتجارة عن طريق البراءات وهو الأمر الذى يضر الإنسانية أضرارا بالغة من زاويتين. الزاوية الأولى تظهر فى تعطيل تواصل وتنافسية البحث العلمى على الجزيئات والجينات المكتشفة. والزاوية الثانية تختص باحتكار العمل على جزيئات وجينات موجودة داخل جسم كل إنسان وتحويل هذا العمل إلى مصدر للتجارة والإثراء بصرف النظر عن المصالح البشرية والاحتياجات الإنسانية.

مستقبل التجريب الدوائى فى ضوء النظرية النسبية

إذا كان كل من النسبية السيكلوجية والنسبية الفسيولوجية تطبيقات خاصة للنسبية البيولوجية فإن هناك عتبة بين كل من النسبية السيكلوجية والنسبية الفسيولوجية قد أشرنا إليها فى وقت سابق^(*). إن الإحساس بالزمن عند الإنسان يتغير فى حالات مرضية معينة مثل ازدياد أو انخفاض نشاط الغدة الدرقية عن معدلها. فالنشاط فوق العادى لهذه الغدة يودى إلى تسارع الأيض فى الجسم حيث يصحب ذلك تسارع فى أداء الوظائف الفسيولوجية المختلفة (معدل ضربات القلب.. الخ)، ويزداد الإحساس بالزمن فيصل الشخص إلى مواعيده قبل الزمن المحدد ويبدو له أن عقارب الساعة تتحرك ببطء عن المعدل الطبيعى ويعيش الشخص ما يمكن تسميته حالة تقلص الزمن. وعلى العكس من ذلك، عند تباطؤ نشاط الغدة الدرقية عن المعدل الطبيعى

(*) أنظر «الأبعاد النفسية فى النظرية النسبية» فى «إدارة المعرفة» - اقرأ -

٦٣٧ - دار المعارف - القاهرة.

ملحوظة: هذا الفصل قد نشر فى الكتاب السابق الإشارة إليه فى إطار «الأبعاد الفسيولوجية للنظرية النسبية»، ونحن نعيد نشره هنا نظراً لأهمية المعلومات والمفاهيم الواردة فيه بالنسبة لمستقبل تطورات علم الدواء.

فإن الشخص المريض لا يعير المواقيت اهتماما ويصل إلى مواعيده متأخرا ويحس كما لو أن الزمن فى ساعة يده يمر أسرع مما يجب ويعيش الشخص حالة تمدد أو ارتخاء فى الزمن.

هذا، كما أنه فى حالات المعاناة البيولوجية شديدة الألم (السرطان.. الخ) يتغير كثيرا الإحساس بالزمن ويعيش المريض حالة تقلص زمنى.

وهكذا فإن اضطراب الحالة الفسيولوجية للجسم والتحول إلى حالة باثولوجية (مرضية) قد يغير من الإحساس بالزمن تغيرا بينا.

وإذا انتقلنا للحديث عن «النسبية الفسيولوجية» فلا بد أن نتساءل عن الزمن الفسيولوجى وعن الإطار المرجعى الخاص به، وعن دلالات النسبية الفسيولوجية وتطبيقاتها الممكنة فى حياة الإنسان.

لم يفكر العلماء قط قبل النظرية النسبية فى قياس زمن الأحداث الفسيولوجية بغير الزمن الكرونولوجى (الساعات والدقائق.. الخ). أما بعد النظرية النسبية فإن البحث فى الإطار المرجعى الذاتى للزمن الفسيولوجى قد تأخر كثيرا حتى سنوات قليلة مضت. فلنتناول واحدة من أهم الأحداث الفسيولوجية فى الحيوانات وهى نبضات القلب إن نبضة واحدة فى قلب فأر تستغرق ٠.١١١ ثانية بينما مثلتها فى قلب الإنسان تستغرق ٠.٩٧٣ ثانية. فهل يمكن أن يعنى ذلك أن ٠.٩٧٣ ثانية فى قلب الإنسان تكافئ فسيولوجيا ٠.١١١ ثانية فى قلب الفأر؟

الإنسان.. والفأر

إذا صح ذلك فلا بد أن ثمة علاقة ما ستكون موجودة بين الوظائف المرتبطة بالقلب في كل من الإنسان والفأر. إذا تناولنا - على سبيل المثال - زمن دورة تنفسية واحدة في كل من الإنسان والفأر فهل سنجد تشابها من حيث علاقته بزمن نبضة القلب في كل من النوعين من الحيوانات (الإنسان والفأر)؟..

إن زمن دورة تنفسية واحدة يساوي ٠.٤٣٨ ثانية في الفأر بينما يساوي ٣,٤١ ثانية في الإنسان. لقد لاحظ العلماء أن ناتج قسمة زمن دورة تنفسية واحدة على زمن نبضة قلب واحدة في كل من الإنسان والفأر يكون (تقريباً) ٠٤ معنى ذلك أن كل أربع نبضات في القلب في كل من الإنسان والفأر يقابلها دورة تنفسية واحدة أو بمعنى آخر فإن زمن دورة تنفسية واحدة يستغرق أربعة أضعاف زمن ضربة القلب.

وكانت المفاجأة الجميلة للعلماء أن هذه العلاقة البسيطة موجودة بوضوح في كل الثدييات.. الإنسان والفيل والفأر والأرنب والكلب والقط والقرود.. الخ، ففي كل الثدييات يستغرق زمن الحركة التنفسية أربعة أضعاف زمن الحركة القلبية. إذن نحن أمام إمكان استخدام نبضة القلب كأطار مرجعي للزمن الفسيولوجي.. ماذا يعني ذلك؟ إنه يعني ببساطة أنه عند قياس أى سلوك فسيولوجي للجسم فإنه يمكن قياسه بدلالة عدد نبضات القلب. ترى ما أهمية ذلك؟

لقد ذكر أينشتاين أن «لكل جسم مرجعى زمنه الخاص به ودون معرفة الإطار المرجعى للزمن الخاص به فليس هناك أى معنى فى ذكر الوقت الخاص بحدث ما يتعلق بالجسم المشار إليه» ذلك كان مفهوم أينشتاين عن الزمن. وحيث إن الثدييات كائنات بيولوجية وإن لها ذوات خاصة وصفات مشتركة تختلف عن الأجرام السماوية والإلكترونات.. الخ فبالضرورة (إذا صح مفهوم النسبية) يجب أن يكون لها إطار مرجعى للزمن مختلف عن الزمن الكرونولوجى، يتبع ذلك - بالضرورة أيضا - أن تطبق الإطار المرجعى المناسب للزمن الفسيولوجى سوف يزودنا بمعان جديدة لا يمكن التوصل إليها عن طريق قياس الأحداث الفسيولوجية بالزمن الكرونولوجى.

ولاختبار الفروض السابق ذكرها أجريت أخيرا بعض الاختبارات بواسطة عدد من العلماء فى كل من الولايات المتحدة واليابان اختير منها زمن كمون الدواء فى أجسام الحيوانات. فعند إعطاء دواء للإنسان أو للحيوان - أى حيوان - نجد أن الدواء يتوزع فى الجسم وبمرور الوقت يذهب خارجه من خلال عدة طرق من أهمها الكبد والكلى. يجرى خروج الدواء من الجسم بسرعة معينة حتى يتم خروجه جميعه. وللدلالة على سرعة خروجه من الجسم يقيس العلماء ما يعرف بفترة «نصف عمر تخلص الجسم من الدواء» وتعنى الزمن اللازم لخروج نصف كمية الدواء الموجودة فى الجسم وهذا الزمن يكاد يكون ثابتا بالنسبة للدواء ونوع الحيوان.

إن النهج السائد فى قياس «فترة نصف عمر الدواء فى الجسم» هو القياس بالزمن الكرونولوجى (الساعات والدقائق والثوانى.. الخ). وفى التجربة الجميلة التى أود الإشارة إليها قام العلماء بقياس فترة نصف العمر لمضاد حيوى (يسمى سفتيزوكسيم Cefprozil) فى الإنسان بالإضافة إلى أربعة أنواع من الحيوانات هى الكلب والقرود والجرذ والفأر. واستخدموا فى القياس الإطار المرجعى التقليدى (وهو الزمن الكرونولوجى: الساعات والدقائق..) وكذلك الإطار المرجعى الفسيولوجى (معتاداً فى عدد ضربات القلب).

وكانت المفاجأة أنه بينما اختلفت فترة نصف عمر الدواء فى كل من الإنسان والكلب والقرود والجرذ والفأر عند القياس بالزمن الكرونولوجى اختلافاً بيننا فإن هذه الفترة كانت ثابتة وعددها ٧٢٥٣ نبضة قلب عند القياس بالزمن الفسيولوجى.

هذه هى النسبية الفسيولوجية التى تعنى قياس العمليات الفسيولوجية باستخدام تكرار وظيفة فسيولوجية معينة كإطار مرجعى. وقد اتضح اعتماداً على مفهوم النسبية الفسيولوجية أن متوسط عمر كل الثدييات يساوى تقريباً نفس الزمن الفسيولوجى وهو ٨٠٠ - ٩٠٠ مليون نبضة قلب.

ثورة فى علوم البيولوجيا

وللدلالة على خطورة وأهمية مفهوم النسبية الفسيولوجية فى حياتنا أود أن أجدب انتباه القارئ إلى أنه عند تجريب الأدوية فى الحيوانات

فإن العلماء يبحثون عن نوع من الحيوانات يتشابه مع الإنسان من حيث مستوى الدواء فى الدم أو فترة نصف عمر الدواء فى الجسم.. الخ، كما أنهم يشرحون ويفسرون نتائج التجارب المعملية على أساس مقارنة حركية الدواء فى أجسام الإنسان والحيوانات اعتمادا على الزمن الكرونولوجى. والآن يتضح للعلماء كما يتضح للقارئ أن التشابه المطلق بين الإنسان وأى حيوان باستخدام الزمن الكرونولوجى هو أمر مستحيل تماما. وأما باستخدام الزمن الفسيولوجى فإن التشابه (القائم على النسبية الفسيولوجية) هو أمر بسيط ووارد مع كل الثدييات.

نتوقع إذن، ونتيجة استعمال مفهوم النسبية الفسيولوجية، قدوم ثورة نظرية عملية فى العلوم القائمة على علم البيولوجيا.

وارتكازا إلى مفهوم النسبية البيولوجية بوجه عام توصل العلماء إلى مفهوم غاية فى الأهمية وهو أنه عند أخذ وزن الحيوانات (الثديية) كإطار مرجعى للتغير فى الخواص البيولوجية للجسم مثل ضربات القلب أو زمن الدورة الدموية أو حجم أو درجة الحرارة أو وزن الهيكل العظمى أو معدل مرور الدم بالكبد أو الكلى.. الخ.. فإن هناك علاقة خطية تربط بين الحيوانات بعضها ببعض. إن هذا الاكتشاف يعنى أنه طبقا لهذه العلاقة الخطية فإنه يمكن توقع ضربات القلب (أو أى خاصية بيولوجية أخرى لأى حيوان) بمعلومية وزنه. ذلك معناه أنه يمكن بسهولة استحداث معادلات رياضية بسيطة لوصف وتوقع الأداء البيولوجى للإنسان أو أى حيوان آخر بدلالة الأداء فى حيوانات

أخرى، وهكذا فإن النسبية البيولوجية تفتح بابا جديدا وواسعا للتوصل إلى فهم مقارن للأداء البيولوجى للحيوانات وعلى رأسها الإنسان.

ومن أهم المجالات الواعدة مستقبلا فى الاستفادة من مفهوم النسبية البيولوجية هو مجالات علوم الأدوية والتي نحتاج فيها إلى إجراء التجارب العلمية على الحيوانات من أجل فهم سلوك الأدوية فى الإنسان وأثرها عليه. وقد أجريت بالفعل تجارب رائدة محدودة فى هذا المجال فى كل من الولايات المتحدة واليابان على وجه الخصوص وتعتبر هذه التجارب أساسا لتطور مستقبلى قادم ستشهده مختلف علوم الدواء.

تأمل لقياس جديد

ومن الدراسات الرائدة السابق ذكرها أمكن التوصل إلى نتيجة مهمة وهى أن خواص حركية الدواء فى الحيوانات المختلفة تتبع تماما مفهوم النسبية البيولوجية، وأكثر من ذلك فإنه قد يحدث حيود بسيط عن هذه العلاقة الخطية بالنسبة للإنسان فقط. وأن هذا الحيود يمكن تصحيحه (وتوقعه) إذا أخذنا فى الاعتبار العلاقة بين وزن الحيوانات من جهة ومعدل الأداء البيولوجى مقسوما على وزن المخ أو متوسط العمر المتوقع للحيوان. بهذه الطريقة فقط تم تصحيح العلاقة الخطية..

أما السر فى ذلك فهو أن الله سبحانه وتعالى حبا للإنسان باختلاف جوهري وحاد عن سائر الحيوانات وهو عبارة عن زيادة نسبية فى كل من وزن المخ ومتوسط العمر المتوقع عن سائر الحيوانات.

وهكذا فإن النسبية البيولوجية أوضحت قيمة الزمن الفسيولوجى وليس الزمن الكرونولوجى بالنسبة للعمليات البيولوجية مما يعنى أن هناك قوانين عامة تربط بين الأداء البيولوجى لكل الثدييات بدلالة إمكان صياغة معدلات ورسوم بيانية تعين على توقع الأداء البيولوجى فى أى نوع من الحيوانات (ومنها الإنسان) وذلك من خلال معلومية الأداء البيولوجى لبعض الحيوانات الأخرى. ذلك يعنى ببساطة أكثر أن استخدام الإطار المرجعى المتناسب (أى مفهوم النسبية) يعين على توقع الأداء البيولوجى. هذا الأمر سيكون فى تقديرنا ركيزة لتقدم هائل نتوقه فى العقد التالى فى علوم أثر الدواء على جسم الإنسان (الفارماكولوجى) وفى العلوم الصيدلانية بوجه عام مما سيؤثر حتما على تحسين معرفتنا بفسىولوجية الإنسان وبالأدوية وكذلك سرعة التوصل إلى أدوية جديدة من خلال التصميم الأمثل للدواء كما سيؤثر بالتأكيد على قدرة العلماء بخصوص تعظيم استيعاب الحيوانات كنماذج عملية لتجريب الأدوية.

وإذا حاولنا أن نستفيد فكريا وعلميا مما سبق ذكره عن تطبيق النسبية فى مجال البيولوجى فإنه يمكن القول أنه قد وضح بجلاء أن قياس الأحداث الخاصة بالظواهر الطبيعية (ومنها المخلوقات) لا بد أن يعتمد على الخصائص الذاتية للظاهرة الطبيعية. هذا هو الدرس الأساسى والمستمر لنظرية النسبية العامة، فالأحداث الطبيعية تقاس من داخلها. هذه هى «الاستراتيجية الأساسية للنسبية»..

فترة نصف العمر ^(*)		نوع الحيوان
بعدد ضربات القلب	بالدقائق	
٧٢٥٣	٨٥	الإنسان
٧٢٥٣	٥٦	الكلب
٧٢٥٣	٤٩	القرود
٧٢٥٣	٢٠	الجرذ
٧٢٥٣	١٤	الفأر

وهكذا فإن هناك مجموعة بسيطة من قوانين الطبيعة تفسر الظواهر البيولوجية وليست القوانين الفيزيائية والكيميائية الحالية إلا تعبيرا رياضيا عنها.. فالنسبية تقول إن ما يبدو على السطح من تعقيد يخفى داخله بساطة عميقة. سبحان الله جل شأنه.

تبقى هنا رؤية تأملية نود طرحها في نهاية هذا الموضوع في صيغة سؤال وهو: هل مع التوصل إلى تكنولوجيات عالية جدا في المستقبل (والتي من المتوقع أن يكون لها مردود عال على علاقة الإنسان بالزمن) يكون من المحتمل حدوث تغير في الخصائص الذاتية لفسيلوجية الإنسان، بمعنى تغير في خصائص الإطار المرجعي لفسيلوجيته؟ وهنا هل يمكن أن يؤدي ذلك إلى اختلاف في الأطر الفسيلوجية المرجعية بين إنسان العالم المتقدم وإنسان العالم غير المتقدم.

(*) الدواء سفيتيزوكسيم (Cefizoxime).