

الفصل الرابع

التحول الشخصي عند التعامل مع مرض السرطان

في اليوم السابق لعيد الهالويين (Halloween) عام 1992، التقيت في عيادة ميشيجان الوراثة كلاً من اختصاصية الأورام باربارة ويبر (Barbara Weber) والمستشارة الوراثة باربارة بسيكر (Barbara Biesecker) والمرضة كاثي كالزون (Kathy Calzone) للبدء بمغامرة في حقل جديد. وقد استصبحنا في هذه المغامرة أفراد عائلة كبيرة كانوا يجلسون في غرفة الانتظار، ليتعرفوا أيهم لديه احتمالية كبيرة للإصابة بسرطان الثدي والمبيض. ولم يكن هذا الأمر قد أجري قبل الآن، وحقاً لم نكن مرتاحين كيف لنا أن نتعامل في مثل هذا الموقف.

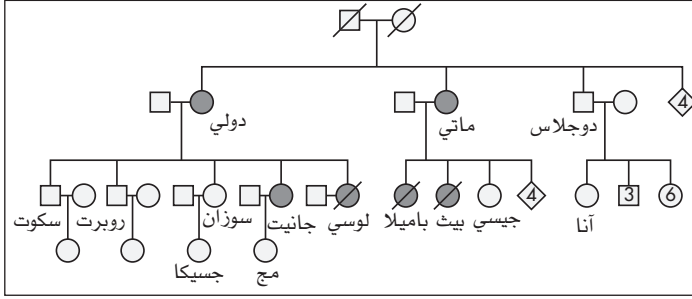
لقد بدأ الطريق الذي أدى إلى هذه الزيارة غير المسبوقة في أثناء الاجتماع السنوي للجمعية الأمريكية للوراثة الطبية. ففي تلك الأمسية، أدهشت الدكتورة ماري - كلير كنج (Mary - Claire King) الحاضرين بعرض دليل على وجود جين مرتبط بسرطان الثدي. ولم يقدم أحد حتى تلك الأمسية أي دليل على أن سرطان الثدي شديد الارتباط بالوراثة يقع تحت تأثير جين واحد. وكان كثير من الحاضرين متشككين في هذا الأمر، لكن هذا الأمر أثار انتباهي بشدة، ولا سيما أن مختبري قد تعرّف قبل أشهر عدة فقط جيناً مرتبطاً بحالة مرضية تسمى مرض الأورام العصبية الليفية (neurofibromatosis)، وذلك في المنطقة نفسها وعلى الكروموسوم نفسه رقم 17. وعرضت على الدكتورة كنج التعاون المشترك بيننا، فوافقنا على ذلك، وبدأنا العمل في مختبرنا على أننا فريق يصرّ على محاولة تعرّف الجين الحقيقي. وقد كان من المتوقع، كما هو الحال في التليف الكيسي، أن يكون البحث عن هذا الجين الذي عُرف باسم جين سرطان الثدي رقم 1

breast cancer gene number 1 أمراً شاقاً ومخيباً للأمال، وهكذا كان فعلاً ويكتب اختصاراً *BRCA1*، على الرغم من أن الدكتورة كنج كانت سعيدة بهذا الاختصار، لأنه يعني أيضاً جامعة بيركلي في كاليفورنيا، حيث كان مقر مختبرها عندئذٍ.

كان يتعين علينا لتسريع عملية تعرّف مكان الجين الحقيقي من بين ملايين الأزواج من القواعد النيتروجينية التي يتركب منها DNA، أن نتعرّف أكبر عدد ممكن من الأسر التي أصيب عدد كبير من أفرادها بسرطان الثدي في وقت مبكر من حياتهم. ولقد أصبح واضحاً بعد إعلان الدكتورة كنج عن جين سرطان الثدي بمدة قصيرة، أن أفراد هذه العائلات المصابين بسرطان الثدي كانوا عرضة للإصابة بسرطان المبيض أيضاً، لذا فقد كان للعائلات التي ظهر فيها المرضان معاً أهمية خاصة.

وقد أضفت اسم الدكتورة وبيروهي اختصاصية وباحثة في علم الأورام إلى قائمة المشاركين في المشروع، وبدأنا تعرّف العائلات في ولاية ميشيغان (Michigan). وكان من المفترض أن تكون هذه العائلات مجهولة الهوية، وأن يكون اشتراكها محدوداً في البحث العلمي لا في الرعاية السريرية، لذا كان غريباً جداً أن نجد عدداً كبيراً من أفراد العائلة رقم 15، قد تحولوا من مجرد الاشتراك في الدراسة البحثية إلى الحضور إلى عيادة الوراثة الطبية بعد أشهر عدة من اشتراكهم في الدراسة.

إن القصة الكاملة للعائلة رقم 15 ذات دلالات عميقة. (الشكل 1.4) يبين شجرة هذه العائلة (ولقد غيرت الأسماء تحقيقاً لرغبة العائلة). لقد كانت حلقة الوصل الأولى من خلال (دولي) (Dolly) التي سُخِّصت إصابتها بسرطان الثدي وعمرها 48 عاماً. وبعد عقد من الأعوام، رأت دولي أن اثنتين من بناتها، جانيت (Janet) ولوسي (Lucy) قد أصيبتا أيضاً بسرطان الثدي، وأخيراً خسرت لوسي المعركة مع هذا السرطان المرض الرهيب، ثم أصيبت ماتي (Mattie) أخت دولي، بسرطان الثدي. ولدى ماتي ثلاث بنات: اثنتان منهما وهما، بامبلا (Pamella) وبيث (Beth) توفيتا نتيجة إصابتهما بسرطان الثدي قبل سن الثلاثين. وكانت بامبلا قد أصيبت بسرطان المبيض أيضاً، أما الأخت الثالثة، وهي جيسي (Jessie)، فقد خشيت من مصير مشابه، فاستأصلت الثديين احترازاً.



الشكل 1.4: شجرة عائلة من ولاية ميشيغان تبين عدداً كبيراً من النساء أصبن بسرطان الثدي وسرطان المبيض، حيث تمثل المربعات الذكور، في حين تمثل الدوائر الإناث. وتمثل الدوائر السوداء النساء اللواتي أصبن بسرطان الثدي، لكن بامبلا قد أصيبت بسرطان المبيض أيضاً. أما الدوائر السود التي يمر بها خط مائل فتمثل النساء اللواتي توفين نتيجة الإصابة بسرطان الثدي.

لقد كان لدى دولي ستة إخوة وأخوات، وكان معظم هؤلاء الأقرباء يعيشون قرب بعضهم، ويتواصلون معاً دائماً. وقد دفعت رغبة العائلة في فهم ما حصل مع أولئك النساء الصغيرات سنّاً، ومتابعة نصيحة دولي، إلى الاشتراك في مشروع البحث، حيث قدم كل من أفراد هذه العائلة عينة دم، وسمحوا لفريق البحث بالاطلاع على سجلاتهم الطبية. وقد تتبعنا أفراد هذه العائلة إلى الحد الذي جعلنا نأخذ عينات نسيجية من الأشخاص المتوفين - وكانت هذه العينات مخزّنة في مختبرات المستشفى - بهدف إجراء تحاليل DNA لهؤلاء المتوفين أيضاً.

لقد اتضح لنا بحلول نهاية صيف عام 1992 أن العائلة رقم 15 لا بد من أنها تحمل فعلاً طفرة على الكروموسوم رقم 17؛ لأن العلامات الوراثية في هذه المنطقة تنبئ بصورة كاملة عن الأفراد الذين أصيبوا بالسرطان. وقد كان احتمال أن تكون هذه النتائج الإحصائية خاطئة يزداد شيئاً فشيئاً، كلما فُحصت عينة جديدة من DNA.

وفي هذه الأثناء كانت ابنة دولي غير المصابة، سوزان (Susan)، تزداد قلقاً حول حالتها، فقد رأت أختها لوسي تموت بسبب انتشار السرطان في ثديها، وأختها جانيت قد شخّصت إصابتها بالسرطان، ثم استأصلت ثديها جراحياً، إضافة إلى تناولها علاجاً

كيميائياً. ولم تتوقف سوزان عن التفكير في أنها ستجد كتلة سرطانية في ثديها يوماً ما، وكانت أيضاً قلقة جداً على ابنتها (جيسكا Jessica) ذات الأحد عشر عاماً من العمر.

ولمّا كانت درجة خطورة إصابة سوزان بالسرطان عالية، فقد قررت أن تتبع خطوات خالتها، وحددت موعداً لاستئصال ثدييها احترازاً. وعلى الرغم من أن هذه العملية قاسية، لكنها رأتها الخيار الأفضل الذي يقلل من احتمالية تعرّضها للمصير المؤلم الذي تعرّض له عدد كبير من أفراد العائلة.

وفي هذه اللحظة حدثت مصادفة لافتة للنظر، حيث كان من المقرر أن تقابل سوزان اختصاصياً في الأورام في جامعة ميشيغان، وهي الدكتورة وبيير في عيادتها. وبعد أن استمعت الدكتورة وبيير لقصتها وأسباب رغبتها في إجراء عملية استئصال الثدي، عرفت أن سوزان هي أحد أعضاء العائلة رقم 15. وتحققت بسرعة من أن تحرياتنا المخبرية الأخيرة قد بيّنت إن كان هناك حاجة إلى إجراء استئصال جراحي للثدي أم لا. وعندما راجعت الدكتورة وبيير النتائج المخبرية، توصلت إلى أن سوزان لم تتورث خطر الإصابة بجين سرطان الثدي رقم 1 (BRCA1) الذي أصاب أمها وأختها، لذا فإن فرصة ظهور سرطان الثدي أو سرطان المبيض فيها ليست أكبر من فرصة ظهورهما في أي امرأة أخرى.

فاتصلت بي الدكتورة وبيير، ولم نكن نتوقع أن نصل إلى هذه المرحلة بهذه السرعة في مشروع البحث، أو أن يحدث شيء كهذا، أي أن يكون هناك حاجة ماسّة إلى العودة إلى المعلومات التي حصلنا عليها من تحليل DNA، لكن لا يبدو أن هناك أي خيار حول الشيء الصحيح الذي يجب عمله. وعند جلوسنا مع سوزان وأختها المصابة جانيت، وزوج سوزان، أخذت الدكتورة وبيير توضح نتائج الدراسة التي أجريناها، والتي أشارت إلى أنه من المؤكد تقريباً أن عملية استئصال الثدي المقررة لا ضرورة لها. ذهلت سوزان بهذه النتيجة، وقد تذكرت فيما بعد أن إحساسها عندئذٍ قد كان كما لو أنها كانت في حلم، فهي لم تصدق بداية أن هذه النتيجة ممكنة، لكن دموع الفرح قد غلبت على جميع الحاضرين فيما بعد.

حصل هذا في أواخر آب، وما إن عادت سوزان وجانيت إلى البيت بهذه الأخبار، حتى أخذ أعضاء العائلة الآخرون يتابعون نتائج هذه القصة، حيث استنتجوا أنه من الصواب أن

يتعرّف أعضاء العائلة الآخرون نسب خطورة إصابتهم بهذا السرطان، وقد كنا نعد أنفسنا لهذا الأمر في المركز الطبي.

لقد أصررنا على الحصول على عينات جديدة من الدم من أعضاء العائلة جميعهم؛ لنتمكن من إعادة تحليل DNA للتحقق من عدم الوقوع في الأخطاء، وكانت النتيجة دقيقة ومؤيدة لما سبق.

لقد فكرنا في بداية الأمر أن نلتقي كل عضو من أعضاء العائلة على حدة، لكن كان من الواضح أن هذه العائلة الكبيرة المتشابكة ترغب في أن تتشارك معاً في هذه الخبرة، وهذا ما كان، فقد وصل نحو 24 عضواً من أفراد العائلة رقم 15 إلى غرفة الانتظار في العيادة، في الثلاثين من أكتوبر من عام 1992، وبدأ فريقنا يراجع خططه للجلسات الاستشارية متوقفاً أنه ستكون هناك بعض المفاجآت.

ولم يقتصر المجيء إلى العيادة على نساء العائلة فقط، فجين سرطان الثدي رقم 1 يمكن أن ينتقل عبر الرجال. ويميل الرجال إلى التعرّض لزيادة بسيطة فقط في خطر الإصابة بسرطان البروستات وسرطان البنكرياس وسرطان الثدي الرجال، ولكنهم أيضاً يمكن أن يورثوا طفرة هذا الجين إلى بناتهم اللواتي قد تصبح نسبة إصابتهم بسرطان الثدي 80% تقريباً، وبسرطان المبيض بنسبة 50%.

وكما هو الحال في معظم العائلات، فإن العائلة رقم 15 لم تأخذ في الحسبان حقيقة إمكانية الوراثة من الأب. وأدخل أعضاء العائلة فرداً بعد آخر، منفصلين بعضهم عن بعض، إلى غرفة الاستشارة، حيث نوقش كل منهم ما إن كان يرغب في الحصول على نتائج الفحص، وكانت إجابة كل منهم نعم، ثم عُرضت نتيجة كل منهم، ووضحت لهم العواقب. وتبيّن أن كلاً من أخوي سوزان، سكوت (Scott) وروبرت (Robert) حامل لطفرة جين سرطان الثدي رقم 1 (BRCA1). وكان لدى كلٍّ منهما بنات، وقد كانا قلقين عليهن. وطلب روبرت أن تفحص ابنته مباشرة، واستشاط غضباً عندما أعلمناه أننا لا نعتقد أنه من المناسب أن يجري فحصاً لجين سرطان الثدي رقم 1 لأي شخص لم يبلغ عمره 18 عاماً.

وكانت الجلسة مع أخت جانيت، ميغ (Meg)، التي بلغت العمر المناسب للحصول على نتائج مثيرة للمشاعر. لقد تألمت جانيت ودعت الله ألا تصيب هذه المحنة العائلية أختها، لكن نتيجة الفحص كانت إيجابية.

وكان أحد الأفراد الذين قدمت لهم الاستشارة قد أخبرنا بمفاجأة محزنة. إنها جيسي، ابنة ماتي التي كانت قد استأصلت ثدييها جراحياً منذ أعوام عدة، إجراء احترازيًا، عندما شاهدت أختيها تموتان بالسرطان. وقد أشار فحص DNA الخاص بها إلى أن جيسي لم تثر طفرة جين السرطان، لذا لم تكن جراحة استئصال ثدييها ضرورية. لقد كاد قلبي ينفطر عندما أعلمتها بالنتيجة، لكن جيسي استقبلت النتيجة برباطة جأش مستنتجة أنها قد اتخذت أفضل قرار كان عليها أن تتخذه في التاريخ الذي أجرت فيه جراحة الاستئصال، وأنها مرتاحة تماماً لأنه لا يوجد خوف على ابنتها الآن من خطر الإصابة بهذا المرض.

لكن قد تكون القصة الأكثر إثارة هي قصة أنا (Anna)، حيث كان أبوها المسمى دوجلاس (Douglas) أخاً لدولي وماتي. وكان يفترض، وهو يراقب معاناتهما سرطان الثدي بقلق شديد، أن هذا الأمر لا علاقة له بيناته. وكانت أنا قد استنتجت الشيء نفسه، لذا فقد حضرت جلسة العيادة في ذلك اليوم لإحساسها بضرورة مساندة بقية أفراد العائلة في محنتهم، لكنها لم تتوقع أن تكتسب معلومات ذات علاقة بها نفسها.

لا شيء يمكن أن يكون أكثر بعداً من الحقيقة، فقد خرج دوجلاس من الجلسة الاستشارية مهتزاً جداً؛ إذ اكتشف أنه كان حاملاً لطفرة جين سرطان الثدي رقم 1، وعلى هذا، فإن كلاً من أطفاله العشرة لديه نسبة خطورة 50% لأن يتورث هذه الطفرة. وكان سبعة من أطفاله إناثاً، وتبين أن ثلاثاً منهن يحملن هذه الطفرة، وكانت أنا إحداهن، وعند سماعها هذا الخبر تحققت من أن سرطان الثدي الذي أصاب اثنتين من عماتها وأربعاً من بنات عمها يحوم حولها أيضاً. وعلى الرغم من أن عمرها 39 عاماً، فإنها لم تفحص نفسها، ولم تصوّر ثدييها مطلقاً.

ولمّا كانت أنا راغبة في أن تتابع هذه المعلومات الجديدة مباشرة، فقد سألت إن كان يمكن التقاط صورة لثدييها بعد الظهر، فحددت الدكتورة ويبر موعداً لذلك. ولم تظهر

القراءة الأولية لصورة الثديين أي أمر غير طبيعي، لكن عندما علم اختصاصي الأشعة أن نسبة خطر إصابة أنا عالية، التقط صورة أخرى لثدييها، أظهرت ظلاً مثيراً للقلق في أحد الثديين، ثم أُجري فحص نسيجي لثدييها بعد أيام عدة، فظهرت النتيجة التي كانت تخشاها، حيث كانت أنا مصابة بالسرطان.

وقد تحولت أنا خلال أيام، من اعتقادها أن التاريخ العائلي وارتباطه بسرطان الثدي لا علاقة له بها، إلى التأكد من أن نسبة خطر إصابتها عالية، تبعه فحص وراثي إيجابي وتشخيص إصابتها بالسرطان، ونظراً إلى علمها بالخطورة العالية لإصابتها بسرطان الثدي الآخر أيضاً، اختارت استئصال الثديين جراحياً، والمتابعة بالعلاج الكيميائي.

لقد مرّ 17 عاماً بعد ذلك اليوم، وأنا أعمل في عيادة الطب الوراثي، وقد تكلمت حديثاً مع جانيت لأطلع على ما حصل لأفراد «العائلة رقم 15». لقد كانت جانيت تتمتع بصحة جيدة، لكنها زودتني بأخر الأخبار وبقصص كثيرة واقعية عن أفراد العائلة. لقد سُخِّصَ أخوها الأصغر سكوت (Scott) بسرطان المريء عندما كان عمره 43 عاماً، مع أنه لا يتعاطى الدخان وغير مدمن على شرب الكحول. وعلى الرغم من أن هذا النوع من السرطان لم يثبت ارتباطه إحصائياً بطفرات جين سرطان الثدي رقم 1، فإنه من الصعب تجاهل إمكانية وجود علاقة بينهما.

وكان لدى جانيت أيضاً أخبار تتعلق بخالتها ماتي التي عاشت على الرغم من إصابتها بسرطان الثدي، ثم وجدت نفسها مصابة بسرطان المبيض منذ ستة أعوام مع أنها قد استأصلت مبيضيها، حيث يبدو أن جزءاً بسيطاً من النسيج قد تُرك دون استئصال، وكان كافياً لانتشار المرض، وهذا أدّى إلى وفاتها في نهاية الأمر. وإضافة إلى مآسي هذه العائلة فقد توفي أحد أبناء ماتي متأثراً بسرطان القولون عندما كان عمره 55 عاماً، وشُخِّصت أيضاً إصابة إحدى حفيداتها بسرطان الثدي في عمر 35 عاماً.

أما ابنة جانيت، ميج، التي عرف أنها إيجابية لطفرة سرطان الثدي رقم 1، فلم يظهر أي دليل حتى الآن على أنها أصيبت بالسرطان. لكن، بغض النظر عن ذلك، فقد حُدِّد موعدها لها لاستئصال مبيضيها في القريب العاجل، ويحتمل أيضاً أن يُستأصل ثدياها جراحياً بعد مدة غير طويلة.

سألت جانيت كيف تتحمل هذه المآسي كلها، ولما كانت ذات شخصية قوية أجابت ببساطة إنه لم يكن هناك كثير من الأبدال. لقد كان بإمكانها أن تقول: إنه على الرغم من كل شيء، فقد كان أمراً مباركاً أن يتمكن الإنسان من فهم الأخطار الوراثية للإصابة بالسرطان، وأن يكون هناك خيارات متوافرة لحاملي طفرة السرطان، مع أن هذه الخيارات عنيفة. وفي حقيقة الأمر، أشارت جانيت إلى أنه قد يكون هناك بعض أفراد العائلة الذين أنقذوا بسبب معرفتهم لهذه الأخطار الوراثية. فأننا مثلاً، ما زالت غير مصابة بالسرطان، وكان من الممكن أن تحصل مأساة أمكن التفادي منها بسبب تشخيصها المبكر غير المتوقع.

السرطان مرض مرتبط بالجينوم

ظهرت نظريات عدة خلال القرن العشرين تبحث في أسباب السرطان، لكن في ثمانينيات القرن الماضي بدأ علم الوراثة الجزيئي يقدم حلولاً حقيقية. وكان التركيز في ذلك الوقت حول مسببات السرطان منسبباً على الفيروسات الارتجاعية (*retroviruses*) التي كانت قادرة على إحداث هذا المرض في أنواع أخرى من الكائنات الحية. وقد كانت الدهشة الصاعقة في تقويم هذه الفيروسات، اكتشاف أن الجينات السرطانية التي كانت تحملها هي في الحقيقة أشكال من الجينات الموجودة في جينوم الحيوانات الطبيعية. وقد أجرى هذا البحث مايكل بيشوب (Michael Bishop) وهارولد فارمس (Harold Varmus)، وقد مُنح على أساسه جائزة نوبل، وبيّن هذا البحث أن جينوماتنا تحوي جينات محددة تؤدي دوراً مهماً في نمو الخلية. لكن إذا حصلت طفرة في هذه الجينات، فإن هذه الطفرة نفسها قد تصبح سيئة ومؤدية إلى نمو غير طبيعي للخلايا غير مسيطر عليه، ومن ثم إلى السرطان.

لذا، وعلى الرغم من أن السرطان قد يظهر في أي نسيج من أنسجة الجسم تقريباً مؤدياً إلى أعراض مختلفة وعواقب متباينة، لكن الآلية الأساسية لأشكال السرطان كلها هي في حدوث خلل في سلسلة DNA ينجم عنه إشارات تؤدي إلى نمو الخلايا بصورة غير مُسَيَّطَر عليها، وهو بهذا يشبه سيارة سباق بلا كوابح. وتتموهذه الخلايا المطفرة عندما لا يجب أن تنمو لتسبب تلفاً في الأنسجة القريبة منها، ويزداد الأمر سوءاً عندما تدخل هذه

الخلايا الجهازية الدوري أو الليمفاوي، حيث تنتقل في أنحاء الجسم، وتستقر في مواقع خارجية سرطانية تؤدي في أغلب الأحيان إلى الوفاة.

لقد أدّى تعرّف دور طفرات DNA إلى إحداث السرطان، والحاجة إلى فهمها بصورة أفضل، حتى نشر باحث آخر، رُشّح للحصول على جائزة نوبل، وهوريناتو دولبيكو (Renato Dulbecco) أول نداء لتعرّف السلسلة الكاملة للجينوم البشري عام 1966، حيث كانت وجهة نظر دولبيكو المتمثلة في أنه لكي نفهم السرطان جيداً لأغراض منع حدوثه ومعالجته بصورة فاعلة، فإننا في حاجة إلى تطبيق كتاب التعليمات البشري الكامل للخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية. والآن، بعد مرور أكثر من 20 عاماً تحقق حلم دولبيكو.

إن قصة الحرب الحديثة على السرطان معقدة ومثيرة. فكثير من التعديلات على الإستراتيجيات والوسائل التي تؤدي الآن إلى أفكار جديدة عميقة، محورها الحالي هو الدراسات الجينومية، وهكذا فالسرطان ساحة مفتاحية نرى من خلالها كيف أن لغة الحياة قد أحدثت ثورة في صحتنا.

معظم الجينات التي تسهم في إحداث السرطان حتى الآن، تقع ضمن مجموعات ثلاث: المجموعة الأولى تسمى الجينات المسرطنة (*oncogenes*)، حيث تشفر هذه الجينات للبروتينات التي تحفز الخلايا في العادة على النمو. ومن الواضح أن مثل هذه الجينات ضرورية للنمو، حيث إننا جميعاً بدأنا على صورة خلية واحدة يجب عليها أن تنمو، وتنقسم كثيراً. وإن هذه الجينات أيضاً ضرورية لإصلاح ما يتلف من الجسم، أو لأداء العمليات الطبيعية لتجديد الخلايا الضرورية للحفاظ على الصحة.

يُنظّم عمل الجينات المسرطنة طبيعياً بصورة محكمة، لكي تحصل إشارات النمو الخاصة بها فقط في أحوال مناسبة. أما إذا حصلت طفرة في أحد الجينات المسرطنة، فإن ذلك سيؤدي إلى خروج إشارة النمو هذه عن مسار محدداتها الطبيعية. إن هذا الحدث يشبه تعطل ضابط السرعة في سيارتك (الشكل 4. 2، أ). لنأخذ مثلاً على ذلك، لقد كان أول الجينات المسرطنة التي اكتشفت في جينوم الإنسان جيناً يسمى *RAS*، فإذا حصلت طفرة في حرف واحد من الشيفرة الخاصة بهذا الجين، فإن ذلك سيؤدي إلى إنتاج بروتينية

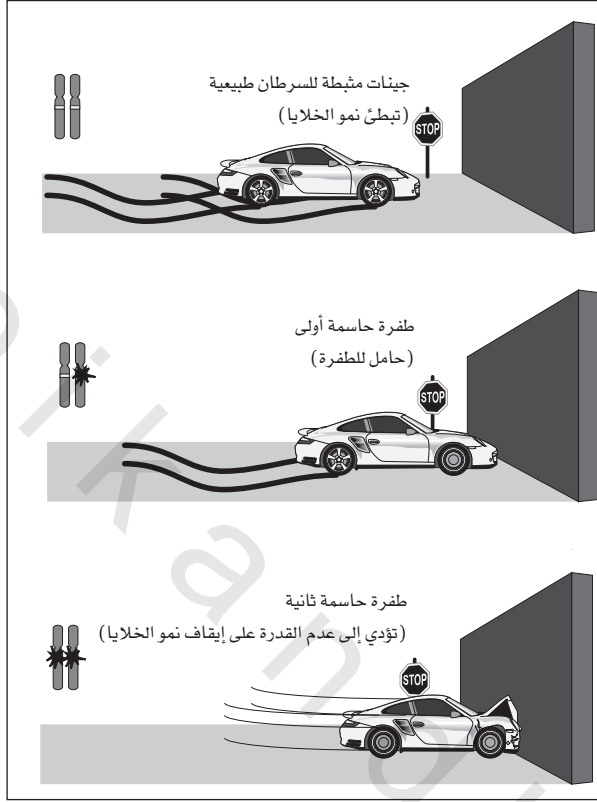
تلتصق بالموقع الذي يشغل هذا الجين. وما يجدر ذكره أن طفرة *RAS* موجودة بنسبة عالية في حالات سرطانات القولون والمثانة البولية.

أما المجموعة الثانية من الجينات المسببة للسرطان فهي الجينات المثبطة للسرطان (*tumor suppressors*). فإذا كانت الجينات المسرطنة هي الوجه الإيجابي الدال على القوة، فالجينات المثبطة هي الوجه الآخر السلبي الكابح، ويمثلها دواسات الكوابح في السيارة بدلاً من نظام التسارع، ويعني ذلك أن الجينات المثبطة تؤدي وظيفة إبطاء نمو الخلية في الأحوال التي تتطلب ذلك. لكن إذا حصلت طفرة أدت إلى عدم تنشيط جين مثبط للسرطان، فإن هذا سيؤدي إلى فقدان الأثر الكابح. والنقطة المهمة المتعلقة بمثبطات السرطان مرتبطة بكوننا نحن البشر ثنائيي المجموعة الكروموسومية (*diploid*). فإذا فقد نشاط نسخة من جين مثبط للسرطان، تبقى نسخة أخرى نشطة مؤدية لوظيفتها، لذا فإن النتيجة النهائية لا تكون مهمة أو مؤثرة، لكن إذا فقدت النسخة الأخرى كذلك، فعندئذ تبدأ المشكلات. فإذا فشل عمل الكوابح الأمامية، لكن ما زالت الخلفية تعمل، فإنه يمكن إيقاف السيارة قبل أن تصطدم بشيء ما. لكن إذا فقدت الكوابح الأمامية والخلفية معاً فإنك فعلاً تصبح في ورطة (الشكل 2.4 ب). إن أكثر الجينات المثبطة للسرطان شهرة هو ما يسمى *P53*، ويسمى أحياناً (حارس الجينوم). وينشط الجين *P53* عادة عندما يفسد *DNA*،

أ. تنشيط جين مسرطن يعمل عمل نظام مسرّع متوقف.



ب. إيقاف نشاط الجين المثبط للسرطان يؤدي إلى فشل في عمل الكوابح.



الشكل 2.4: الطفرات الحاصلة في جينات معينة قد تؤدي إلى نمو الخلايا بصورة غير مسيطر عليها.

الأمر الذي يؤدي إلى إيقاف انقسام الخلايا حتى يُصلح ما فسد، فإذا لم يكن هذا ممكناً، فإن الخلية تتحرر، وهذا يمنع تكوين نسخ جديدة كثيرة من DNA التالف للأجيال الآتية من الخلايا. ويعد الجين *BRCA1* (جين سرطان الثدي رقم 1) الذي أدى إلى مشكلات كثيرة للعائلة رقم 15، ولعائلتي أيضاً، جيناً مثبطاً للسرطان.

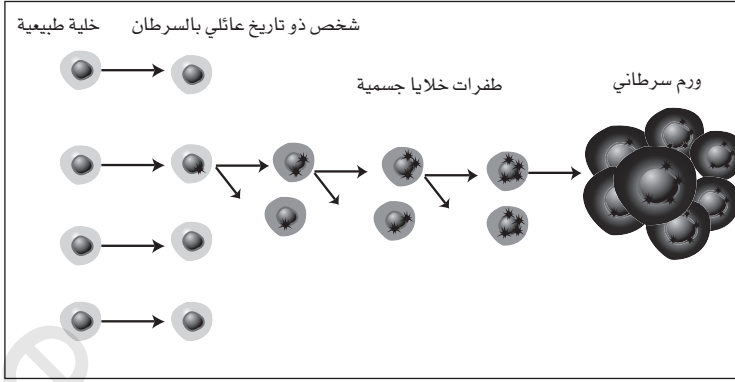
وأما النوع الثالث من الجينات التي تؤدي دوراً في إحداث السرطان، فهو ذلك الذي يشفر لبروتين يصحح الأخطاء في DNA. وإذا كان السرطان هو علة في الجينوم، ويظهر اعتماداً على حدوث الطفرات، فلن يكون من الصعب تفهّم أن فقدان القراءة المدققة الفاعلة قد ينتج منها زيادة في خطر الإصابة بالسرطان. إنها الحقيقة فعلاً، ولا سيما في حالة

مجموعة من البروتينات التي تؤدي دوراً فيما يسمى (إصلاح حالة عدم الازدواج في DNA). وتعمل هذه البروتينات بصورة فاعلة مثل المدقق الإملائي في برنامج الطباعة الآلي. فبعد عملية نسخ DNA تدقق هذه البروتينات لمعرفة ما إذا كان شريطا DNA في اللولب المزدوج متطابقين بدقة كما يجب أن يكونا عليه. فإذا كان هناك عدم ازدواج في مكان ما، فإن هذه البروتينات تعمل عمل أنزيمات تصحيح لتعديل الازدواج بصورة مناسبة، وليكون تسلسل DNA صحيحاً. وبذلك، تسمح المشكلات في نظام التدقيق الإملائي بإحداث أشكال متنوعة من الأخطاء في الجينوم. ومن الطبيعي أن تكون معظم هذه الأخطاء إما سلبية وإما حيادية في تسلسل DNA، لكن النتيجة النهائية حدوث طفرات في مشططات السرطان أو الجينات المسرطنة، وهذا يؤدي في نهاية الأمر إلى خطورة أكبر في حدوث السرطان.

تشمل الجينات التي تشفر لنظام تصحيح الأخطاء الإملائية جينات *MLH1* و *MSH2* و *MLH3*. وكما سنرى، فإن حدوث طفرات في هذه الجينات قد يؤدي إلى نسبة خطورة عالية جداً في ظهور سرطاني القولون والرحم.

السرطان عملية متعددة الخطوات

لو كانت طفرة واحدة في أحد الجينات المسرطنة أو المثبطة للسرطان قادرة على أن تسبب انتشاراً خبيثاً متقدماً، لما كان أحد منا موجوداً الآن. وبعد كل شيء، فإن سرعة حدوث الخطأ في نسخ ستة بلايين قاعدة مزدوجة لـ DNA الموجود في 400 تريليون خلية (وهو العدد الإجمالي للخلايا في جسمك) عالية بدرجة كبيرة إلى الحد الذي تحدث به هذه الطفرات مرات كثيرة يومياً في أجسامنا. وعلى الرغم من أن نسبة الثلث من الناس سيموتون يوماً ما نتيجة إصابتهم بالسرطان، لكن معظم الناس قادرين بطريقة ما على أن يتهربوا من هذا المصير. ويتضح الأمر بمعرفة أن عملية تحول خلية طبيعية حسنة السلوك إلى خلية خبيثة تماماً تحتاج إلى عدد من الطفرات التي تعمل بصورة تراكمية. وكما يبين (الشكل 3.4)، فإن السرطان الخبيث المتكامل ينتج بعد سلسلة تتابعية تراكمية من مثل هذه الطفرات.



الشكل 3.4: السرطان عملية متعددة الخطوات، تتطلب تراكم عدد من الطفرات قبل أن يصبح السرطان خبيثاً بصورة واضحة.

يبين الشكل بوضوح أيضاً كيف تؤدي الوراثة إلى زيادة نسبة خطورة الإصابة بالسرطان. فالأفراد الحاملون لطفرات سرطان الثدي رقم 1 (*BACAI*) في العائلة رقم 15 يحملون الخطوة الأولى للطفرة في خلايا أجسامهم جميعها، لذا فهم جميعاً أقرب بخطوة واحدة من حدوث المشكلة. لكن لاحظ أن جُل الطفرات الموجودة في الخلية السرطانية غير متوارثة، لكنها تُكتسب في أثناء حياة ذلك الفرد. وكما سنرى لاحقاً، فإن البيئة تؤدي دوراً مهماً بوصفها مساهمة في إحداث الطفرات المكتسبة، لكن حتى في غياب وجود أي من العوامل البيئية السيئة، فإن الحد الأساسي لسرعة حدوث الخطأ في نسخ DNA تعني أن هذه الطفرات ستحدث لا محالة.

عودة إلى سرطان الثدي رقم 1

يتطلب حدوث سرطان الثدي وسرطان المبيض سلسلة متتابعة من الأحداث. ويفسر هذا سبب عدم ظهور السرطان في أفراد العائلة رقم 15 جميعهم الحاملين لطفرة الجين، بل إن بعضهم استطاع أن يتجنب عدداً كافياً من الطفرات المكتسبة التي لا بد من أن تحدث في أثناء الحياة والتي يتطلبها لظهور السرطان الخبيث.

إن قصة جين سرطان الثدي رقم 1 موضحة؛ لأنها تعلمنا أشياء عدة عن توريث السرطان. وإن الطفرات التي تحدث لجين *BRCA1* وجين آخر مشابه اكتشف بعد أعوام

عدة هوجين السرطان رقم 2 (*BRCA2*)، مسؤولة عن إحدى أكثر متلازمات السرطان العائلية الشائعة.

وعلى الرغم من العمل المركز في مختبرات كنج وكولينز (King) و (Collins) عن هذا الموضوع، لكن جين *BRCA1* قد اكتشفه حقيقة مارك سكولنيك (Mark Skolnick) وزملاؤه في شركة تدعى (ميرياد جينيتكس) (Myriad Genetics) عام 1993. وبعد اكتشافه هذا، تمكّن من إثبات أن أعضاء العائلة رقم 15 المصابين يحملون طفرة خاصة في جين *BRCA1*. فقد كان هناك أربعة أحرف فقط من المنطقة المشفرة لهذا الجين قد فقدت. وما زلت أجد أن هذا النوع من الكشف مثير جداً. فإذا أخذنا حجم الجينوم البشري المكون من ثلاثة بلايين قاعدة مزدوجة، فإنه من المدهش حقاً أن تغييراً بسيطاً ناجماً عن فقدان أربعة أحرف يمكن أن يؤدي إلى فوضى مدمرة لجانيت وأنا وقريبائهما اللواتي أصبن بهذا السرطان.

وبعد تعرّف جيني *BRCA1* و *BRCA2*، أصبح من الممكن إجراء فحص لتعرّف الطفرات الخاصة بهما، ولم تنتظر شرطة ميرياد جينيتكس وقتاً طويلاً لتقدم هذا النوع من الخدمة المخبرية، لكن الظروف التي جاءت بهذا النوع من الخدمة استمرت في إحداث جدلية خلافية. فعلى وجه الخصوص أعدت شركة ميرياد جينيتكس ملفاً للحصول على براءة اكتشاف *BRCA1* و *BRCA2*، وأعطت هذه البراءة الشركة احتكار الإجراءات التشخيصية لهذين الجينين، وحمت الشركة هذه حقوقها في براءة الاختراع بقوة، وذلك بتقديم شكوى حقوقية ضد كل مختبر حاول أن يوفّر خدمة التحليل المخبري لهذين الجينين. وقد توقفت نتيجة لذلك المحاولات التشخيصية المنافسة جميعها لتحليل طفرات *BRCA1* و *BRCA2* في الولايات المتحدة، لذا فإن شركة ميرياد تحتفظ بالاحتكار المطلق لتوفير هذا التحليل المخبري الذي تبحث عنه كثير من النساء اللواتي يأتين من عائلات ذات تاريخ دال على الإصابة بسرطان الثدي أو المبيض.

وعلى الرغم من أن ميرياد قد قدمت فحصاً دقيقاً جداً، لكن عدم وجود تنافسية في السوق أدى إلى بقاء نفقات الفحص عالية جداً (نحو 3,500 دولار)، وهي أعلى مما يستطيع أن يتحملة كثير من الأفراد المحتاجين إلى مثل هذه المعلومة. وقد كان من الممكن في أغلب

الأحيان، أن يتحمل طرف ثالث هذه النفقات للأشخاص الذين تكون احتمالية إصابتهم عالية، لكن كثيراً من الأفراد كانوا غير راغبين في أن يطلبوا إلى شركات التأمين تغطية النفقات لخشيتهم من أن تكون نتيجة فحصهم إيجابية؛ فتعرضهم لخطر تمييز شركات التأمين الصحي بينهم وبين الآخرين.

قد لا تصدق، وأنت تقرأ ما سبق، أن بإمكان أي هيئة أن تحصل على براءة اكتشاف لأحد الجينات الذي هو من حقنا منذ ولادتنا. ولكن عدداً كبيراً من براءات اكتشاف الجينات قد مُنح للكثيرين خلال تسعينيات القرن الماضي، ومن المحتمل أن يصل عدد البراءات التي طُلب الحصول عليها ثلث عدد الجينات البشرية، وقد ووفق على كثير منها. ويعتمد الرأي القانوني المؤيد لإعطاء براءة الاختراع على أن الجين المقدم للحصول على البراءة لا يُقدّم في حالته الطبيعية، بل هو نتاج بحث تجريبي فُكك فيه الجين إلى ناقل DNA المصنع (*recombinant DNA vector*) الذي حُدّد فيه تسلسل قواعده النيروجينية وتحليلها.

وقد اختار مكتب براءات الاختراع والعلامات المسجلة في الولايات المتحدة الأمريكية أن يقبل هذا الرأي اعتماداً على براءات الاختراع المشابهة في مجال الكيموايات، بمعنى أن هذا هو «تركيب لمادة» ومناسب لحماية براءة الاختراع. وخلاصة القول: إن الحكومة اختارت استعمال البراءات لتكافئ الأشخاص على جهودهم في الاكتشاف، لكن هذا الموقف قد تحدّاه حديثاً الاتحاد الأمريكي للحريات المدنية (American Civil Liberties Union) الذي عرض قضية يطالب فيها بإلغاء براءات اختراع شركة ميريداد. لقد كانت هناك جهات نظر متباينة بشدة خلال الخمس عشرة سنة الأخيرة عن الدور المناسب لبراءات الاختراع المتعلقة بالجينوم البشري. وفي محاولة لتقويم هذه النقاشات، فإنه من المناسب أن نتذكر الهدف الأساسي لقوانين براءات الاختراع التي لم توجد فقط لتعزيز المخترعين، بل لتكون حافزاً للمخترع الذي اكتشف شيئاً ذا فائدة للناس عامة، لجعل الاستثمار ضرورياً لتحويل اكتشافه إلى مادة إنتاجية مفيدة قابلة للتسويق.

وقد أعطى الحصول على براءة الاختراع ضماناً لا احتكار المنتج في السوق مدة محدودة (17 - 20 عاماً)، تمكّن المخترع من استرداد ما دفعه في أثناء تطويره الاستثماري للمنتج، وحصوله على الربح أيضاً. لكن ليس من الواضح تماماً كيف يمكن تطبيق هذا الرأي على

براءات الاختراع الخاصة بالجينوم البشري. فلعل اكتشاف جين يؤدي مباشرة إلى طريق واعد لعلاج مرض ما قد يناسب هذا المفهوم، ذلك لأن الطريق طويل ما بين الاكتشاف العلمي الأساسي وتحويله إلى مادة علاجية موافق عليها من الجهات الرسمية، وهو طريق قد يستغرق أعواماً كثيرة، ويتطلب استثماراً يقدر بمئات ملايين الدولارات. ففي غياب حماية براءة الاختراع، لا يكون لدى شركات الأدوية أو التقنيات الحيوية رغبة في متابعة تطوير المكتشف إلى مادة علاجية.

ومن ناحية أخرى، فإنني أعتقد أن هذا الرأي يبطل عندما يكون الأمر متعلقاً بالتطبيقات التشخيصية. فتقانة تحديد سلسلة DNA أو تحديد طرازه الجيني للبحث عن طفرات محددة قد طُوِّر بصورة كبيرة الآن، وسيستمر تطويره بصورة أكبر من حيث قلة النفقة ودقة التشخيص في المستقبل، لذا فإن الافتراض أن هناك حاجة إلى إعطاء حوافز للشركات لتطوير طرائق تشخيصية جديدة ليس مقنعاً. وفي هذه الحالة، فإن كثيراً منا قد يجادل في أنه من الأفضل للناس أن تكون هناك منافسة في السوق ليكون هناك حافز لتقديم ما هو أفضل بأقل ثمن.

ولمعرفةنا بهذه المبادئ، فقد أصر أعضاء مختبري ومختبر لاب تشي تسو (Lap – Chee Tsui) على أن يكون الجين المسؤول عن مرض التليف الكيسي، الذي اكتشفناه عام 1989 متوافقاً على أساس غير محدد لأي مختبر يرغب في توفير تحليل مخبري له. وقد أشار كثير من الخبراء القانونيين إلى أن هذا مثال جيد على كيفية التحقق من أن عامة الناس سيستفيدون منه.

وإضافة إلى ذلك، فقد منحت جميع الأموال الناتجة من براءة اكتشاف جين التليف الكيسي إلى مؤسسة التليف الكيسي (Cystic Fibrosis Foundation) لدعم البحث العلمي الإضافي في مجال معالجة هذا المرض. واتخذت بصفتي رئيساً لمشروع الجينوم البشري الخطوات اللازمة لإعاقبة براءات الاختراع غير المبررة للجينات، وأصررت أيضاً على أن تكون جميع المعلومات المتعلقة بتسلسل DNA موضوعة مباشرة في خدمة عامة الناس. فالمعلومات الموجودة في كتاب تعليماتنا أساسية جداً، وتستوجب بحثاً علمياً إضافياً واسعاً لفهم استعمالاتها ومزاياها، وهذا يجعل الحصول على براءات الاختراع

في المراحل البدائية كمن يضع عدداً كبيراً من الأكواخ غير الضرورية لجمع الرسوم على طريق الاكتشاف.

هل تريد أن تعرف المزيد عن خطر الإصابة بالسرطان؟

أدى توفير تحليل طفرات سرطان الثدي من النوعين 1، 2 على نطاق واسع إلى رغبة كثير من النساء ذوات التاريخ العائلي بإصابات سرطان الثدي أو المبيض في الحصول على هذه المعلومة. وعندما التقينا «العائلة رقم 15» عام 1992 لم نكن متيقنين مما يمكن أن نوصي به أفرادها الذين يحملون هذه الطفرات، لكن منذ ذلك التاريخ بدأت تظهر معلومات كثيرة اعتماداً على دراسات بحثية جيدة. ويستمر تطوير التوصيات والاستنتاجات كلما ظهرت بيانات جديدة، وهذا يعني أن على كل من يعيش هذه الظروف أن يستشير باستمرار خبيراً بهذا الخصوص. لكن، بغض النظر عن ذلك، يمكن تلخيص بعض الاستنتاجات على النحو الآتي:

- يتعين على النساء اللواتي لديهن طفرات في جيني *BRCA1* و *BRCA2* أن يطلبن الاستشارة بخصوص الخطورة العالية لإصابتهم بسرطان الثدي والمبيض. ولا بد من عرض مختلف الخيارات الجراحية وغير الجراحية عليهم بوضوح، مع توفير وقت كافٍ للمناقشة والإجابة عن الأسئلة.
- إذا اختارت المرأة الانتظار تحت المراقبة فلا بد من نصحتها بإجراء التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI): لأن تصوير الثدي بالأشعة (mammogram) وحدها المناسبة لحالات أخرى، قد لا يكون كافياً للكشف عن مؤشرات السرطان المبكرة في هؤلاء النسوة ذوات الخطورة العالية بالإصابة.
- عندما تشمل الخطورة إمكانية الإصابة بسرطان المبيض، يكون اختيار الانتظار تحت المراقبة أقل موثوقية بصورة كبيرة. فإذا أُجري فحص للدم وكُشف عن وجود مادة تسمى CA - 125، فإن ذلك مؤشر على وجود سرطان في المبيض، ويكون ذلك في أغلب الأحيان بعد أن يكون السرطان قد انتشر. وعلى المنوال نفسه، فقد شجّع على إجراء فحوص للمبيضين باستخدام جهاز الموجات فوق الصوتية من

خلال المهبل، لكن الدليل غير قوي على أن هذه الطريقة مفيدة حقيقة في الكشف عن سرطان المبيض في بدايات تكوّنه.

- يمثل الاستئصال الجراحي للمبيضين بعد انتهاء إمكانية الحمل إجراءً احترازيًا، يمكن أخذه في الحسبان بصورة جدية؛ لأن هذا الإجراء يقلل من احتمالية الإصابة بسرطان المبيض إلى الصفر تقريباً. ومن الأهمية أن تُستأصل قناتا البيض (فالوب) (Fallopian tubes) أيضاً؛ لأنهما قد تكونان مركزاً لسرطان أيضاً. وسيؤدي هذا الاستئصال الجراحي إلى حفز حدوث الطمث، لكن يمكن التعامل مع هذا الأمر عن طريق الهرمونات في أغلب الأحيان.

- لعل أكثر القرارات صعوبة يرتبط بالاستئصال الجراحي للتدبين بصفته إجراءً احترازيًا، فإذا أُجري بصورة صحيحة، فإنه سيقبل من خطورة الإصابة بسرطان الثدي إلى الصفر تقريباً. ومن المعلوم أن كثيراً من النساء يتراجعن عن هذا الإجراء لطبيعته العنيفة، ويترتب على جميع النساء في مثل هذه الأحوال أن يكون لديهن فرصة لتعرّف طرائق تركيب تدبين صناعيين، التي يمكن الآن اتباعها في الوقت نفسه الذي يجري فيه استئصال التدبين الأصليين، فهناك عدد كبير من النساء اللواتي يجدن في هذا الإجراء نتيجة تجميلية مناسبة.

- يجابه الذكور الذين لديهم طفرات الجين *BRCA1* أو *BRCA2* خطراً أقل بكثير للإصابة بالسرطان من النساء في أثناء حياتهم، لكن لديهم فرصة مرتفعة نوعاً ما بالإصابة بسرطان البروستات والبنكرياس. وإن الذكور أيضاً الذين لديهم طفرات في جين *BRCA2* معرضون لخطر الإصابة بسرطان الثدي الذكري، ويراعى أن تقدم لهم الاستشارة المناسبة حول المراقبة الدقيقة لظهور هذا السرطان.

- يُراعى ألا يُجرى فحص DNA لأي شخص لتعرّف فرصة الإصابة بالسرطان، أو أي مرض آخر دون أن تتاح له الفرصة لأن يتعرّف النتائج المحتملة جميعها. ويقع عبء توفير هذا النوع من التعليم القبلي لإجراء الفحص بصورة كبيرة على شركات الفحص المباشر للمشاركين، التي كانت نجاحاتها لتحقيق هذا التحدي متفاوتة

حتى الآن. ولا بد من أن يشمل هذا التعليم القبلي الأثر النفسي في الشخص الذي يتبين أن لديه خطراً متزايداً للإصابة بمرض خطير. وتشير معظم الدراسات إلى أنه بعد أشهر عدة من التكيف مع الأخبار السيئة يعود معظم الأشخاص إلى الخط الأساسي لأحاسيسهم، حتى في الحالات التي تكون فيها درجة الخطورة عالية جداً للإصابة بسرطان الثدي رقم 1، أو مرض الزهايمر أو مرض هنتجتون. لكن يمكن أن تؤدي نتيجة فحص سلبية أيضاً إلى نتائج نفسية سيئة. فمثلاً، قضت سوزان مدة طويلة من (الإحساس بالذنب) عندما كانت نتيجة فحصها سلبية لطفرة *BRCA1*، في حين كان عدد كبير من أفراد عائلتها يحملون تلك الطفرة.

إضافة أذى التمييز إلى الضرر الوراثي

لقد كان الاهتمام الأساسي لكثير من الأفراد في الماضي هو التمييز الوراثي، ولا سيما في حالات التأمين الصحي والتوظيف.

وكان الخوف من أن فحصاً يشير إلى إمكانية الإصابة العالية بمرض ما في المستقبل قد يؤدي إلى مثل هذا التمييز، وجعل هذا كثيرين يمتنعون عن إجراء الفحص الوراثي. وقرر بعض الأفراد أن يدفعوا نفقات الفحص من جيوبهم الخاصة، أو يستعملوا أسماء مستعارة، أو يستعملوا كلا الأسلوبين، تقادياً من وصول المعلومة إلى سجلاتهم الطبية. وتوضح القصة الآتية المثيرة للمشاعر التي حصلت منذ أعوام قليلة كيف يمكن أن يكون مثل هذا الموقف مدمراً لصحة الشخص.

أعرف طبيبة، تعيش في شيكاغو (Chicago)، كان تاريخها العائلي يحوى عدداً كبيراً ممن أصبن بسرطان الثدي والمبيض، وقد كانت من خلفية يهودية أشكنازية غربية. ومع أن خطر الإصابة بطفرة *BRCA1* أعلى في هذه الجماعة منه في عامة الشعب، فقد قررت أن تجري الفحص وعلى نفقتها الشخصية. وعندما جاءت نتيجة الفحص إيجابية، وأنها تحمل طفرة جين *BRCA1*، أخبرت طبيبتها للرعاية الصحية، لكنها طلبت عدم تسجيل نتيجة الفحص في سجلها الطبي. وعلى الرغم من أن مرسوم التقيلة والمسؤولية للتأمين الصحي (Health Insurance Portability and Accountability Act) لعام 1996 قد

حظر التمييز الوراثي لأغراض وثائق التأمين الصحي للمجموعات، افترضت هذه المرأة أنها قد تحتاج يوماً ما إلى وثيقة تأمين صحي شخصية بمفردها، ولم ترغب في المخاطرة بالأصبح يوماً ما غير مؤمنة صحياً.

وبعد مرور عام تقريباً، بدأت تحس بالألم في أسفل البطن. ولما كانت قلقة من احتمال إصابتها بسرطان المبيض، استشارت طبيبها الذي طلب إليها إجراء فحص بالموجات فوق الصوتية. ولما كان طبيب الأشعة لا يعلم أنها تحمل طفرة جين *BRCA1* افترض أن هذا فحص عادي، وقرأه على أنه طبيعي، ثم اختفى الألم وأفتعت المرأة نفسها أنها كانت حساسة للأوجاع والآلام الطبيعية بصورة زائدة عن الحد.

لكن الألم عاودها بعد عام تقريباً، وكان متواصلاً بصورة أكثر هذه المرة، ثم أجرت مرة أخرى، فحصاً بالموجات فوق الصوتية. وقد كان الأمر صدمة كبيرة لها ولطبيبها عندما بين الفحص أن سرطان المبيض قد وصل المرحلة الرابعة. وعند مراجعة حالتها السابقة، تبين أن صورة الموجات فوق الصوتية الأولى، وبعد معرفة درجة خطورتها العالية للإصابة، قد أظهرت بعض الأجسام الدقيقة في أحد المبايض، التي كان من الممكن أن تؤدي إلى تشخيص حالتها بدقة قبل عام، عندما كانت معالجة الأورام ممكنة. إن هذا يمثل مأساة حقيقية، حيث يمكن أن تقصر حياة الإنسان بسبب خوفه من التمييز الوراثي.

لقد أشير إلى ضرورة مناقشة مشكلة التمييز الوراثي منذ عام 1990. وبالعامل مع المجتمع المؤيد، ولا سيما مجموعات دعم المصابين بسرطان الثدي المهتمين بفحص طفرات *BRCA1* و *BRCA2*، اتصلت مجموعة منّا بممثلي الهيئة التشريعية الحكومية لمنع التمييز الوراثي في التأمين الصحي في مواقع العمل. واستجابت لنا لويس سلوتر (Louise Slaughter) النائبة عن ولاية نيويورك، وعرضت التشريع الأول عن هذا الأمر عام 1996. لقد كان المبدأ واضحاً جداً للعيان، حيث لا يستطيع أي منا أن يختار DNA الخاص به، فالأمر يستوجب ألا يستعمل للتمييز بيننا، بصورة تتجاوز ضرورة عدم التمييز بيننا بسبب لون جلودنا.

لكن ثبت أن تحديد تسلسل القواعد النيروجينية للجينوم البشري أسهل بكثير من أن تمرر مذكرة مكتوبة جيداً من خلال مجلسي النواب والشيوخ لكي تتحول إلى قانون. فقد أدت معارضة شركات التأمين الصحي القوية ومؤسسات العمل المختلفة (خاصة غرفة التجارة) إلى حفظ هذه المذكرات دون أن تُطبق حتى الخامس والعشرين من إبريل عام 2007، عندما وافق مجلس النواب على المذكرة. وكان اليوم الخامس والعشرين من إبريل بمحض المصادفة، هو اليوم الذي تحتفل فيه مدارس الولايات المتحدة بما يسمى (يوم DNA)؛ لأنه يتزامن مع اليوم الذي نشر فيه واتسون وكريك وصفهما للولب المزدوج عام 1953. ما أجمل هدية يوم DNA في ذلك العام!

لم يوافق مجلس الشيوخ على مذكرة مشابهة إلا بتاريخ الرابع والعشرين من إبريل عام 2008؛ أي قبل يوم DNA الآتي بيوم واحد! ثم وافق البيت الأبيض على المذكرة بعد ذلك بقليل.

وقد أجاز الرئيس بوش (President Bush) القانون بتاريخ الرابع عشر من مايو عام 2008، وكان عدد قليل منّا قد تجمع حوله في المكتب البيضوي. لقد استغرق تحقيق هذا الانتصار اثني عشر عاماً. ولو كان هذا القانون معمولاً به منذ أعوام عدة قبل ذلك لأمكن لصديقتي من شيكاغو أن تتجنب الإصابة المدمرة بسرطان المبيض في مرحلته الرابعة.

السرطانات الوراثية الأخرى

لقد أثار كل من سرطان الثدي والمبيض اهتمام عامة الناس إلى حد بعيد؛ نظراً إلى النتائج الدرامية للعيش ضمن عائلة مصابة بهما، لكن كثيراً من أنواع السرطان الأخرى يمكن أن تكون وراثية إلى حد بعيد أيضاً، لذا فإن أي عائلة لديها تاريخ قوي بالإصابة بالسرطان، ولا سيما السرطان من النوع الذي يأتي في مرحلة مبكرة نسبياً من الحياة، تستوجب الدعوة إلى دراسة مستفيضة. وتتضمن قائمة أنواع السرطان الوراثي أورام جهاز الغدد الصمّ المعروفة باسم الأورام الهرمونية المتعددة (*Multiple endocrine neoplastic*)، وأورام عيون الأطفال المعروفة باسم أورام الشبكية (*retinoblastoma*)، وكذلك أورام الكلى والبنكرياس الوراثية، وأورام الجهاز العصبي

المعروفة باسم متلازمة فون هيبيل لينداو (Von Hippel Lindau Syndrome)، وحالة شائعة نسبياً، هي سرطان تليف الأعصاب (NF1) (*neurofibromatosis*) الذي يصيب واحداً من كل 3,000 شخص تقريباً، وهو يورث بصفته صفة سائدة، لكن الجين المسؤول عنه له سرعة تطفر عالية، لذا تظهر حالات جديدة في الأغلب، دون أي تاريخ عائلي. ويتميز المرض بظهور بقع بنية مسطحة حميدة على الجلد - بقع بنية فاتحة كلون القهوة الممزوجة بالحليب - إضافة إلى ظهور أورام لحمية جلدية مميزة، تسمى تليفات عصبية سرطانية، في بداية البلوغ الجنسي على الأغلب. ويمكن أن يزداد عدد هذه الأورام اللحمية كثيراً، وأن تكون مشوهة. إضافة إلى أن بعض هذه الأورام قد يكون كبيراً، وينمو بسرعة ويؤثر في وظائف الجسم، وأن هناك خطورة أيضاً بأن تؤثر هذه الأورام في القدرات التعليمية، ولا سيما في حالة أورام عصب العين. ولقد جرى تعرّف جين NF1 في مختبري عام 1990، وما زالت البحوث جارية بهدف استعمال المعلومات المتعلقة بالوظيفة الطبيعية لهذا الجين لتطوير علاج هادف فاعل، ولم تصل هذه الجهود حتى الآن إلى تقدم كبير في هذا المجال.

ربما يكون أكثر أنواع السرطانات الوراثية أهمية، بعد سرطان الثدي والمبيض، سرطان القولون. واختلافاً عن كثير من مواقع الجسم الأخرى، فالقولون سهل الوصول لأغراض الفحص باستعمال منظار القولون الحديث المرن. إضافة إلى أن سرطان القولون يتبع تقدماً محدداً من ورم حميد إلى سرطان لا يبارح مكانه إلى سرطان اختراقي منتشر. وقد تستغرق هذه المراحل أعواماً كثيرة، لذا فإن المراقبة الطبيعية الحثيثة والاستئصال الجراحي للأورام الحميدة قد تكون منقذة للحياة لدى الأشخاص الذين تكون درجة خطورة إصابتهم بهذا السرطان عالية.

وفي حالة سائدة لسرطان القولون تعرف باسم الورم الحميد الغدي العائلي (*Familial Adenomatous Polyposis – FAP*)، يكون القولون مملوءاً بمئات أو آلاف الأورام الحميدة التي تظهر مبكراً في أثناء مرحلة الطفولة، وهذا ما يجعل عملية استئصال هذه الأورام الواحد تلو الآخر ممكنة، لذا يستوجب العلاج استئصال القولون كله. والحقيقة أن عدم تعرّف مثل هذه الحالة أمر مأساوي؛ لأنها ستؤدي إلى سرطان عادة قبل سن الأربعين. ومن الطبيعي ألا يختار الواحد منا استئصال القولون إلا إذا كان هناك ضرورة

لذلك، لكن يتخذ هذا الإجراء الجراحي لإعطاء فرصة للمريض لأن يعيش حياة طبيعية. وإن أي فرد في عائلة تحمل جين *FAB*، وجد متأثراً بالجين سيكون مريضاً وسيصاب بالسرطان إذا تخلى عن الإجراء الجراحي كما يجب، إذا أهمل هذا السرطان كلياً.

وعلى الرغم من أن حالات سرطان الورم الحميد الغدي العائلي نادرة نسبياً، لكن هناك حالة أكثر شيوعاً وضرورية لتعرفها، وهي شكل آخر من أشكال سرطان القولون الوراثي إلى حد بعيد، ويرتبط هذا الشكل بعدد قليل من الأورام الحميدة، لكنها قابلة جداً للانتشار والتحول إلى سرطان خبيث. ويسمى هذا النوع من سرطان القولون متلازمة لينش (*Lynch Syndrome*)، وسميت كذلك نسبة إلى مكتشفها الأول الدكتور هنري لينش (*Henri Lynch*) – ويعرف أيضاً بالاسم الآخر الذي يصعب لفظه، وهو سرطان القولون غير الحميد الوراثي (*Hereditary NonPolyposis Colon Cancer – HNPCC*)، وتورث هذه الحالة أيضاً على أنها صفة سائدة، وتؤدي إلى خطورة الإصابة بسرطان القولون بنسبة 60% تقريباً، و30% للإصابة بسرطان الرحم في الأشخاص الذين يحملون طفرة الجين المسؤول.

لقد أدى بحث مثير إلى تعرّف السبب الوراثي للحالة، وهو حدوث طفرات في جينات ثلاثة تعرف بالأسماء *MLH1* و *MSH2* و *MLH3*. وتشفر هذه الجينات لجزء من بروتينات المدقق الإملائي للجينوم. ولما كانت هذه الجينات نشطة في جميع أنسجة الجسم، فإن ما يدعو إلى العجب أن تكون الخطورة الكبيرة لحدوث هذه الطفرات في القولون والرحم أكثر من غيرها، لذا لا بد من وجود عوامل أخرى معوضة في الأماكن الأخرى من الجسم.

لقد أدت الدراسة الدقيقة لحالة سرطان القولون غير الحميد الوراثي إلى توصية قوية تتعلق بكيفية تعرّف العائلات التي قد تحتوي على واحدة من هذه الطفرات، وبطرائق تقدم للأفراد الذين يحملون فرصة خطر وراثية عالية للإصابة بهذه الحالة. وعلى وجه التحديد، فإن على الأفراد الذين لهم شخص أو أكثر من أقرباء الدرجة الأولى أصيبوا بسرطان القولون في عمر 55 عاماً أو أقل، أن يأخذوا في الحسبان تقويم عائلاتهم. وفي هذه الحالة، يُفحص وجود طفرات للجينات *MLH1* و *MSH2* و *MLH3* ولا سيما للأشخاص الذين شُخصوا بأنهم مصابون بالسرطان. فإذا اكتشفت طفرة ما، فإنه يمكن فحص أفراد العائلة الآخرين

بناءً على رغبتهم في الحصول على المعلومات لتحديد ذلك الخطأ الإملائي. ويتعين على الأشخاص الذين تكون نتيجة فحصهم إيجابية إجراء فحص القولون المجهري عند عمر 25 أو 30 عاماً، وعليهم أيضاً أن يتابعوا إجراء الفحص سنوياً، وليس بمراحل أكثر تباعداً، وهو ما يوصى به لعامة الناس؛ حيث يُبدأ فيه في سن الخمسين، ويعاد كل 5 – 10 أعوام. وعلى النساء اللواتي يحملن طفرة مرض سرطان القولون غير الحميد الوراثي أن يفحصن عينات من أرحامهن دورياً و بانتظام، وأن يأخذن في الحسبان استئصال الرحم استئصالاً كاملاً بعد إنهاء مرحلة الحمل؛ للتفادي من إصابتهن بسرطان الرحم.

إن تعرّف هذا السرطان الوراثي واستخدام طرائق ناجحة للوقاية منه، ومن نتائج تأثيره المدمرة، قد أنقذ حياة كثيرين، ومنهم جيم جرين (Jim Green). ويتذكر جيم (وهذا ليس اسمه الحقيقي) بداية الظهور الحقيقي لسرطان القولون غير الحميد الوراثي في عائلته. لقد أمسى في حالة من الشؤم عندما سمع النبأ عن طريق الهاتف، فأخوه ستيف (Steve)، وهو شخص متواكل غير جاد في العادة، كان جاداً جداً هذه المرة. لقد قال: «إنني أتصل بك يا جيم، لأخبرك بأنه قد سُخِّصت إصابتي بالسرطان. ولما كان عمري 32 عاماً فقط، وكان هناك آخرون على ما يبدو، في عائلتنا ممن أصيبوا بالسرطان، وهم صغار السن، فقد تكون هذه الأنباء ذات ارتباط بك أيضاً».

ذُهل جيم، لقد كان يعلم أن جدته أصيبت ببعض أنواع السرطان، لكن العائلة لم تناقش هذا الأمر كثيراً في السابق. فكيف يمكن لأخيه، وهو ضابط في البحرية ويتمتع بصحة جيدة، أن يصاب بالسرطان في هذا العمر المبكر؟

بدأت الحقائق تظهر بالتدرج على مدى أشهر عدة. فقد كانت جدة جيم وستيف في حقيقة الأمر قد أصيبت ابتداءً بسرطان الرحم، ثم ظهر فيها سرطان القولون بعد ذلك. وقد مات اثنان من أقربائها أيضاً بسبب السرطان، وكذلك أمها. لكن أم جيم وستيف، التي مثلت العلاقة الوراثية التي تربط بين أفراد هذه العائلة، قد بدت بصحة جيدة.

وقد أصرّ ستيف على أن يصل إلى النهاية في هذا الأمر، لذا أجرى فحصاً لسرطان القولون الذي يعانیه لتعرّف ما قد يوضح سببه. وفي نهاية الأمر فُحص في عيادة مايو

(Mayo Clinic) وفي عيادات جونز هوبكنز (Johns Hopkins)، حيث جرى تحليل DNA له، ووجد أنه يحمل طفرة في الجين *MSH2*. ويعني ذلك أن العائلة مهددة بخطر الإصابة بالسرطان، وكان العثور على طفرة محددة ذا فائدة في إمكانية فحص الآخرين من أفراد العائلة.

قرر جيم أن يجري الفحص، وبصورة ما كان يعرف دائماً أن نتيجة فحصه ستكون إيجابية، وهكذا كانت فعلاً. وصمّم على المتابعة، لذا بدأ فوراً بإجراء فحص مجهري للقولون سنوياً، فكانت نتيجة الفحصين أو الفحوص الثلاثة الأولى طبيعية. وبعد ذلك، ومنذ عام تقريباً عُثر على ورمين حميديين، ثم استُصلا. ولو أهمل هذان الورمان لأمكن أن يتحولا إلى ورمين خبيثين كما حصل مع أخيه. ولحسن حظ جيم أنه تابع لنظام رعاية صحية يتولى دفع معظم نفقات عمليات الاستئصال عن طريق التأمين الصحي.

يتركز اهتمام جيم الحالي على أطفاله. وعلى الرغم من أن ابنيه وابنته ما زالوا جميعاً دون العاشرة من العمر، فإنهم بدؤوا يستفسرون عن سبب مراجعة أبيهم سنوياً لإجراء هذا الفحص. وكان يعلم أنه يجب عليه قريباً أن يبين لهم أن مثل هذه الحالة قد تكون ذات ارتباط بهم أيضاً، ولكن حفاظاً على فرصة اتخاذهم القرارات بأنفسهم عن إجراء الفحص الوراثي لهم، فإن هذا الأمر لا يقدم لهم في الأحوال العادية إلا بعد أن يصل كل واحد منهم إلى عمر 18 عاماً.

لقد كانت قصة العائلة هذه خبرة مقلقة لجيم إلى حد بعيد، لكنه يقول الآن: إن هذه الخبرة قد قرّبت أفراد العائلة بعضهم من بعض، وإنه وأخاه بحالة جيدة الآن.

عوامل الخطر الوراثي الضعيفة للسرطان

لا تنطبق معظم الأمثلة السابقة التي تؤدي فيها طفرة واحدة الدور الأساسي، على واقع الحال لمرض السرطان. وفي الحقيقة، إن الأشخاص الذين لديهم طفرة في جينات *BRCA1* أو *BRCA2*، أو سرطان القولون غير الحميد الوراثي لا يمثلون سوى 5 – 10% فقط من حالات سرطان الثدي والقولون على الترتيب. أما الحالات الـ 90 – 95% الأخرى فهي ليست خالية كلياً من الآثار الوراثية. وفي الحقيقة، إن اكتشافات حديثة جداً معتمدة على

إستراتيجية الارتباط الجينومي الواسع الذي ناقشناه في الفصل الثالث، قد أدت إلى تعرّف قائمة طويلة جداً من المتغيّرات الجينية الشائعة نسبياً، التي تقع ضمن مجموعة مختلفة تماماً من الجينات يؤدي كل منها إلى زيادة خطر الإصابة بنوع محدد من السرطان. ومن هذه الاكتشافات التي حدثت حالياً ما يتعلق بسرطان الثدي وسرطان البروستات وسرطان القولون، أما الاكتشافات الأخرى فهي تأتي تباعاً وبسرعة.

وعلى الرغم من أن عوامل الخطر التي وصفت حديثاً أضعف من غيرها حسابياً، لكن عدداً كبيراً من الناس يحملونها، لذا فإن أثرها الإجمالي في السرطان قد يكون كبيراً. لقد عرضت مثلاً سابقاً يتعلق بـ جيف جلوتشر (Jeff Glutcher) الذي اكتشفت إصابته بسرطان البروستات المهدّد لحياته بعد أن فُحص للكشف عن عوامل خطر الإصابة هذه، غير أن المعلومات قليلة عن الأشخاص الذين يتبين أن لديهم زيادة معتدلة في خطر الإصابة نتيجة وجود هذه التغيّرات الجينية، وكيفية تعديل سلوكهم الصحي لتقليل فرصة إصابتهم بالسرطان، وهو أحد موضوعات البحث العلمي الأساسية الآن.

السرطان مرض في الجينوم، لكن معظم الطفرات السرطانية لا تورث

هناك خطوات عدة لتحويل خلية طبيعية إلى حالة كاملة من السرطان الخبيث، كما بيّنا في (الشكل 3.4). وجلّ هذه الطفرات تحصل بعد الولادة في زمنٍ ما من حياة الفرد. وكل طفرة تحدث في السلسلة المتتالية المؤثرة في نمو الخلية سواء كانت هذه الطفرة في جين سرطاني أم جين مثبط للورم أم جين يؤدي إلى عدم تجانس في DNA، فإنها ستعرض الخلية للنمو بسرعة أكبر من الخلايا المجاورة لها. وفي عملية مشابهة نوعاً ما لنظام (البقاء للأصلح) في التطور البيولوجي، تتراكم هذه الطفرات، ويكون هناك أفضلية لبعض الخلايا النادرة التي تتعرض لطفرات إضافية، لأن تنمو أكثر من الخلايا المجاورة لها. ولحسن الحظ، يتعرّف جهاز المناعة والدفاع في الجسم إلى معظم هذه الأنواع المبكرة من السرطان في بداياتها قبل أن تتقدم في نموها كثيراً وتوقف هذا النمو. لذا تكون تلك الخلايا السرطانية التي تتمكّن من تجنب أثر جهاز المراقبة في الجسم هي فقط التي تصبح خطراً على الحياة.

من أين تأتي هذه الطفرات كلها؟ من المستحسن أن نفترض أنها تتجم عن عوامل خارجية، وأن تتخيل أنه في الأحوال الطبيعية تكون الإنسانية خالية من مثل هذه الاختلالات. لكن مما لا شك فيه تقريباً أن هذا التفسير غير صحيح، فالخطأ العشوائي في نسخ DNA هو بكل بساطة جزء من الحياة. وفي الحقيقة، فإن ما يثير الدهشة أن تكون الاختلالات البيولوجية التي نجابها قليلة جداً، مع أن على الخلية أن تنسخ 6.2 بلايين من أحرف DNA في كل مرة تنقسم فيها. فمعظم خلاياك تكون قد قامت بعشرات عمليات النسخ منذ حملتك أمك.

لكن من الخطأ القول: إن هذه الطفرات جميعها ما هي إلا نتيجة حظ سيئ. فهناك تأثير أساسي كبير للبيئة. ويقع التدخين في المرتبة الأولى من بين العوامل البيئية كلها المسببة للسرطان؛ لأنه أكثر العوامل البيئية خطورة. فالتدخين يغيّر DNA مباشرة في الفم والمريء والرئتين، ويرفع من خطورة الإصابة بسرطان البنكرياس والمثانة والقولون وغيرها. إنه صانع للطفرات بامتياز، والدليل ناصع على أن التدخين يرفع من خطر الإصابة بالرئتين، إذ إن 87% تقريباً من جميع حالات سرطان الرئة تُعزى مباشرة إلى تدخين السجائر. وعدد الوفيات بسبب سرطان الرئة الناجم عن تدخين السجائر في الولايات المتحدة يساوي وقوع طائرة جمبو (Jumbo) كل يوم على مدار العام، وهذا أيضاً لا يشمل حالات الوفاة جميعها الناجمة عن انتفاخ الرئة (Emphysema) وأمراض القلب. وإن معظم أنواع سرطان الحنجرة وتجويف الفم ناجمة عن تدخين السجائر. وفي المعدل يفقد المدخنون من حياتهم 12 عاماً. ولا يحتوي دخان السجائر على مركب واحد فقط يسبب تلف DNA ويؤدي إلى حدوث طفرات فيه، بل يحتوي على عدد كبير من هذه المركبات. وهذه المركبات المسماة المسرطنات (Carcinogens)، موجودة أيضاً فيما يسمّى التبغ عديم الدخان، وهي عامل خطر كبير للإصابة بسرطان الفم عند من يمضغون التبغ أو يستشقونونه. ومن غير المحتمل مطلقاً لجميع الأشخاص، ما خلا عدداً قليلاً جداً منهم، أن يتسبب أي من العوامل الوراثية في خطر الإصابة بالسرطان بالمستوى العالي الذي يسببه تدخين السجائر. وهذا الخطر قابل للتجنّب كلياً، لكن التحدي الذي يواجهنا لتخليص مجتمعنا منه عظيم. فالشباب الذين ينجذبون إلى عادة التدخين من خلال تأثرهم بأقرانهم

وتقليد أبطال الأفلام والدعاية واسعة الانتشار يصبحون مدمنين على النيكوتين الموجود في السجائر. ويؤدي الجمع ما بين هذا الإدمان الطبيعي وإحساس الشباب بطول العمر، إلى عدم الرغبة عموماً في ترك التدخين إلا في المراحل المتأخرة من العمر. وفي هذه الحالة يكون الإدمان قد وصل إلى أقصى مداه، ويصبح ترك التدخين أمراً صعباً جداً. لكن، حتى بعد عقود من التدخين بشراهة، يمكن أن يكون لتركه فائدة عظيمة، فبعد 10 - 15 عاماً من ترك التدخين تتساوى خطورة الإصابة بأمراض القلب بين من ترك التدخين ومن لم يدخن مطلقاً في حياته، وتقل نسبة خطورة الإصابة بسرطان الرئة إلى النصف.

وإذا كنت مدخناً فليس هناك ما هو أكثر أهمية مما يمكن أن تعمله لمستقبلك الصحي، من ترك التدخين. ويوجد في نهاية هذا الفصل بعض من يمكن الرجوع إليهم ممن ساعدوا 30 مليون أمريكي على ترك هذه العادة، ويحققوا هذا الهدف، ويمكنك أن تكون واحداً منهم! للأشعة فوق البنفسجية التي يمتصها الجلد في يوم مشمس، في غياب وجود واقٍ للأشعة الشمس تأثير كبير في تلف DNA في الأجزاء المعرضة لأشعة الشمس بطريقة محددة تماماً. والآثار الناجمة عن هذا التعرض خطيرة جداً، ولا سيما لدى الأطفال، بالنظر إلى احتمالية إصابتهم المستقبلية بسرطان ميلانوما (*melanoma*)، وهو أحد سرطانات الجلد الخبيثة. ويوصي أطباء الأطفال الآن بقوة بعدم تعريض الأطفال لأشعة الشمس إلى الحد الذي يؤدي إلى الحروق الشمسية، أو حتى سمره الجلد.

وقد تكون الأشعة الكونية التي تأتي من الفضاء الخارجي، وتعرض لها يومياً مسبباً لبعض الطفرات التي تتجمع فينا جميعاً. وقد يؤثر أيضاً الإشعاع الذي يستعمل لأغراض تشخيصية طبية في DNA، لكن الجرعات التي تستعمل عادة تكون في الحد الأدنى الممكن لجعل خطر التأثير الناجم عن التعرض لهذا الإشعاع قليلاً جداً. وكذلك، فإن التعرض للإشعاع المستعمل علاجاً للسرطان يمكن أن يؤدي إلى نتيجة عكسية لقتل الخلايا السرطانية بسرعة، إذ قد يكون له آثار جانبية تزيد خطورة الإصابة بأورام سرطانية بعد أعوام كثيرة.

وعلى الرغم من وجود قلق شديد يتعلق بالمواد الكيميائية الصناعية، ودورها في زيادة نسب الإصابة بالسرطان في بقاع كثيرة من العالم، لكن من الصعب عموماً تحديد

المسببات لذلك بدقة. ويشذ عن هذه القاعدة مادة البنزين العضوية التي يمكنها أن تنشط داخل الجسم متحوّلة إلى مركّبات مسرطنة تزيد من خطر الإصابة بسرطان اللوكيميا (*leukemia*). ومن المواد الأخرى الأسبستوس (*asbestos*)، والمواد المشعة مثل اليورانيوم، حتى المواد التي تنتج طبيعياً عن طريق كائنات حية أخرى يمكن أن تكون مسرطنة. والمثال المثير على ذلك السم الذي ينتجه فطر معين، ويسمى أفلاتوكسين (*aflatoxin*)، وهو محفّز شديد على الإصابة بسرطان الكبد. وهذا السم قد يظهر في بعض المواد الغذائية مثل الفستق السوداني؛ لأن تخزينه مدة طويلة يؤدي إلى تلوثه بالفطر.

وتبقى العلاقة بين العوامل الغذائية الأخرى والسرطان موضوعاً مثيراً للجدل الكبير. فبعض الخبراء يؤيدون بشدة تناول أغذية معينة لتقليل خطر الإصابة بالسرطان. ومن الواضح من خلال دراسات طويلة المدى على عدد كبير من الأشخاص، أن نمط التغذية المحتوي على كميات كبيرة من الفواكه والخضراوات، وكميات قليلة من اللحوم الحمراء، تصاحبه احتمالية قليلة للإصابة بالسرطان، لكن الطبيعة الدقيقة لنتيجة الوقاية هذه تبقى غير معروفة.

وفي آسيا، عُزّي خطر الإصابة العالي بسرطان المعدة تقليدياً إلى التغذية، وعلى وجه الخصوص إلى طريقة طبخ السمك. لكن تبين حديثاً أن السبب الرئيس لسرطان المعدة الآسيوي هو نوع من البكتيريا يسمى هيليكوباكتر بايلوراي (*Helicobacter pylori*) التي تستطيع أن تعيش في المعدة. (وقد ثبت أن لهذه البكتيريا دوراً مهماً في حدوث القرحة).

ومن المسببات الأخرى التي تزيد من خطر الإصابة بالسرطان، وهي ذات أهمية خاصة لأنها قابلة للوقاية، مجموعة معينة من الفيروسات المسرطنة (*oncogenic viruses*). وإن حقيقة أن معظم حالات سرطان عنق الرحم في النساء يمكن أن تُعزى إلى تعرضهن لفيروس محدد - الفيروس الحليمي البشري (*human papillomavirus HPV*) - وإن هذا الفيروس ينتقل دائماً عن طريق الاتصال الجنسي تقريباً، وهذه الحقيقة قد أدت إلى بذل جهود ضخمة على مستوى الصحة العامة للوقاية من هذا المرض الخطير على الحياة، وذلك من خلال إعطاء لقاح (*vaccine*) ضد الفيروس. وأوضحت التجارب السريرية أن هذا اللقاح على درجة عالية من الفاعلية، ولكي يكون فاعلاً جداً لا بد من أن يُعطى للفتيات قبل

وصولهن إلى مرحلة البلوغ الجنسي. وهناك رأي قوي أيضاً يؤيد إعطاء الأولاد اللقاح؛ لأن الذكور قد يحملون الفيروس وينشرونه، على الرغم من أنهم لا يعانون نسبة خطورة الإصابة بالسرطان نفسها كالإناث. ومن الفيروسات الأخرى المرتبطة بالسرطان بقوة التي لا يوجد لها حتى الآن طرائق وقاية ذات فاعلية مشابهة، فيروس التهاب الكبد من النوع C وارتباطه بسرطان الكبد، وفيروس آيشتاين بار (Epstein – Barr virus) وارتباطه بسرطان الرأس والعنق، ولا سيما في آسيا.

نحو فهم شامل للسرطان

لقد خطا علاج السرطان خطوات واسعة في الخمسين سنة الأخيرة. دعنا نضرب مثالين على ذلك فقط، فلوكيميا الأطفال الحاد (childhood acute leukemia) الذي كان يوماً ما مميتاً غالباً، أصبح الآن يعالج لدرجة الشفاء في 85 – 90% من الحالات، بإعطاء عقاقير كيميائية قوية على الرغم من الاعتراف أن العلاج سام جداً. ويشابه ذلك مرض هودجكنز (Hodgkin's Disease)، وهو ضرب معين من سرطان الخلايا الليمفاوية (lymphoma) الذي يصيب في الأغلب صغار السن. وهذا المرض يمكن الشفاء منه تماماً في الأحوال كلها تقريباً الآن، حتى لو انتشر ليشمل الغدد الليمفاوية المنتشرة في أنحاء الجسم جميعها. ومن منّا لا تثيره قصة لانس أرمسترونج (Lance Armstrong) الذي فاز سبع مرات في سباق جولة فرنسا، والذي شُفي كلياً من نوع خبيث جداً من سرطان الخصية الذي انتشر في مواقع كثيرة من جسمه، وفيها الدماغ!

وعلى الرغم من هذه النجاحات المثيرة كلها، لكنّ هناك عدداً كبيراً من القصص التي تفتقر القلب المتعلقة بإخفاقات الشفاء الذي كان مؤملاً من خلال الاستئصال الجراحي واستعمال الأشعة والعلاج بالعقاقير. وما زالت الحالة تراوح مكانها على مدى 40 عاماً تقريباً من إعلان (الحرب على السرطان)، إذ إن معظم العلاجات التي نستعملها تمثل أدوات غير ناجعة تماماً. نعم، إنها تهاجم الخلية السرطانية بهدف إيقاف نموها السريع، لكنها تسبب ضرراً غير مباشر للخلايا السليمة التي تنمو بصورة طبيعية، ولا سيما في نخاع العظام والجهاز الهضمي. إن علاج السرطان يشبه في معظم الأحيان تفجير قنبلة في سجادة.

نحن في حاجة إلى قنابل ذكية بدلاً من ذلك، لكن القنبلة تكون ذكية فقط إذا كنا نعلم الهدف بدقة. وحتى الآن، ما زال فهمنا لما تكون عليه هذه الأهداف المثالية غير كافٍ.

الذهاب وراء الخطوط الأمامية للسرطان

تُطبق الآن الأدوات نفسها التي أدت إلى نجاح مشروع الجينوم البشري لتحديد تسلسل DNA لعدد كبير من الخلايا السرطانية. فإذا كان السرطان مرضاً في الجينوم، فإن الأداة التي علينا استعمالها لبيان أسرارها هي جهاز فاعل جداً ودقيق جداً وذو نفقات منخفضة، ألا وهو جهاز تحليل تسلسل DNA المتوافر لدينا حالياً.

لقد جرى تعرّف 300 جين تقريباً ظهر فيها طفرات مهمة في نوع أو أنواع عدة من السرطان، حتى قبل اختراع جهاز تحليل سلسلة DNA ذي الفاعلية العالية، لكن هذه الاكتشافات جاءت نتيجة فحص مجموعة صغيرة من الجينات الموجودة في الجينوم، وهناك مثل مثير لنهج أكثر شمولاً ممثلاً في مشروع يُسمى أطلس جينوم السرطان (The Cancer Genome Atlas–TCGA) الذي بُدئ فيه حديثاً على صورة جهد مشترك ما بين المعهد الوطني للسرطان (National Cancer Institute) والمعهد الذي كنت رأسه سابقاً، وهو المعهد الوطني لبحوث الجينوم البشري، (National Human Genome Research Institute) لقد ركز هذا المشروع في البداية على ثلاثة أنواع من السرطانات الجينية هي: أورام الدماغ، وسرطان المبيض، وسرطان الرئة. وكان الهدف تطبيق الوسائل الجديدة القوية جميعها لعلم الجينوم على فهرسة الطفرات جميعها في مئات عدة من السرطانات وأنواعها. وكانت البيانات الأولية من أطلس جينوم السرطان قد ركزت على أحد أورام الدماغ الخبيثة جداً المسمّى السرطان متعدد الأشكال لخلايا الدبق العصبي، (glioblastoma multiforme) وقد كان هناك عدد من المفاجآت المدهشة المذهلة التي تشمل تعرّف بضعة جينات لم يكن يُعرف سابقاً أنها تؤدي أي دور في حدوث هذا الورم. ومن المثير للسخرية، أن أحد هذه الجينات كان *NFI* الذي لم يسبق أن رُبط بينه وبين سرطان الدماغ مع أنه قد اكتشف منذ 20 عاماً في مختبري. والجين الثاني واسمه *ERBB2* ظهرت فيه بعض أنواع الطفرات التي تفيد أنه باستخدام بعض أشكال العلاجات الهادفة التي لم

تُجرب سابقاً على سرطان الدماغ، قد تكون فاعلة جداً في حقيقة الأمر لمعالجة مجموعة من المرضى المصابين بهذا السرطان.

وفي الوقت نفسه تقريباً، أظهرت دراسة على 200 حالة تقريباً من حالات سرطان الرئة من النوع الخاص المسمى السرطان الغديّ (*Adenocarcinoma*) عدداً من الأهداف الجديدة التي لم تكن معروفة سابقاً، على الرغم من مرور عقود من البحث العلمي السابق على هذا النوع من السرطان. وأظهرت دراسات إضافية على سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان البنكرياس مفاجآت مشابهة، ومن المتوقع لهذا الطوفان من الاكتشافات أن يستمر في التسارع على مدى الأعوام القليلة القادمة.

لقد نُشر حديثاً التسلسل الكامل الأول لجينوم سرطاني، لم يُركز فيه على مجموعة محددة مختارة من الجينات فحسب، بل شمل الجينوم كله، وهو نوع معين من اللوكيميا، وقد أبرز هذا الاكتشاف بعض الأفكار الجديدة الأساسية.

إن هذا النهج المفصل يكوّن الصورة للخطوات المتعلقة بتحوّل خلية طبيعية إلى خلية سرطانية خبيثة، ويوضح تجميعاً جوهرياً للطفرات. وتشير الدلائل أيضاً إلى أن سرطانات الأشخاص المختلفين التي كُنّا نعدّها متماثلة لتشابه أشكالها تحت المجهر، قد تكون مختلفة تماماً على مستوى DNA، ويتبع ذلك اختلافات في تشخيص الحالة والاستجابة للعلاج. وتجد بعض هذه المكتشفات الحديثة طريقها حالياً في التطبيق السريري كما هو في حالة كارين فانس (*Karen Vance*) التي أوردتها في الفصل الأول، حيث مكّن تحليل قراءة الجينات في سرطان الثدي الخاص بها من التوقع الضئيل لعودة السرطان إليها، وأدى ذلك إلى تجنب إعطائها عقاراً كيميائياً كان من الممكن أن يكون ساماً وغير ضروري.

من الاكتشاف الجزيئي إلى الرصاصة السحرية

لا شك في أن فهمنا الأساسي للسرطان قد تقدم بصورة كبيرة في الخمس والعشرين سنة الأخيرة؛ لأن اكتشاف الجين الأول المسبب للسرطان قد أوضح أن السرطان هو مرض في DNA. ويتمثل الأمل الوهاج للمرضى والأطباء والباحثين على السواء في أن تؤدي هذه الأفكار الجديدة بسرعة إلى علاج دقيق متخصص يكون فاعلاً وغير سام. وقد يبدو هذا

ضرباً من الخيال العلمي، لكن هذا الحلم أخذ يغدو حقيقة في عدد من الحالات القليلة، ويبدو أنه سيصبح هو النهج الشائع لإنتاج جيل جديد كلياً من أنواع علاج السرطان. ولتوفير نظرة خاطفة لما سيقدمه هذا الوعد؛ تعرّف قصة جودي الآتية:

شُخصت حالة جودي أوريم (Judy Orem) بأنها مصابة بسرطان اللوكيميا الشوكاني (Chronic meiloid leukemia) المزمّن عام 1995، وذلك عندما بيّن فحص دمها أن عدد خلايا الدم البيضاء 66.000، أيّ 10 أضعاف العدد الطبيعي تقريباً. لقد كانت جدتها قد توفيت بهذا المرض نفسه، وعانت أمها نوعاً آخر من اللوكيميا، لذا عرفت جودي أن وضعها خطر جداً، وقد عولجت ابتداءً باستعمال إنترفيرون (interferon) الذي تحس كأنها مصابة بحالة سيئة من الإنفلونزا، لكن على الرغم من هذا العلاج الكيميائي وعلاج آخر أضيف بعد عام، فقد استعمل فيها المرض بأطّراد.

وفي خريف عام 1998، أُخبرت بأنه لم يبقَ لها من الحياة سوى أشهر لتعيش. فقررت القيام برحلة مع عائلتها إلى نيوزيلندا (New Zealand) وخطّطت جودي أن تكون هذه رحلة وداعية لها لتترك ذكريات جميلة لعائلتها في أواخر حياتها. وفي الوقت نفسه، قابلت الدكتور بريان دروكر (Dr. Brian Druker) الذي سمعت عنه من خلال جمعية اللوكيميا والليمفوما (Leukemia and Lymphoma Society). وقد أخبرها بعلاج جديد تحت التجريب يسمى جليفيك (Gleevec)، وأن حالتها تسمح بتناول هذا العلاج بصفتها حالة من حالات التجريب السريري لهذا العلاج، لكن يتعين عليها ابتداءً أن تتوقف عن تناول العلاجات الأخرى جميعها.

عادت جودي من رحلتها، واستأجرت شقة في بلدة ليك أوسويجو (Lake Oswego) في ولاية أوريجون (Oregon) لتكون قريبة من موقع التجربة السريرية، لقد كانت الشخص التاسع فقط الذي تناول عقار جليفيك. وبدأت جودي بمجموعة مساندة، وكتبت رسالة إخبارية للمرضى الآخرين المشاركين في التجربة السريرية، وكانت هناك مقابلات بانتظام مع الدكتور دروكر، وقد وجدت أن اجتماعات مجموعة الدعم هي شكل مفيد لمناقشة بعض المشكلات التي يجابهها بعض المشاركين، كالغثيان، ووجد أنه أمكن التغلب على هذه المشكلة إذا تناول المريض العلاج مع الطعام.

وعلى مدى الأشهر القليلة اللاحقة بدأت جودي بالإحساس بأن قوتها تتحسن باطراد. وقد دُهِشت وارتعشت عندما علمت أن عدد خلايا دمها البيضاء قد نزلت إلى المستوى الطبيعي بعد خمسة أشهر فقط من تناول العلاج، وأن المؤشر الكروموسومي لخلاياها السرطانية، وهو ما يسمى كروموسوم فيلادلفيا (Philadelphia Chromosome)، قد نزل إلى 5% من الخلايا في نخاع عظامها، ولم يكن أحد يتوقع مدى بقاء هذه الاستجابة، لكن مع مرور الأشهر وجدت جودي أن حياتها قد عادت إلى طبيعتها، وكل عام تعيشه يبدو كأنه منحة مدهشة، والآن بعد مرور 10 أعوام على تناولها العلاج لم يعد ممكناً العثور على كروموسوم فيلادلفيا، على الرغم من أن فحصاً جزيئياً أكثر حساسية ما زال يشير إلى آثار خفيفة للخلايا السرطانية الخبيثة، لكن جودي تتوقع الاستمرار في تناول علاجها. وعندما كلمتها، كانت سعيدة بأنها كانت جليسة حفيديها، وقالت، «لم أحلم يوماً أنني سأعرفهما أبداً، وأشعر الآن أن كل يوم يمر عليّ بصفتي جدة هو يوم مبارك».

سألتهما عما تريد أن يعرفه الناس عن هذه العلاجات المتطورة لمرض اللوكيميا، فقالت بلا تردد: «هناك أمل حقيقي فيها».

ما سر العلاج الذي أعاد جودي إلى الوراء بعد أن أشرفت على الموت؟ تمتد القصة في هذه الحالة على مدى عقود. ففي الستينيات من القرن العشرين، استخدمت الدكتورة جانيت راولي (Janet Rowley) وزملاؤها طرائق في مشاهدة الكروموسومات البشرية، وتبين لديهم أن جُلّ الأشخاص الذين يعانون المرض الذي يصيب جودي (مرض اللوكيميا الشوكاني المزمن) تعيد كروموسوماتهم ترتيبها بصورة مميزة خاصة، وعلى وجه التحديد، ترتبط أجزاء من الكروموسومين 9 و22 معاً في خلايا اللوكيميا السرطانية مكونة كروموسوماً صغيراً مشتتاً هو (كروموسوم فيلادلفيا) الذي ذكر أعلاه، وسُمي نسبة إلى المدينة التي كان يعيش فيها الباحثون الذين وصفوه أول مرة. وعندما ظهر علم البيولوجيا الجزيئية، أصبح بالإمكان توضيح أن عملية تغيير مواقع أجزاء من هذين الكروموسومين تحصل بطريقة دقيقة جداً لدى مرضى اللوكيميا الشوكاني المزمن جميعهم، حيث يرتبط جزء من جين يسمى *BCR* على الكروموسوم رقم 9 بجزء من جين آخر يسمى *ABL* على الكروموسوم رقم 22. وتكون النتيجة ظهور جين تكوّن نتيجة دمج جينين آخرين، أي تكوين

كَمير (chimera) قادر على التشفير لإنتاج بروتين كَميري (chimeric Protein) جديد. ويبدو أن لهذا البروتين - الذي لا يوجد في أي خلية طبيعية - عملاً سيئاً، إذ يسبب نمواً غير طبيعي في خلايا الدم البيضاء الطبيعية، وهذا يؤدي إلى الظاهرة المرضية السريرية التي نسميها لوكيميا (التي تعني حرفياً «الدم الأبيض»)، حيث تزاخم خلايا الدم البيضاء التي تنمو نمواً خبيثاً المكوّنات الأخرى لنخاع العظام، وتنتشر في أعضاء أخرى، وتؤدي إلى الوفاة إذا لم تتوقف عن هذا النمو غير الطبيعي. ولما كان هذا البروتين الكَميري غير موجود في الخلايا الطبيعية، فهو هدف مثالي لتطوير علاج مناسب. ويتوقع من أي مركب يؤدي إلى إيقاف إنتاج هذا البروتين أن يكون فاعلاً ضد مرض اللوكيميا الشوكاني المزمن، وسيكون له آثار جانبية قليلة جداً أو معدومة.

لقد حصل تعاون مشترك بين الباحث الأكاديمي الجامعي الدكتور بريان دروكر وشركة دوائية تسمى نوفارتس (Novartis)؛ لمحاولة التعرف إلى مركبات صغيرة في أوزانها الجزيئية تكون مشتقة بطريقة مشابهة لما وصف في حالة مرض التليف الكيسي في الفصل الثاني والملحق د، تؤدي إلى إيقاف عمل هذا البروتين الكَميري. وقد تعرف دروكر ونوفارتس إلى قائمة طويلة من المركبات المرشحة لذلك. وتبين أن أحد هذه المركبات قد كان فاعلاً جداً في الاختبارات التي أجريت على خلايا المزروعة، وأنه فاعل أيضاً في الفئران التي طوّرت لأن تصاب بمرض اللوكيميا الشوكاني المزمن، لكن هذا الدليل غير المباشر لم يكن كافياً للوصول إلى توقع دقيق في كيفية عمل هذا العقار في المرضى.

وفي التجربة الأولية لعقار جليفيك (Gleevec)، أُعطي 32 مريضاً يعانون مرحلة متقدمة جداً لمرض اللوكيميا الشوكاني المزمن، الذين كان من المتوقع أن يعيشوا مدة محدودة جداً، جرعة من العلاج عن طريق الفم، وكانت جودي أحد هؤلاء المرضى. وكم كانت دهشة وسعادة كل من له علاقة بهذا الأمر عندما نقصت أعداد خلايا الدم البيضاء مباشرة لدى 31 من هؤلاء المرضى (وفيهم جودي)، حيث وصلت إلى حد العودة التامة إلى العدد الطبيعي خلال أسابيع قليلة، وبقي معظم هؤلاء في حالة طبيعية حتى هذه الأيام. وفي حقيقة الأمر، تشير دراسة حديثة على مرضى اللوكيميا الشوكانية المزمن، الذين عولجوا بعقار جليفيك، إلى أن 95% منهم يستطيعون توقع الوصول إلى الحالة الطبيعية التي تمتد

إلى ما لا يقل عن خمسة أعوام، لكن يتعين عليهم تناول العلاج باستمرار. ويبدو أن الآثار الجانبية للعقار قليلة نسبياً، وأنه يمكن تناوله على هيئة حبة واحدة يومياً، وتحمله.

لكن هناك نقطة أخرى أساسية تستحق الذكر بخصوص جليفيك، فغياب أي منافس في هذا الحقل، وبالنظر إلى رغبة شركة نوفارتس في أن تعوض نفقات استثماراتها البحثية، فلا بد للمرضى من أن يدفعوا نحو 40,000 دولار سنوياً لضمان استمرار العلاج، حيث تدفع شركات التأمين الصحي في العادة هذه النفقات، لكن هناك أكثر من 46 مليون مواطن أمريكي دون تأمين صحي، ويمثل هذا الوضع تحدياً لهذا العلاج المنقذ لحياة كثيرين ممن يحتاجون إليه.

لقد صادف أن كان الدكتور دروكر طبيباً لجودي، لكن هذا العلاج يصفه الآن أي مختص بأمراض السرطان؛ لأنه قد اعتمد من هيئة الغذاء والدواء (FDA) علاجاً أساسياً لحالات مرض اللوكيميا الشوكاني المزمن.

ومن المثير أنه قد بدأت تظهر استعمالات أخرى لعقار جليفيك؛ إذ يبدو أن البروتين الكميري لا يوجد إلا في مرضى اللوكيميا الشوكاني المزمن، لكن هناك بروتينات قريبة في تركيبها من هذا البروتين الكميري، وتظهر في أنواع أخرى من الأورام السرطانية، ولها مواقع ارتباط مشابهة لتلك الموجودة في البروتين الكميري.

وتعرض حالة صديقي مارفن فريزر (Marvin Frazier) مثلاً مثيراً لتوضيح كيف يمكن للعلاقات في التركيب الجزيئي بين أنواع السرطان التي تبدو كأنه لا يوجد أي شيء مشترك بينها تقريباً، أن تكون منقذة للحياة.

كان ذلك عام 1998، حيث اجتمع رؤساء مشروع الجينوم البشري العالمي في برمودا لتقويم مدى التقدم الأولي للوصول إلى الهدف الجريء لقراءة أحرف كتاب DNA جميعها للإنسان. ولما كنت أفود الفريق الأمريكي لهذا الجهد، فقد احتجت إلى تركيز ذهني كلي على ما هو أمامي وبين يدي، لكنني شعرت في ذلك اليوم بأني حزين للخبر الذي انتشر بين أفراد فريقنا، حيث شُخص أحد زملائنا الذين لم يحضروا الاجتماع، وهو مارفن فريزر الذي يقود برنامج الجينوم في وزارة الطاقة، بأنه مصاب بورم كبير في بطنه. وقد انتشر

الورم في كبده، ومن المتوقع أن يمتد إلى مناطق أخرى بسرعة. وعبر كل منا عن أمنياته القلبية الصادقة لمارفن معتقدين أننا لن نراه مرة أخرى في اجتماع علمي.

وقد أجرى مارفن على مدى العامين اللاحقين عمليات جراحية لاستئصال أجزاء هذا الورم الضخم، المسمى ورم القناة الهضمية السترومي (GIST) (gastrointestinal stromal tumor – GIST). وعلى الرغم من عمليات الاستئصال الجراحية والعلاج الكيميائي المكثف، فإن السرطان كان يمتد على نحوٍ شديد. وبعد مرور عامين على تشخيصه بهذا المرض، كان مارفن مستعداً للاستسلام وتناول جرعات عالية من المخدرات لتخفيف حدة آلامه، وقد هباً نفسه وعائلته للنهاية المحتومة. لكنه اكتشف في أثناء بحثه في شبكة الاتصالات العالمية، معلومات جديدة تنص على أن بعض حالات الورم الذي يعانيه يصاحبها تنشيط جين مسرطن يسمى *KIT*. وقد كان مارفن يعلم أن نتائج هذا الجين يتبع المركبات نفسها المشابهة للبروتين الذي يعمل من خلاله عقار جليفيك. لذا فهناك بعض الأمل في أن يستفيد مارفن من عقار جليفيك أيضاً، مع أن هذا الأمر يبدو بعيد المنال.

وقد سجل مارفن اسمه للاشتراك في تجربة سريرية أولية، مع أن سرطانته الخطير قد كان في نهايته، وبدا أنه من المستبعد أن تكون هناك فائدة حقيقية مرجوة يمكن تحقيقها. وقد خفت آلامه خلال أسبوع واحد من تناوله عقار جليفيك إلى الحد الذي استطاع معه أن يوقف تعاطي المخدرات المهدئة. وخلال شهر تبين من خلال التصوير الطبقي أن سرطانته قد انكمش إلى النصف، ومع مرور الوقت بدأت أورامه السرطانية تصبح أقل حدة مما كانت عليه، وبعد أسابيع أخرى عاد مارفن إلى عمله. إنني سعيد جداً أن أقول: إنه منذ ذلك الوقت كان هناك مناسبات كثيرة تحدثت فيها إلى مارفن في موضوعات علمية. إنه يعلم احتمالية عدم شفائه من سرطانته. وفي الحقيقة فبعد سبعة أعوام من بداية تناوله عقار جليفيك، كان هناك نمو جديد قليل لأورامه السرطانية، وهذا تطلب تناول جرعات أكبر من العلاج، وإضافة عقار جديد من المؤمل أن يتعامل مع الحالات التي يظهر فيها مقاومة للعقار (*drug resistance*). لكن مارفن سعيد بكل يوم وهب فيه الحياة، وهو سعيد أيضاً بأن تحكى قصته لتكون رسالة قوية في الأمل الذي يحتاج إليه المرضى جميعاً ممن يعتقدون أن لا أمل لهم في الشفاء.

نستنتج من قصة مارفن أن تصنيف أنواع السرطان في المستقبل قد لا يعتمد على العضو المصاب، أو هيئة الخلايا تحت المجهر، أو الأماكن التي تنتشر فيها الخلايا السرطانية، بل على الخصائص الجزيئية التفصيلية لأي من جينات السرطان ذات العلاقة.

نحو علاج شخصي للسرطان

لقد تقدمنا خطوات واسعة في فهمنا للسرطان، حيث نعلم الآن أن السرطان مرض في الجينوم، وأنه يظهر نتيجة حدوث طفرات في جينات محددة تحفز نمو الخلايا بصورة غير طبيعية. وتُرتب الجينات المحددة المسببة لأنواع معينة من السرطان في فهارس بتسارع كبير. ونحن نستعمل هذه المعلومات لتطوير أفكار جديدة عن العلاج الهادف، ونعرف الآن أن كل ورم مختلف قليلاً عن غيره من الأورام. ونحن نستعمل الآن هذه المعلومات لإعادة تصنيف الأورام اعتماداً على التركيب الجزيئي، فقد نربط بين الأورام أحياناً على أساس التراكيب الجزيئية غير الطبيعية المشتركة التي كنا نظن أن لا علاقة بينها مطلقاً. وتسمح هذه المعلومات، في عدد متزايد من الحالات، بتشخيص أدق من الوسائل السابقة، بل قد يساعد هذا أيضاً على تصميم العلاج المتخصص للشخص نفسه بدلاً من النهج السائد أن «الحجم الواحد يناسب الجميع».

ليس من الصعب أن نرى: الإمّ يقودنا هذا النهج؟ ففي المستقبل غير البعيد، سيكون من الممكن تحديد خصائص كل سرطان بتفصيل كبير على المستوى الجزيئي، وفيه تحديد التسلسل الكامل لـ DNA. وستوضع فهرسة الطفرات الخاصة بكل نوع، وسيشتق نهج شخصي فاعل جداً للعلاج المناسب من خلال الربط العرضي بين المسارات المتأثرة بسرطانٍ ما وقائمة المواد العلاجية التي تستهدف هذه المسارات.

لذا يتوقع في المستقبل، أن يكون هناك علاج جامع للعقاقير المصممة؛ لأن السرطانات عموماً سيكون لها مسارات غير طبيعية متعددة، وسيكون النهج الأكثر نجاحاً هو الذي يستهدف أكبر عدد من هذه المسارات.

إن حقبة العلاج الشخصي للسرطان قد تحققت حالياً. دعنا نقابل كيت روبنز (Kate Robbins)، ونورد قصتها بصفتها قصة نهائية مثيرة لإنقاذ الحياة باستخدام هذا النهج الجديد.

في أواخر صيف 2002، بدأت كيت روبنز (رحلة الموت)، حيث جرى تشخيصها بسرطان منتشر، كان يُظهر علامات انتشار سريع على الرغم من إجراء عمليتين كبيرتين، وعلاج بالإشعاع، والمواد الكيميائية. لذا قررت أن تسجل الأحداث اليومية جميعها التي تمر بها، لإعطاء هذا السجل إلى ابنتها ذات التسعة أعوام، وابنها الذي يبلغ من العمر 11 عاماً ليتذكراها به. وقد كتبت عن حب ابنتها للخيل، وشغف ابنتها بلعبة البيسبول لفريقه ليت ليغ (Little League baseball). لقد كانت الكتابة حقاً مؤلمة، ولكنها كانت تخفف من معاناتها.

لقد سُخِّصت حالة كيت بأنها مصابة بالسرطان في عيد الحب (فالانتاين) (Valentine's Day). وقد أصبح كل من كيت - الممرضة - وزوجها مارك - اختصاصي الأشعة - قلقاً عندما أخذت كيت تعاني وجعاً مستمراً في رأسها، وبيّنت صورة الرنين المغناطيسي وجود ورم في دماغها. وعندما بُدئ بالتحليل القبلي لتهيئتها لعملية استئصال الورم من دماغها، وجدت كتلة كبيرة جداً في رثتها اليمنى. ومن عجائب القدر أن يكون زوجها اختصاصي الأشعة هو الذي شاهد هذه الصورة وأخبرها بذلك، لذا يتضح أن الورم الدماغي هو نتيجة لانتشار السرطان من الرئة. وكانت كيت، التي تبلغ من العمر 44 عاماً، نباتية ولم تكن تتعاطى المخدرات أو السجائر مطلقاً، لذا فإن اكتشاف سرطان الرئة هذا وانتشاره إلى الدماغ أمر يصعب تصوره كلياً.

ولمّا كانت كيت من الأشخاص الذين لا يقبلون حالة لا أمل فيها، فقد صممت أن تجابه هذا التحدي بطريقة متفائلة تماماً، حيث أُجريت لها عملية في دماغها، وأخرى في صدرها، وخضعت لدورات عدة من العلاج الكيميائي القوي والعلاج الإشعاعي. وعلى الرغم من ذلك كله، وجد أن السرطان قد انتشر مجدداً في البنكرياس والكبد في نهاية الصيف، وهو التاريخ الذي بدأت به كتابة يوميات رحلة الموت، لكنها لم تعرف التراجع مطلقاً، لذا فعندما كان هناك تجربة سريرية ممكنة مقترحة لتجريب عقار جديد يُسمى آيريسا (Iressa)، قفزت فرحةً لهذه الفرصة وقررت تجريبه، وفكرت في أنه إذا لم يفدها فقد يساعد إنساناً آخر في المستقبل.

بدأت كيت تتناول حبة آيريسا يوميًا في أوائل عام 2003، حيث فقدت 18 كيلوجراماً، وأحسّت بأنها ضعيفة جداً، وكانت نوعاً ما محببة لأن حبة الدواء كانت على هيئة فيتامين. وهل يمكن أن تكون هذه هي الدواء القوي الذي كانت تتأمله؟ ولكن بعد مرور شهر على ذلك، بينت الصورة الطبقيّة أن أورامها السرطانية قد استقرت، ثم بدأت تحس بشيء من القوة. ومن الغريب جداً أنه بحلول شهر مايو كانت بعض أورامها السرطانية قد اختفت حقيقةً. وقد أعجبت هي وطبيبها الدكتور توم لينش (Dr. Tom Lynch) بمستشفى ماساشوستس (Massachusetts General Hospital) الشامل لهذه الاستجابة المثيرة، ولا سيما أن المرضى الآخرين الذين كانوا يتناولون هذا العقار لم يستفيدوا بهذا القدر جميعاً. ثم بدأت الإجابة تظهر تدريجياً، لقد صُمّم هذا العقار على وجه التحديد لإيقاف عمل بروتين آخر يسمى *EGFR* الذي ينشط في بعض أنواع السرطان. وعندما حُلّل تسلسل الجين المسؤول عن إنتاج هذا البروتين في رئة كيت، تبين أنه قد طرأت عليه طفرة خاصة جداً جعلته قابلاً للتأثر بعمل هذا العقار. وقد وجدت طفرات مماثلة في نحو 10% من المرضى المشاركين في هذه التجربة السريرية، وهم أنفسهم الذين استجابوا بصورة إيجابية جداً لعقار آيريسا. أما 90% الآخرون من المرضى فلم يكن لديهم هذه الطفرات، لذا فشلوا في الاستجابة عموماً. ويُعد هذا مثلاً مثيراً على الطب الشخصي، وفي هذه الحالة ربحت كيت يانصيب DNA.

لقد كان هذا فتحاً جديداً، وكانت استمرارية استجابة كيت للعلاج أمراً غير متوقع كلياً. لكن صورها التي كانت تجريها مرة كل شهرين، بيّنت بعد ستة أعوام من التشخيص الأصلي، أنه لا دليل على وجود أي أورام لديها في الرئتين أو الكبد أو البنكرياس، لكن مشكلتها المزعجة الباقية هي الأورام السرطانية الصغيرة التي بقيت في الدماغ، ولم تستجب لأثر العقار بسبب الحاجز الدموي الدماغي، وهذه مزيّة طبيعية في بيولوجيا الإنسان تمنع كثيراً من العلاجات من الوصول بكميات كافية إلى الدماغ.

لكن، بغض النظر عن ذلك، فالأورام الدماغية تتقدم ببطء شديد، وقد أمكن التعامل معها عن طريق الجراحة كلما تطلب الأمر ذلك. وعندما كلّمت كيت كانت متفاعلة مع قصتها بصورة إيجابية جداً لتناول هذا العقار وشاكرة الله على منحها تلك الأيام الإضافية، وسعيدة بأن ابنها قد التحق بالجامعة حالياً، وأن ابنتها ليست بعيدة عن ذلك، وأنها قد توقفت عن كتابة مذكرات رحلة موتها منذ خمسة أعوام.

هناك نقطة مثيرة للسخرية في هذه القصة، وهي متعلقة بنظامنا الطبي في الموافقة على العقاقير وترخيصها، فقد أجازت هيئة الغذاء والدواء العقار آيريسا لعلاج سرطان الرئة عام 2003، اعتماداً على تقارير الاستجابات المثيرة لهذا العقار في المرضى مثل كيت، لكن هيئة الغذاء والدواء أصرت على أن تُجرى تجربة شاملة عشوائية يُقارن فيها عقار آيريسا بالطرائق التقليدية المستخدمة في التعامل مع سرطان الرئة. وفي تلك التجربة التي شملت مئات الأشخاص، لم يكن هناك أفضلية لاستعمال عقار آيريسا على طريقة العلاج التقليدية عندما أُخذ المرضى في الحسبان جميعهم، لذا ألغت هيئة الغذاء والدواء ترخيصها لعقار آيريسا عام 2005. ولحسن الحظ، أن هيئة الغذاء والدواء سمحت بأن يستمر توفير هذا العقار للأشخاص الذين يكونون في مثل حالة كيت ممن تحققت لهم نتائج مفيدة من تناوله، وأنه ما زال أيضاً متوافراً في دول أخرى. وقد أجريت تجربة سريرية حديثة في اليابان على مرضى لديهم طفرات مؤكدة في جين *EGFR*، وتبين أن 63% منهم قد استجابوا بصورة إيجابية للعلاج.

ومن الواضح أنه يمكننا أن نتعلم درساً هنا، فكلما أصبحت الإدارة الذاتية للسرطان عملية أكثر فأكثر، فإن نظام هيئة الغذاء والدواء في الترخيص أو عدم الترخيص لعقار ما في حاجة إلى أخذ البيانات الوراثية الخاصة في الحسبان، فعقار ما قد يفشل في علاج 90% من مرضى السرطان قد يبقى منقداً لحياة 10% من المرضى. فإذا أمكن التعرف إلى هذه المجموعة ابتداءً نتيجة تحليل DNA فلا بد من أن يُجاز هذا العقار، وأن يتوافر لهذه المجموعة من المرضى. إن أهمية أخذ الاختلافات الفردية في الحسبان عند اتخاذ القرارات المتعلقة بالنفقات المؤثرة المناسبة للتدخلات الطبية، قد أصبحت موضوعاً مهماً في الآونة الأخيرة، إذ أدى ارتفاع نفقات الرعاية الصحية في الولايات المتحدة الأمريكية إلى المناداة بإجراء (دراسات مقارنة للنفقات المؤثرة). فالمؤيدون لهذا النهج يقولون: إننا لا نستطيع بعد الآن تحمل نفقات التدخلات الطبية جميعها الممكنة لكل الأفراد، بغض النظر كان الدليل مؤيداً لها أم لا. وهم يقترحون، إجراء دراسات مقارنة لأنواع التدخلات المتوافرة في حالة أي وضع طبي، بدلاً من ذلك، وبناءً على نتائج هذه الدراسات تُسد فقط نفقات الخيار الذي تبين أنه قد يعطي أفضل النتائج. ولكن إذا فشلت هذه الدراسات

المقارنة في أن تأخذ في الحسبان الفروق الفردية بين المرضى، كما هو في الحالة التي وردت أعلاه، حيث ألفت هيئة الغذاء والدواء موافقتها على عقار آيريسا، فسيكون هناك ضرر كبير يلحق بالطب الشخصي الواعد. إن البحث المقارن في التأثير يكون منطقيًا علميًا فقط في حالة اشتغال الدراسات على دراسات تتعلق بـ DNA، وذلك للتعرف إلى مجموعات المرضى الذين يمكن أن تكون نتائج معالجتهم النهائية ذات فائدة مثيرة، إذا تعرضوا لتدخل طبي معين قد يبدو غير مناسب مطلقاً في حالات أخرى.

وعندما شُخصت حالة كيت أول مرة عام 2002، أخذت تبحث محاولةً التعرف إلى شخص ما، استطاع أن يعيش مدة طويلة بعد أن وجد أنه مصاب بسرطان الرئة المنتشر في مناطق أخرى من الجسم. وقد أفزعها أنها لم تستطع العثور على شخص واحد عاش أكثر من عامين. فإذا أخذنا تقدم العلاج الهادف للسرطان في الحسبان، فإن مثابرتها في الحصول على الخيارات الممكنة جميعها وحفظها الجيد قد جعل منها ذلك الشخص الذي كانت تبحث عنه.

الاستنتاج

يقع السرطان في أعلى قائمة الأمراض الكثيرة التي تثير الخوف فينا وفي عائلاتنا، حيث يأتي هذا المجرم كالسارق في الليل ليأخذ منا آمالنا في حياة سعيدة طويلة، وهو يضني ضحاياه بفقدان القوة والشهية والألم الموجه والموت المبكر. وليس سرّاً أن يكون لطرائق معالجة السرطان التي تشمل الأشعة والعلاجات الكيميائية آثار جانبية خطيرة جداً؛ لأنها لا تهاجم الخلايا السرطانية التي تتمو بسرعة كبيرة فقط، بل تؤثر في الخلايا الطبيعية في الجسم أيضاً.

لكن الجهود المبذولة للقبض على المجرمين المسببين لأنواع السرطان وإدانتهم، تظهر على الأرض بسرعة. فقدرتنا على أن نبحث في الجينوم عن الطفرات الوراثية والمكتسبة تعطينا صورة تزداد دقة مع الأيام حول كيفية (تحول هذه الجينات إلى جينات سيئة)، وقيامها بأعمالها الخسيسة. ويوفّر لنا التعرف إلى تركيبها الجزيئي فرصة لتخفيف هجماتها بطرائق أكثر نجوعاً، وفيها الجهود التي تمنع حدوث الجرم بدلاً من محاولة إعادة

الوضع إلى ما كان عليه قبل حدوثه. فكما توضح الحالات الفردية التي قرأنا عنها في هذا الفصل فإن (القانون والنظام) حقيقة ممكنة الآن.

لذا فإن الجينوم البشري قد أضحى ممثلاً لكتاب مهم وشخصي في الطب. لكن ليس هذا كل شيء، فهو أيضاً كتاب تاريخ شخصي، حيث إن DNA لديك مكتوب فيه قصص حياة أسلافك، ومن خلال قراءتك لهذه القصص يمكنك التعرف إلى ما ينسف معتقداتك حول من تكون ومدى ارتباطك بالناس القريبين منك، فهل أنت مستعد لهذا النوع من التحول الكبير؟

ما يمكنك القيام به حالياً لتتشارك في ثورة الطب الشخصي

1. هذه نصيحة تسبق الثورة الجينومية، لكنها تستحق أن تعاد في كل مكان وزمان. إذا كنت مدخناً، فأهم خطوة يمكن أن تقوم بها إلى حد بعيد للتقليل من خطر الإصابة بالسرطان وأمراض القلب وانتفاخ الرئة، هي التوقف عن التدخين. فالتدخين يؤدي إلى الإدمان، لذا فالتوقف عنه صعب، لكن أماكن المساعدة على ذلك متوفرة. ابدأ بتصفح الموقع الإلكتروني: <http://www.cancer.gov/cancertopics/smoking>. وتابع الأفكار المساعدة الكثيرة المعروضة هناك (وفيها الاستشارة الشخصية المجانية من المعهد الوطني للسرطان) التي ساعدت الملايين على التخلص من هذه العادة.

2. كثير من النساء قلقات بشدة من احتمالية إصابتهن بسرطان الثدي، إذ إن هذا المرض يصيب الآن واحدة من كل ثماني نساء في مرحلة ما من حياتهن. وتعرض عوامل الخطر الجينية، مثل *BRCA1* و *BRCA2* فرصاً لتعرّف النساء اللواتي لديهن احتمالية عالية للإصابة. ولتقويم مدى احتمالية إصابتك اعتماداً على التاريخ العائلي، والعمر، وتاريخ ظهور أي علامات غير طبيعية للتدخين، والعمر عند حدوث أول فترة طمث وعند أول ولادة لك (إذا حصل ذلك)، تصفحي الموقع الإلكتروني: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/estimating—breast—cancer—risk>. فإذا كانت احتمالية إصابتك أكثر من 1 لكل 8، فتناقشي طبيبك في هذا الأمر. لمزيد من المعلومات حول فحص *BRCA1* و *BRCA2* تصفحي الموقع الإلكتروني:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>

3. يمثل سرطان القولون والمستقيم حالة ثانية من الحالات التي يوفر فيها التشخيص المبكر الفرصة الفضلى للشفاء. ويوصى الآن بأن يفحص الأشخاص جميعاً القولون فحصاً مجهرياً بانتظام ابتداءً من عمر 50 عاماً. وقد وضع المعهد الوطني للسرطان حديثاً طريقة في شبكة الاتصالات تسمح للأشخاص بتقويم احتمالية إصابتهم اعتماداً على التاريخ العائلي ونوعية التغذية، ومدة التمرين البدني والتدخين. راجع الموقع الإلكتروني: <http://www.cancer.gov/colorectalcancerrisk/>.

4. إذا كان لديك تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان، أو أي مؤشرات لإمكانية ارتفاع احتمالية إصابتك اعتماداً على فحوص وراثية سابقة أو أعراض تحذيرية مبكرة، فعليك باستشارة طبيبك للتحقق من الاستفادة من الطرائق الممكنة جميعها لمراقبة تطور الحالة والكشف المبكر عنها. ويمكنك أن تكون على علم بأحدث التطورات المتعلقة بالوقاية من السرطان والوراثة بالاطلاع على الموقع الإلكتروني:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/prevention—genetic—causes.>

