

الفصل السادس

الجينات والجراثيم

كان يوري ديفز (Uri Davis) (وهذا ليس اسمه الحقيقي) في الثانية والأربعين من العمر عندما أصيب بمرضين قاتلين، وهو عمر صغير جداً، لكن هذه هي حاله، فهو أمريكي يعيش في برلين (Berlin) ويواجه إصابة بمرض متلازمة نقص المناعة المكتسبة أو الإيدز، (AIDS) قد شُخص أيضاً الآن بحالة سريعة الانتشار من سرطان خلايا الدم البيضاء (اللوكيميا) (Leukemia).

لقد كان مثل عدد كبير ممن كانوا يعانون مرض الإيدز منذ تسعينيات القرن الماضي، حيث كانت إصابته مسيطراً عليها جيداً نتيجة تناوله علاجاً ثلاثي العقار، لكن المشكلة الجديدة الخطيرة جداً، هي سرطان اللوكيميا؛ إذ لم تستجب هذه الحالة مطلقاً للعلاج، لذا فإن خيارات يوري الممكنة نفذت. وقد صمّم طبيب يوري الدكتور جيرو هتر (Dr. Gero Hutter)، الذي كان يعلم المأزق غير الطبيعي لمريضه، خطة قد يثبت أنها جالبة نحساً مزدوجاً لمَرَضِي يوري، لكن أوجه المخاطرة كانت كبيرة جداً. فإذا فشلت معالجة اللوكيميا بالعلاج الكيميائي فإن المعالجة المناسبة عندئذ هي زراعة الخلايا الجذعية (stem cells)، على الرغم من أن هناك خطورة كبيرة لحدوث مضاعفات قد تؤدي إلى الوفاة، لكن كانت هناك فكرة أخرى لدى الدكتور هتر، حيث بدأ بإجراء دراسة دقيقة على الأشخاص الثمانين المناسبين للتبرّع بالخلايا الجذعية، لتحديد أيهم يمكن أن يكون المتبرّع المثالي تقريباً ليوري، وكانت خصائص المتبرّع ذي الرقم 61 مناسبة تماماً، لذا اختير للتبرّع بالخلايا الجذعية التي ستزرع في نخاع عظام يوري.

وكان لا بد لإجراء عملية زراعة الخلايا الجذعية، من إيقاف الأدوية المعالجة جميعها لحالة الإيدز؛ لأنها قد تؤدي إلى تدمير الخلايا الجذعية خلال المدة الحرجة التي تكون فيها الخلايا المزروعة تحاول الاستقرار. وكان من المتوقع إعادة إعطاء هذه العلاجات بعد مدة قصيرة؛ خشية عودة الفيروس المسبب لمرض الإيدز إلى العنف من جديد.

لكن هذه العلاجات لم تُعطَ مطلقاً بعد ذلك، فبعد عامين من زراعة الخلايا الجذعية لم يكن هناك أي دليل على وجود فيروس الإيدز في جسم يوري. وعلى الرغم من أنه ما زال هناك إمكانية لوجود جيوب من الفيروس كامن في مكان ما، فقد عقدت ندوة علمية لمناقشة هذه الحالة، وخلصت إلى أن يوري قد «شفي وظيفياً» من هذا المرض.

ما الذي حصل في هذه الحالة؟ ولماذا يسمي الباحثون حالة يوري أنها «برهان المبدأ» المعتمد على نهج جديد كلياً في علاج الإيدز؟ وما علاقة هذا كله بالوراثة والطب الشخصي؟ للإجابة عن هذه الأسئلة، نحتاج إلى أن ننقب عن مكوّن معقد من موضوعات بيولوجيا الإنسان، وهو جهاز المناعة.

جيناتك تعمل عمل أجهزة الدفاع ضد الجراثيم

قد لا يعجبك أن تفكر في أنك محاط في الأوقات كلها ببحر من الكائنات الدقيقة، في حين أن كثيراً منها حميد، لكن بعضها مسبب للمرض في الحقيقة، وكلها تقريباً قادرة على إحداث إصابات خطيرة إذا دخلت في مكان غير مناسب في جسمك. لكنك في الأغلب تعيش مرتاحاً بصحبة هذه الكائنات التي يعيش منها مئات التريليونات في جلدك أو عليه، وفي فمك، وفي قناتك الهضمية.

ولحسن الحظ أن جسمك مصمّم ليكون فاعلاً في منع هذه الكائنات من أن تسبب لك المرض. وإن مجرى الدم في جسمك معقم تماماً إلى حد بعيد. (هناك بعض الاستثناءات، فمثلاً عندما تعالج أسنانك لدى طبيب الأسنان، فقد يصل عدد من البكتيريا إلى الدم، ثم سرعان ما يقضى عليها). ومن آليات الدفاع المهمة ضد الإصابة بالجراثيم الحواجز ذاتية الحركة في الجلد والأنف والفم والقناة الهضمية والمهبل، لكنك تمتلك أيضاً نظاماً معقداً وفعالاً من الاستجابات المناعية تتم عن طريق أنواع مختلفة من خلايا المناعة

والبروتينات. وتتيح لك هذه الاستجابات مهاجمة الكائنات الدقيقة، وما نجم عنها من آثار عندما غامرت بالدخول في مكان من الجسم يحظر عليها دخوله.

ولمّا كانت وظائفنا البيولوجية جميعها مشفّرة عن طريق الجينوم، فيجب ألا يدهشك أن يكون لجزءٍ جوهري من جيناتك الـ 20,000 دور أساسي في الاستجابة المناعية. ولما كانت التغيّرات الجينية تحصل عملياً في جينات جسمك جميعها، لذا يجب ألا يدهشك مرة أخرى أن أجهزتنا المناعية ليست متماثلة تماماً عند ميلادنا، وأن بعض هذه التغيّرات يمكن أن تؤدي دوراً في إمكانية إصابتك بأمراض معينة أو مقاومتك لها.

فيروس نقص المناعة المكتسبة / الإيدز والطب الجينومي

كان هناك تفاعل كبير في منتصف القرن العشرين أن بلاء الإصابة بالأمراض المعدية قد يصل إلى نهايته. فقد بشرّ تطوير المضادات الحيوية الفاعلة ضد الإصابات البكتيرية، وتحضير اللقاحات ضد الفيروسات الخطيرة، مثل فيروس الشلل (polio) بمستقبل لم تعد فيه مسببات المرض من الفيروسات والبكتيريا مشكلة خطيرة لبني البشر.

لكن هذه النظرة التفاؤلية سرعان ما سقطت بعد ذلك، حيث برزت بسرعة مشكلة كبيرة، وهي مقاومة المضادات الحيوية. وأصبحت الكائنات الدقيقة مستمرة في تهديدها؛ لأنها تسبق تطوير العلاجات الجديدة دائماً. وكان أكثر هذه المشكلات تدميراً، ظهور مرض غريب مضمّن عام 1981 يصيب جهاز المناعة بدأً ينتشر تدريجياً في مختلف أنحاء العالم انتشار وباء متكامل، ويُعرف هذا المرض باسم متلازمة نقص المناعة المكتسبة (Acquired Immuno– Deficiency Syndrome – AIDS) (الإيدز)، وقد أدى حتى الآن إلى وفاة ما يزيد على 25 مليون إنسان، وهو ينجم عن فيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV).

(human Immuno– deficiency virus – HIV)

وقد عُرف الإيدز بدايةً في الولايات المتحدة ما بين الذكور المثليين جنسياً. وهؤلاء الرجال مصابون بعدد كبير من الإصابات الغريبة ونوع غريب من السرطان يُسمى ساركوما كابوسي (Kaposi's sarcoma)، مستصحباً هذه الإصابات أو من دونها، وجميعها تشير إلى جهاز مناعة فاشل في عمله فشلاً ذريعاً، وتبيّن فيما بعد أن سبب ذلك الإصابة بفيروس.

وقد وجد أن المرض ينتشر عن طريق الاتصال الجنسي (المثلي وغير المثلي على السواء)، ودخول الفيروس عن طريق منتجات الدم أو تبادل استعمال المحقنة نفسها، وكذلك من الأم لطفلها في أثناء عملية الولادة.

وقد ثبت أن الفيروس ذو ذكاء خارق، فمعلوماته الوراثية مشفرة ضمن الحمض النووي الريبوزي (RNA) وليس الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (DNA). وعندما يدخل الفيروس في الخلية يتحول RNA إلى DNA باستعمال إنزيم يعده الفيروس للإفادة منه. ثم يدمج DNA الفيروس في جينوم الخلية المصابة، ليبدأ بتكوين نسخ من ذاته. أما الخلية الأساسية التي تصاب في الإنسان بهذا الفيروس، فهي الخلية الليمفاوية (T)، وهي خلية أساسية من خلايا جهاز المناعة. لذا يُدمر جهاز المناعة تدريجياً مع استمرار الإصابة بالفيروس. ولزيادة الأمر سوءاً، فإن للفيروس قدرة على إحداث طفرات ذاتية جديدة بصورة سريعة جداً، وهذا يؤدي إلى أن جهاز المناعة الطبيعي للجسم يضعف المرة تلو الأخرى؛ لأن الفيروس يتغير بصورة متكررة إلى الدرجة التي لا يمكن بها أن يُعرف. وتشير الدراسات الوبائية إلى أن أسلاف الفيروس المسبب للإيدز قد كانت موجودة في الشمبانزي (chimpanzee) مدة طويلة. وفي أغلب الاحتمالات، إن تحول الفيروس إلى إصابة الإنسان قد حصل في إفريقية ما بين عامي 1889 - 1924، عندما كانت تُذبح الشمبانزي ليأكلها الإنسان. ويقدر الوسيط الزمني لوفاة الشخص المصاب بالإيدز دون علاج بنحو 10 أعوام من بداية إصابته بالمرض. وقد كانت هناك استثناءات قليلة في ثمانينيات وأوائل تسعينيات القرن الماضي لهذه النتيجة القاتلة المحتملة. فاستجابة لهذا الوباء الذي ينتشر بسرعة، تكونت شراكة غير مسبوقه بين القطاعين العام والخاص للبحث عن طرائق فاعلة لعلاج المصابين بالإيدز. وكانت نتيجة هذا البرنامج البحثي النشط تطوير «علاج عالي الفاعلية مقاوم للفيروس الارتجاعي» (Highly Active Anti Retroviral Therapy – HAART). وقد أدى هذا النهج الذي يعتمد على جمع عدد من العقاقير تقادياً من التطوير السريع لمقاومة الفيروس للعقار الواحد، إلى نقص لافت في نسبة الوفيات. ويعد الإيدز الآن مرضاً مزمناً، وليس حكماً بالموت في البلاد التي يتوافر فيها العلاج، لكن هذه العقاقير لا تمثل شفاءً، فالأشخاص الذين توقفوا عن تناول العلاج سرعان ما عاودهم المرض بصورة عامة،

وقد كانت الجهود لتطوير لقاح فاعل للفيروس مخيبة للآمال تماماً على الرغم من البحث العلمي الطويل. فالتحول السريع للفيروس، وعدم قدرة الجسم على تكوين استجابة مناعية ضده هي الأسباب الرئيسية لهذا الإخفاق.

وإذا أخذنا في الحسبان هذه الظروف الواقعية، فإن أكثر الخطط نفعاً للتقليل من انتشار فيروس نقص المناعة المكتسبة، والإيدز، هي الوقاية. وقد أدى ذلك إلى جهود عالمية لتعليم الأفراد كيف تكون الممارسات الجنسية السليمة خصوصاً استعمال الواقيات لتقليل إمكانية نقل الفيروس، لكن هذه الجهود نجحت جزئياً. فمع نجاح العلاج عالي الفاعلية، المقاوم للفيروس الارتجاعي (HAART)، كان هناك ميل مزعج نحو العودة إلى ممارسات جنسية تزيد من خطر الإصابة في دول العالم الصناعي المتقدم.

ومع استمرار وباء فيروس نقص المناعة المكتسبة والإيدز في الانتشار، استغرب الباحثون من وجود حالات قليلة لأفراد يتعرضون للفيروس بصورة متكررة، دون أن يصابوا بالمرض مطلقاً. وبعض هؤلاء ذكور مثليو الجنس، ويمارسون الجنس مع عدد كبير من الآخرين، لكن الأمثلة الأكثر إثارة هي للأفراد المصابين بمرض نزف الدم الوراثي (الهيموفيليا) (haemophilia)، الذين تعرضوا لمئات من وحدات الدم المصابة بفيروس نقص المناعة المكتسبة في أوقات لم يكن تشخيص الفيروس فيها ممكناً.

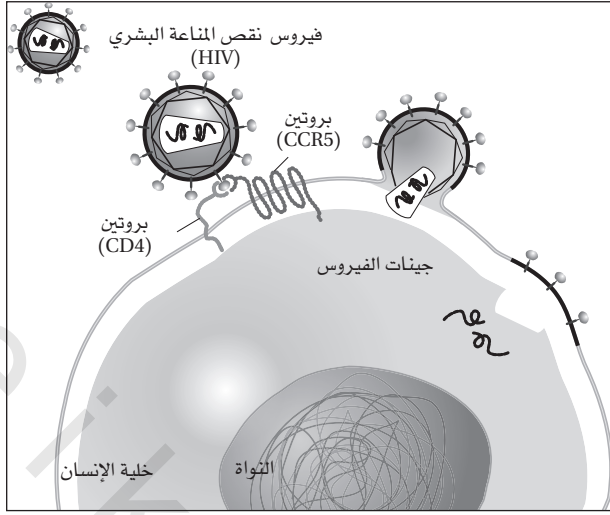
إن قصة فيروس نقص المناعة المكتسبة والهيموفيليا مأساوية على وجه التحديد؛ إذ تسبب الهيموفيليا حالات متكررة من نزف الدم في المفاصل والأعضاء الداخلية. ووراثية هذا المرض مرتبطة بالكروموسوم الجنسي (X)، لذا فالذكور هم الذين يصابون في الأغلب. ويمكن التعامل مع هذا المرض عن طريق حقن المريض بسائل يحتوي على مكونات دم خاصة من الأشخاص المتبرعين. ويوفر السائل المحقون في المريض عامل تجلط الدم المفقود منه وراثياً. ويتطلب تحضير منتجات الدم المطلوبة بصورة مركزة استخدام كميات كبيرة من وحدات دم يقدمها المتبرعون. لذا يمكن لمتبرع واحد مصاب بفيروس نقص المناعة المكتسبة أن ينقل الفيروس إلى عدد كبير من الأشخاص المستقبلين الذين يحصلون على هذه المنتجات. وعلى هذا، كانت الحصيلة النهائية مدمرة لمجتمع الأشخاص المصابين بالهيموفيليا في أوائل ثمانينيات القرن الماضي، قبل أن توجد طريقة لتشخيص منتجات

الدم التي يحتاج إليها هؤلاء، فقد أصيبت نسبة كبيرة من مرضى الهيموفيليا بفيروس نقص المناعة المكتسبة، وماتوا جميعاً.

لكن عدداً قليلاً من المصابين بالهيموفيليا ممن تعرضوا بصورة متكررة لفيروس نقص المناعة المكتسبة لم يصابوا بالإيدز. وافترض الباحثون أن هؤلاء الأشخاص قد تكون لديهم مقاومة وراثية، وأن تعرّف أساس ذلك قد يقدم أدلة مهمة تساعد على منع إصابة الآخرين بهذا المرض، وبدأ البحث عن ذلك حديثاً.

وفي الوقت نفسه، كانت مجموعات بحث أخرى تدرس كيفية إصابة فيروس نقص المناعة المكتسبة لنوع معين من خلايا المناعة، ووجدت أن الفيروس يعتمد طريقة محددة في دخول الخلية. فهو يستطيع الدخول فقط في حالة ارتباطه بمجموعة من البروتينات الموجودة على سطح خلايا المناعة الخاصة هذه (الشكل 1.6). ويدعى أحد هذه البروتينات المستقبل CCR5 الذي يشفر لجين معين كما هو الحال لدى البروتينات جميعها. وعندما بدأ الباحثون يدرسون جين CCR5 في الأشخاص المصابين بالهيموفيليا والمقاومين للإصابة بفيروس الإيدز، دُهِشوا لاكتشافهم أن كثيرين منهم كانوا يحملون طفرة خطيرة لهذا الجين، حيث وجدوا أن هناك فقداناً لـ 32 زوجاً من القواعد المكوّنة لهذا الجين.

ولمّا كانت البروتينات مكوّنة من أحماض أمينية، وأن كل حمض أميني يشفر له بثلاثة أزواج من القواعد المكوّنة لـ DNA، فإنه، يمكنك القول مستعملاً الاستعارة اللغوية أن «طول الكلمة» في DNA هو 3، أي إن كل كلمة مكونة من ثلاثة أحرف، وإن خيلاً من الكلمات يكوّن جملة بروتينية، لذا يمكن أن يكون طول الجمل 6 أو 9 أو 12 أو 15 حرفاً وهكذا، ويكون عدد الكلمات فيها 2 أو 3 أو 4 أو 5 كلمات وهكذا. وبذلك، فإن فقدان 32 زوجاً من القواعد أمر خطير على وجه الخصوص؛ لأنه لا يمكن قسمة 32 على 3، وتسمى مثل هذه الطفرة «طفرة تحويل البنية» (*frame shift mutation*)؛ لأنها تطرح جانباً بنية قراءة الجملة، فتصبح مختلفة تماماً وغير مفهومة. وفي الحقيقة، بيّنت الدراسات اللاحقة أن الطفرة المعروفة باسم $CCR5 \Delta 32$ تؤدي إلى فقدان بروتين CCR5 كله.



الشكل 1.6: يرسو فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV ذو الذكاء الخارق على سطح الخلية المناعية مرتبطاً بمستقبلين يعملان معاً، هما بروتينا CD4 وCCR5، حيث يدخل الخلية، ثم يصنع نسخاً كثيرة منه، ويدمر الخلية في أثناء هذه العملية. ولإطلاعك على تشبيه حي فعلي أخذ لهذه العملية وخطواتها، انظر الموقع الإلكتروني: www.boehringer-ingenheim.com/hiv/art/art_videos.htm

إن كثيراً من الأشخاص الذين لديهم مقاومة للإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسبة، قد ورثوا في الحقيقة نسخة من جين الفقدان هذا من كل من الوالدين، ولا يوجد لديهم نسخ طبيعية من الجين مطلقاً. وهناك 1% تقريباً من الأوروبيين (وعدد قليل جداً إن وجد من الأفارقة والآسيويين) فاقدون لبروتين CCR5 كلياً، وهؤلاء محصنون أساساً من الإصابة بمعظم سلالات فيروس نقص المناعة المكتسبة. وقد أشارت الدراسات اللاحقة إلى أن هناك جينات قليلة أخرى يمكن أن تكسب حماية نسبية، ولكن لا يصل أي منها في تأثيره إلى القوة التي يسببها هذا الجين.

وهناك 12 – 16% تقريباً من الأشخاص الأوروبيين الذين لديهم نسخة من جين الفقدان ونسخة أخرى طبيعية، وهؤلاء أيضاً يستفيدون جزئياً، إذ ينجم عن ذلك تأخير الإصابة بمرض الإيدز بصورة كاملة مدة عامين إلى ثلاثة أعوام من بداية الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسبة.

ومن الغريب أن الأشخاص الذين يفقدون بروتين CCR5 كلياً يبدون طبيعيين باستثناء مقاومتهم للإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسبة، لكن الأدلة الحديثة تشير إلى أنهم أكثر عرضة للإصابة بفيروس غرب النيل (West Nile Virus) من غيرهم. لكن كيف ظهرت هذه الطفرة، وهل انتخبت بطريقة ما في الناس من شمال أوروبا لتوفير مقاومة مرض آخر في الماضي؟

عرضت فكرة تقول: إن هذه الطفرة قد تكون قلت من نسبة الوفيات الناجمة عن الموت الأسود (Black Death) وهو وباء الطاعون (Plague) في القرن الرابع عشر، الذي قتل ما بين 30 - 60% من سكان أوروبا، لكن تحليل DNA لعظام الأشخاص الذين ماتوا خلال العصر البرونزي (Bronze Age) (منذ نحو 2900 عام) في ألمانيا، أشار إلى أن طفرة $\Delta 32$ كانت موجودة بالنسبة نفسها التي هي عليها الآن تقريباً. وعُرضت أفكار أخرى عن الفائدة التي يمكن أن تُجنى من هذه الطفرة تشمل إمكانية الاستفادة منها لمقاومة مرض الجدري (smallpox)، لكن لم تثبت صحة هذه النظريات جميعها.

والآن دعنا نعدّ إلى قصة يوري ديفز، لما كان الدكتور هتر على علم ببروتين CCR5 وطفرة $\Delta 32$ ، فقد عزم على التعرف إلى متبرع للخلايا الجذعية يحمل نسختين من هذه الطفرة، وافترض أنه إذا أمكن نقل هذه الخلايا الجذعية بنجاح إلى يوري، فإن خلايا المناعة للمتبرع ستكون قادرة على مقاومة الانتشار الجديد لفيروس نقص المناعة المكتسبة.

لقد تحقق ذلك فعلاً، فعندما ثبتت الخلايا الجذعية المزروعة في جسم يوري اختفى كل ما يدل على وجود الفيروس في جسمه، فدهش الدكتور هتر من هذه النتيجة. لقد كان هذا هو الإثبات المثير الأكبر الذي يشير إلى أن إغلاق المستقبل البروتيني CCR5 في شخصٍ ما مصاب بفيروس نقص المناعة المكتسبة يمكن أن يؤدي إلى ضربة قاصمة للفيروس، وربما إلى الأبد.

لقد كان هناك نقاش علمي كبير يتعلق بحالة يوري، وقد أطلق ديفيد بالتيمور (David Baltimore) الخبير في مجال فيروس نقص المناعة المكتسبة والإيدز، الحائز على جائزة نوبل على هذه الحالة اسم «برهان المبدأ»، الذي يعني أن العلاج الجيني نهج

ممکن لعلاج مرض الإيدز. وهذه هي الفكرة، حيث تُفصل خلايا جذعية أو نخاع العظام من شخص مصاب مع ناقل DNA مصنَّع (Recombinant DNA Vector) يؤدي إلى إغلاق جين CCR5، ثم تعاد الخلايا الجذعية أو نخاع العظام إلى المريض. وهذه الخلايا المنقولة سيكون لها أفضلية انتخابية للمعيشة والانقسام أكثر من الخلايا غير المعالجة. وما زال هذا الأمر نهجاً افتراضياً، وقد يجابه مشكلات تقانية، لكنه أحد الأفكار العلاجية الواعدة التي ظهرت في الأعوام القليلة الماضية.

وقد استفادت شركات أدوية عدة من هذه الملاحظات لمتابعة تطوير عقاقير يمكنها أن ترتبط بروتين CCR5 الموجود على سطح خلايا الأشخاص العاديين لمنع الفيروس من الرسو على تلك الخلايا. ويسمى أحد هذه العقاقير سيلزندري (selzendry) (واسمه العام غير المسجل تجارياً مارافيروك (maraviroc)) الذي أجازته هيئة الغذاء والدواء (FDA) لعلاج مرض الإيدز عام 2007، وتبين أن لهذا العقار مستقبلاً واعداً إلى درجة كبيرة.

وتبرز قصة فيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV) خصائص كثيرة لآليات التعامل ما بين الكائن المسبب للمرض والعائل، وكيف تؤدي الوراثة دوراً في هذا، ويظهر التفحص الدقيق للأمراض المعدية الأخرى أفكاراً مشابهة.

مرض الملاريا (Malaria)

عندما تطوعت للعمل طبيباً لهيئة تبشيرية في نيجيريا قبل 20 عاماً، رأيت مباشرة أوجه الخراب التي يمكن أن يسببها هذا المرض. وتمثل الدورة المفصلة التي تشمل طفيل الملاريا والبعوضة والإنسان البلاء المعدي الحالي الأعظم لبني البشر. فالشخص الذي يعيش في منطقة موبوءة بالملاريا يسعه البعوض بصورة مستمرة، خصوصاً في أثناء الليل، وسيصاب بالمرض مئات المرات في حياته، وأثر ذلك في الإنسان يتطلب نفقات كبيرة جداً.

أُصبت أنا وابنتي في إحدى زياراتي لنيجيريا، وخبرنا بأنفسنا الآثار المضنية الصعبة لهذا المرض، الذي أمكن إيقافه الحمد لله، نتيجة توافر العقاقير المعالجة الفاعلة، لكن يا للأسف، لا تتوافر هذه العلاجات في كثير من الأحيان للأشخاص ذوي الإمكانيات المحدودة في الدول التي يتفشى فيها المرض. والأطفال خاصة هم عرضة للنتيجة القاتلة

عند إصابتهم بطفيل الملاريا؛ لأنه لا تتاح لهم فرصة لتطوير مناعة جزئية ناجمة عن تكرار الإصابة بالطفيل. وهناك نحو مليون إنسان، جُلُّهم من الأطفال، سيموتون هذا العام نتيجة إصابتهم بالملاريا في جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى.

هناك عوامل وراثية تؤدي دوراً في احتمال حصول إصابة خطيرة بطفيل الملاريا، كما هو الحال في فيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV). وقد أشرنا سابقاً إلى طفرة الخلية المنجلية التي ظهرت بنسبة عالية لقدرتها على إكساب الأشخاص الذين يحملون نسخة واحدة من هذه الطفرة مقاومة نسبية للملاريا، لكن ليست هذه هي الطفرة الوحيدة التي انتشرت في مواطن انتشار مرض الملاريا، بل هناك حالة من حالات الدم أيضاً، وهي بيتا ثالاسيميا (beta-thalassemia)، الشائعة بصورة خاصة في مناطق حوض البحر المتوسط، والمرتبطة أيضاً بتكوين الهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء، ويعمل طفيل الملاريا في البقاء بعيداً عنه. ويبدو أن حاملي طفرة بيتا ثالاسيميا يستفيدون من ذلك في مقاومتهم للإصابة بالملاريا. وهناك في جنوب شرق آسيا، حالة مشابهة، هي ألفا ثالاسيميا (alpha-thalassemia)، موجودة بنسبة عالية، يُفترض أن تؤدي إلى حماية نسبية من الملاريا.

وإضافة إلى ذلك، فالأشخاص الذين يفتقرون إلى إنزيم معين، هو جلوكوز سداسي الفوسفات ديهيدروجيناز G6PD (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-G6PD) في خلايا دمهم الحمراء، أو الذين لديهم مستويات منخفضة من هذا الإنزيم، تكون حالتهم أفضل بعد التعرض للملاريا. ولمّا كان الجين المسؤول عن هذا الإنزيم يقع على كروموسوم X، فالذكور هم الذين يحملون هذه الطفرة في الأغلب. ويبدو أن هؤلاء يعانون بصورة خفيفة، إلا في الحالات التي يتناولون فيها أغذية معينة، مثل الفول؛ لأن الإنزيم في هذه الحالات ضروري للتفادي من حالة سيئة من حالات الأنيميا التي قد تنتج عن ذلك. وهناك قائمة طويلة من العقاقير التي قد تؤدي إلى مشكلات خطيرة للذكور الحاملين لهذه الطفرة، لكن هناك أمل كبير في تطوير طرائق حديثة للوقاية من مرض الملاريا وعلاجه. فضلاً عن استعمال طرائق مرتبطة بالصحة العامة، مثل استخدام الظل في أثناء النوم لمنع لسعات البعوض في الليل، تأتي البيولوجيا الجزيئية والوراثة في المقدمة لتصميم

طرائق جديدة. ولمّا كان تسلسل الجينوم الكامل لعدد كبير من سلالات طفيل الملاريا المختلفة قد حُدّد الآن، فمن الممكن البدء بجمع معلومات مفيدة عن تحديد أي أجزاء جينوم الطفيل ثابت لا يتغير. لذا فهي أكثر الأجزاء القابلة للعبث بتعرضها للقاح يمكن تحضيره عندئذ، وإن توفير تسلسل DNA لجينوم الملاريا يحفز إلى تطوير عقاقير جديدة مضادة للملاريا أيضاً. وهناك تقدم حقيقي في هذا المجال، ومن الاكتشافات الحديثة جداً تطوير لقاح ضد الملاريا أظهر نتائج واعدة في تقليل نسبة الإصابة، مبشراً بمستقبل يمكن فيه التخلص من هذا المرض كلياً.

مرض السل (Tuberculosis-TB)

لمّا كنت طبيباً متدرباً في مدينة شابل هل (Chapel Hill) في ولاية نورث كارولينا (North Carolina) عام 1977 استدعيت لحالة طارئة في أحد الأيام، حيث كان أحد العمال المهاجرين حديثاً قد سقط على أرض الحَمَام محاطاً بكمية هائلة من الدم الأحمر القاني. وقد نقل بسرعة إلى وحدة العناية الحثيثة، وجرّت محاولات لإعادة ضغط دمه إلى المستوى الطبيعي بإعطائه السوائل، وإحضار كميات من الدم لنقلها إلى جسمه. وقد أربكني سبب حصول هذا النزف الضخم من أمعائه في مثل هذه المرحلة من الشباب، في حين كان الشاب يستعيد وعيه في وحدة العناية الحثيثة بصورة سريعة متتالية، وهذا تطلّب مني أن أستعمل قناعاً واقياً، لكنني تأخرت عن ذلك كثيراً. فبعد شهور قليلة بيّن فحص الجلد أنني قد أصبت بمرض السل.

أثارت حالتي هذه اضطراباً كبيراً في دوراتنا الطبية الكبيرة، فالنزف المعوي المثير الذي حصل في مريض هذا كان نتيجة انتشار السل في أجزاء جسمه جميعها، مؤدياً إلى تهتك شريان طحاله، فسال الدم مباشرة إلى القولون. وتبين أيضاً أن رتتيه تحويان تجويفاً عميقاً مملوءاً ببكتيريا السل، وأن بعض هؤلاء «القناصين الحمر» (وهو الاسم الذي كنّا نحن الأطباء المتدربين نطلقه على بكتيريا السل) قد انتقلت بسهولة إليّ.

يُعدّ كثير من الناس السل مرض الماضي، ولا شك في أنه كان بلائاً مروّعاً في القرون الماضية، حيث كان يقضي على الصغار والكبار على حدّ سواء، ويُرسَل عدد كبير من الآخرين

إلى (أماكن تُعالج فيها) الأمراض المزمنة، لكن طرائق علاج المرض كانت محدودة. وكان لظهور المضادات الحيوية في أربعينيات القرن الماضي أثر مختلف في صورة هذا المرض التي لولاها لبقيت هذه الصورة مظلمة، لكن البكتيريا المسببة للسل تنمو ببطء شديد؛ لذا فهي تستقر في جيوب صغيرة في الرئتين. وعلى هذا، فإن علاج السل يجري على مدى أشهر عدة، وهذا يجعل التعامل مع هذا المرض أمراً صعباً. (لقد تناولت علاجاً يسمى INH مدة عام كامل).

وأكثر ما تصيب بكتيريا السل أيضاً أجسام الأشخاص ذوي المناعة الضعيفة. ومع زيادة ظهور الحالات الجديدة سنوياً من مرضى فيروس نقص المناعة المكتسبة والإيدز (HIV/AIDS)، فإن السل يعود إلى الظهور بصورة مرعبة، ويزداد القلق ارتفاعاً عندما نعلم أن هناك تزايداً في ظهور سلالات بكتيرية مقاومة عملياً لأنواع العقاقير كلها المستعملة في حالات السل.

هناك جهد كبير حالياً لتطوير مضادات حيوية جديدة ولقاحات ضد السل. وهنا توضع خطط جينومية مرة أخرى، تتضمن الحصول على التسلسل الكامل لـ DNA لعدد كبير من سلالات بكتيريا السل المختلفة، وقد يحقق هذا الأمل الأفضل لتعرّف القابلية العظمى للإيقاع بهذه البكتيريا. وفي هذه الأثناء، يفتش الباحثون عن عوامل مشفرة وراثية في العائل قد تؤدي دوراً في قابلية الإصابة بجرثومة المرض. وقد كانت هناك نتائج إيجابية بهذا الخصوص حديثاً، حيث وجد أن جيناً يسمى *SLC11A1* يتميز بتغيير جيني مشترك يؤدي دوراً في قابلية الإصابة بالمرض. وهناك جين آخر يسمى *TLR2* يبدو أن له دوراً في احتواء المرض وتخفيف حدته، فقد وجد أن الأشخاص الذين يحملون تغييراً ضعيفاً من جين *TLR2* يتعرضون لأكثر شكل فتاك قاتل من السل.

إن اكتشاف العوامل المتعلقة بالعائل قد هيأت فرصاً لتطوير خطط جديدة للوقاية والعلاج، كما هو الحال في فيروس نقص المناعة المكتسبة والإيدز (HIV/AIDS).

الإنفلونزا (Influenza)

كان وباء الإنفلونزا «الإسباني» الذي انتشر في العامين 1918 – 1919 الأسوأ بين الأوبئة العالمية الحديثة. ويُقدر أن ثلث سكان العالم تقريباً قد أصيبوا في أثناء هذين العامين، وأن ما بين 50 – 100 مليون قد ماتوا. وكان قد حدث قبل ذلك التاريخ أوبئة لأشكال أخرى من الإنفلونزا، وهناك موجات أخرى حصلت بعد ذلك، لكن ظهور هذه السلالة الحادة لم يُسبق مطلقاً.

إن لفيروس الإنفلونزا قابلية لحدوث طفرات بصورة تدريجية تؤدي إلى تغيير سلوكه البيولوجي كما هو الحال لدى فيروس نقص المناعة المكتسبة، ومعظم الفيروسات الأخرى. ومن المفترض أن تكون الطفرات التي ظهرت عام 1918 قد زادت من الحدة الشديدة وسهولة الانتقال من العائل الطبيعي (الطيور) إلى الإنسان، لكن العوامل الوراثية أيضاً أدت دوراً في تحديد من بقي على قيد الحياة ومن مات. وقد تمكّن الباحثون في جامعة يوتا (Utah)، الذين درسوا سجلات سلاسل النّسب وشهادات الوفيات، من إثبات أن أقرباء شخص توفي بالإنفلونزا يكونون أكثر عرضة للوفاة من غيرهم، حتى بعد الأخذ في الحسبان اشتراكهم في بيئة واحدة، لكن الطبيعة الدقيقة للاستعداد الوراثي للإصابة القوية الخطيرة لم تُحدّد بعد. وقد يكون تحديد ذلك ممكناً في النهاية؛ لأن أنساب يوتا محافظ عليها بدقة، وتسلسل DNA للأفراد الذين توفوا يمكن أن يعاد تركيبه من خلال دراسة أقربائهم.

لقد كان العالم يتربص بحذر في أثناء الأعوام الأربعة أو الخمسة الأخيرة، خشية أن يكون وباء عالمي جديد للإنفلونزا قريباً من الانتشار. فهناك سلالة إنفلونزا تسمى H5N1 تهاك القسم الأعظم من أعداد الطيور المصابة، ولاسيما الدجاج في جنوب شرق آسيا. ويستطيع هذا الفيروس أيضاً أن يسبب المرض للبشر أحياناً خصوصاً أولئك المعرضين بصورة كثيفة للطيور المصابة. وقد كان هناك 250 حالة وفاة تقريباً، ومخاوف كبيرة أيضاً من أن يؤدي حدوث طفرة أو طفرتين لجينوم فيروس إنفلونزا الطيور إلى وضع مخيف لانتشار الفيروس مباشرة من شخص إلى آخر، لكن يوجد حتى الآن 36 مثلاً فقط لأشخاص مصابين أصلاً نشروا المرض بين أعضاء آخرين من عائلاتهم. ومن المثير حقاً، الإشارة إلى أنه من بين أربع مجموعات فقط هناك شخص واحد (زوج) لا علاقة له بالآخرين. وفي

الأحوال الأخرى جميعها كان الأشخاص المصابون مرتبطين معاً في النسب، وهذا يوحي بأن هؤلاء قد يتشاركون، فيتغير جين يجعلهم قابليين للإصابة بفيروس H5N1 على وجه التحديد. ويُعد اكتشاف طبيعة هذا التغير أولوية قصوى؛ لأنه قد يهيئ مناخاً مهماً للوقاية والعلاج خوفاً من أن يعود هذا المرض، وينتشر مرة أخرى على صورة وباء على المستوى العالمي.

ولإثبات أنه لا شيء يتعلق بالإنفلونزا قابلاً للتوقع كلياً، فقد كان ظهور سلالة جديدة من الفيروس بصورة سريعة في المكسيك عام 2009 مفاجئاً للناس عموماً، ويبدو أن هذا الفيروس ذاته، الذي أطلق عليه سلالة H1N1، هو هجين خليط غير عادي لقطع جينومية من فيروسات عدة كانت توجد سابقاً في الطيور والخنازير والبشر. لذا يبدو أنه من غير العدل للخنازير أن نسميه «إنفلونزا الخنازير». وقد انتشر هذا الفيروس بسرعة في عدد كبير من الدول، وهذا يثبت قدرته على الانتقال المباشر من إنسان إلى آخر، لكن حتى الآن لا يبدو أن نسبة الوفيات نتيجة الإصابة بهذا الفيروس عالية جداً، وهذا يعطي بعض التأكيد على أن وباءً جديداً كالذي حصل عام 1918 ليس قريباً. لكن لا يوجد أي تأكيد أن الفيروس لن يكتسب قدرة أكبر على إحداث الوفاة على مدى الأشهر القادمة. لذا فالجهد الأساسي الحالي موجّه لتحضير لقاح متخصص وإعطائه الناس.

مشروع المجتمع الميكروبي المصاحب للإنسان

دعني أعرض عليك حقلاً جديداً من حقول البحث العلمي الذي يحتمل أن يكون له نتائج قيمة للطب الشخصي في المستقبل، بوصفه موضوعاً نهائياً لهذا الفصل. وفي هذه الحالة، ليست الدراسة في مجال الجينوم البشري، بل في مجال جينومات الميكروبات التي تعيش على أجسامنا أو فيها. إن عدد هذه الميكروبات يفوق عدداً، حيث يتكوّن جسمك من 400 تريليون خلية تقريباً، لكنك إذا جمعت عدد خلايا الميكروبات الموجودة على جلدك وفي فمك وأنفك وفتاتك الهضمية، فإن العدد الإجمالي يصل إلى ألف تريليون (أو 1,000,000,000,000,000). وليس الأمر أن هناك عدداً من الخلايا الميكروبية أكثر من عدد خلايا جسم الإنسان فحسب، ولكن هذه الميكروبات متنوعة بدرجة كبيرة جداً.

لذا فإن العدد الإجمالي للجينات التي تحملها الميكروبات تفوق كثيراً القائمة المتواضعة لجينات خلايانا التي تبلغ 20,000 جين.

لذا فمن المناسب أن نبدأ بتصور البشر على أنهم كائنات كبيرة تعيش في علاقة تكافلية مع هذه الميكروبات. ودورها الرئيس أنها تسهم في صحة أجسامنا وحياتنا الطبيعية؛ لأنها تكيفت للمعيشة معنا، وتكيفنا للمعيشة معها، على مدى ملايين الأعوام.

لكن يمكن للعلاقة التكافلية هذه أن تتمزق، ويشتبى الباحثون في أن مثل هذا التمزق قد يؤدي إلى أنواع من الأمراض تفوق في عددها ما نعلمه الآن. وهناك مشكلة رئيسة هي أن عدداً كبيراً من الميكروبات لا يمكن عزلها ودراستها في المختبر؛ لأنها على ما يبدو قادرة على أن تنمو بنجاح في عائلها البشري فقط. لذا فلدينا صورة تخطيطية فقط لقائمة طويلة من الأمراض لما يمكن أن ينجم عن ضعف العلاقة بين المجتمع الميكروبي الطبيعي المحيط بأجسامنا، أو الذي يعيش بداخلها، وأجسامنا.

وهناك مثال مذهل حديث على ذلك، وهو مرض القرحة المعدية (stomach ulcer)، حيث كانت تُعزى هذه التقرحات عقوداً عدة إلى زيادة كبيرة في السائل المعدى، نتيجة للضغط النفسي في الأغلب. وكان العلاج، الذي لم يكن ناجحاً في الأغلب، يعتمد على تناول الأغذية غير الحريفة ومضادات الحموضة. وقد أصبح واضحاً في الآونة الحديثة أن سبب التقرحات المعدية هو في الحقيقة الإصابة ببكتيريا تسمى علمياً هيليكوباكتر بايلوراي (**Helicobacter Pylori**). لذا فعلاج مرض القرحة المعدية لا يكون بتناول مضادات الحموضة، بل بتناول المضادات الحيوية!

إنني أشتبى بقوة في أن عدداً من الأمراض المبهمة الأخرى قد يثبت أنها ناجمة بدرجة كبيرة، عن حدوث اختلال في مجتمع الكائنات الدقيقة. ومن المحتمل أن يكون على قائمة مثل هذه الأمراض، مرض اللثة المزمن (التهاب اللثة) (Chronic Gum Disease)، ومرض التهاب القولون (Gingivitis) مرض كروهن والتهاب القولون المتقرح (Krohn's Disease Ulcerative Colitis)، ومختلف الإصابات المعوية والجلدية والمهبلية.

وبالنظر إلى ظهور شركات تحليل سلاسل DNA المعروضة بنفقات منخفضة، فإن هناك فرصة متاحة للبحث في الدور الذي تؤديه المجتمعات الميكروبية في الصحة والمرض.

وعلى الرغم من أن كثيراً من هذه الميكروبات لا يمكن تنميتها في المختبر، فإن لكل منها مادتها الوراثية DNA، لذا يمكن استنتاج وجودها بإجراء تحليلات مستفيضة لتسلسل DNA للعينات التي تجمع من مواقع مختلفة في الجسم وعلى سطحه. وتظهر الآن نتائج مثيرة في حالات مشكلات الجلد في مراحل الطفولة والإكزيما (eczema) التي يمكن أن تُعزى إلى تغيرات في المجتمعات الميكروبية أكثر مما كان وارداً في السابق.

ومن المكتشفات المدهشة على وجه التحديد بيان أنه يمكن للمكونات الميكروبية الموجودة في القناة الهضمية أن تؤدي دوراً أساسياً في البدانة. فقد أشارت دراسات حديثة على الأشخاص ذوي الأجسام النحيلة والبدنية إلى أن لديهم اختلافاً جوهرياً في الميكروبات الممثلة لكل من الفئتين. ووجد في الفئران أن نقل الميكروبات من فأر بدين إلى فأر هزيل يؤدي إلى زيادة وزن الفأر المستقبل، وهذا يوحي بأن الميكروبات تعمل بطريقة تكافلية في تحسين فاعلية الاستعمال الصحيح للسعرات الحرارية (calories).

وقد صعق الباحثون في حقول البيولوجيا والطب بهذه النتائج التي توضح كيف يمكن تطوير خطط مناسبة للتعامل مع البدانة، بتعديل أنواع الميكروبات الموجودة في الأمعاء.

المستقبل

إذا قارنا موضوعات هذا الفصل بالفصول السابقة، لاحظنا أنه يوجد حالياً عدد قليل فقط من الاختبارات الوراثية المتخصصة التي يمكن للفرد أن يجربها لإنذاره بخطورة الإصابة مستقبلاً بالأمراض المعدية. لكن أحد الاستثناءات الممكنة هو توفير اختبار لبروتين طفرة $CCR5 \Delta 32$ لتحديد إمكانية الإصابة بمرض الإيدز، غير أن قيمة معرفة الشخص لوضعه هنا أمر مشكوك في أهميته. وفي الحقيقة، فإن أجراس الإنذار قد قرعت عندما أُعلن عن وجود فحص لهذه الطفرة بدأ يظهر في مجلات المثليين جنسياً. وقد كان القلق من أن هؤلاء الذين لديهم نسختان من $CCR5 \Delta 32$ قد يسترخون في قلقهم

من إمكانية الإصابة بالإيدز، ويثابرون على ممارسة العلاقات الجنسية التي تحمل خطر الإصابة. وسيكون هذا اختياراً غير موفق؛ لأن طفرة $CCR5 \Delta 32$ لا توفر حماية لقائمة طويلة من الأمراض الجنسية الأخرى القابلة للانتقال عن طريق الاتصال الجنسي.

لكن يمكننا أن نتوقع بثقة أن هذا النوع من المعلومات عن القابلية الوراثية للأمراض المعدية، ستؤدي دوراً في الطب الشخصي في المستقبل بطرائق كثيرة:

1. سيشمل التحليل الكامل لسلسلة الجينوم لدى عدد كبير منّا خلال الأعوام القليلة القادمة، اكتشاف عوامل مختلفة تؤدي دوراً في توقع قابلية الإصابة بالمرض. ومثل هذه المعلومات مهمة، فمثلاً يمكنك في حال سفرك إلى مكان موبوء بالمalaria، أخذ فكرة عن مدى خطورة تعرضك لطفيل الملاريا إذا كنت ترغب في ذلك.
2. سيكون من الممكن أيضاً توقع الاستجابة للقاح، فليس كل من يأخذ جرعة مناسبة من اللقاح ضد أحد مسببات المرض يكون له الاستجابة نفسها. وتؤدي العوامل الوراثية دوراً كبيراً في هذا الأمر. وسيتيح هذا الأمر في المستقبل فرصة لتحديد الجرعة المناسبة، وعدد مرات إعطاء اللقاح اعتماداً على المكوّن الوراثي الخاص بالفرد.
3. من المحتمل جداً أن يصبح أخذ عينة من المجتمع الميكروبي للشخص الواحد جزءاً من العمل التشخيصي لأمراض معينة، مثل التهابات الجلد والإصابات المهبيلية والاختلالات المعوية. وإضافة إلى ذلك، فلن يكون من الصعب أن نتصور الوقت الذي يكون فيه أخذ عينات المجتمع الميكروبي، بصورة اعتيادية من أجزاء الجسم جميعه، مفيداً في المستقبل لاتخاذها إشارة إنذار مبكرة لإمكانية الإصابة بالمرض، حتى قبل ظهور أعراضه.
4. إذا أصبت بمرض في المستقبل، فمن المحتمل أن العلاجات التي ستوصف لك ستكون مستندة إلى أفكار جينومية مستقاة من جيناتك وجينات الكائن المسبب للمرض، على نحو ما هو حاصل حالياً في مثال طفرة $CCR5$ ومرض الإيدز.

5. سيستمر العمل بعلاج جُلِّ الأمراض المعدية بالعقاقير، لكن الاستجابة لهذه العقاقير قد تختلف من فرد إلى آخر. وستؤدي الزيادة في الاختبارات الوراثية دوراً كبيراً في هذا المجال، وستسهل هذه الاختبارات أيضاً الطريق لاختيار العقار المناسب والجرعة التي تناسب الشخص. وسأقول شيئاً كثيراً عن هذا الموضوع في الفصل التاسع.

لقد أدى اكتشاف الأمراض المعدية هذا إلى السير بنا في طريق طويل من الوراثة التقليدية التي كان يمكن لمندل (Mendel) أن يتعرفها. لذا كن حذراً؛ لأننا متجهون إلى منطقة أكثر غموضاً، أخذاً السؤال الآتي في الحسبان: هل من الممكن أن تكون خصائص مهمة تتعلق بشخصيتك، كأن تكون محبباً للمغامرة أو ميلاً إلى الكآبة، مكتوبة في جيناتك أيضاً؟

ما يمكنك عمله الآن للانضمام إلى ثورة الطب الشخصي

يتضمن نهجك في التفادي من الإصابة بالأمراض المعدية بصورة شخصية معرفة مبادئ العلاقات الجنسية الآمنة. ولا يوجد حالياً دواء شافٍ لأمراض فيروس نقص المناعة المكتسبة، وأن كثيراً أيضاً من الأمراض الأخرى التي تنتقل عن طريق اللقاءات الجنسية يمكن أن تكون خطيرة جداً وصعبة المعالجة. لذا فأفضل خطة لك أن تتفادي من الإصابة بأي منها، وأن تفعل كل ما يمكنك فعله من أجل ذلك. وهناك مكان موثوق به للحصول على معلومات طبية صحيحة عن هذا الموضوع وموضوعات كثيرة أخرى، هو موقع ميدلاين بلس (Medline Plus) الذي تشرف عليه المكتبة الوطنية للطب (National Library of Medicine). ويمكنك تصفح الموقع الآتي للاطلاع على التوصيات المناسبة:

<http://www.nlm.nih.gov/MEDLINE PLUS/ency/article/001949.htm>

