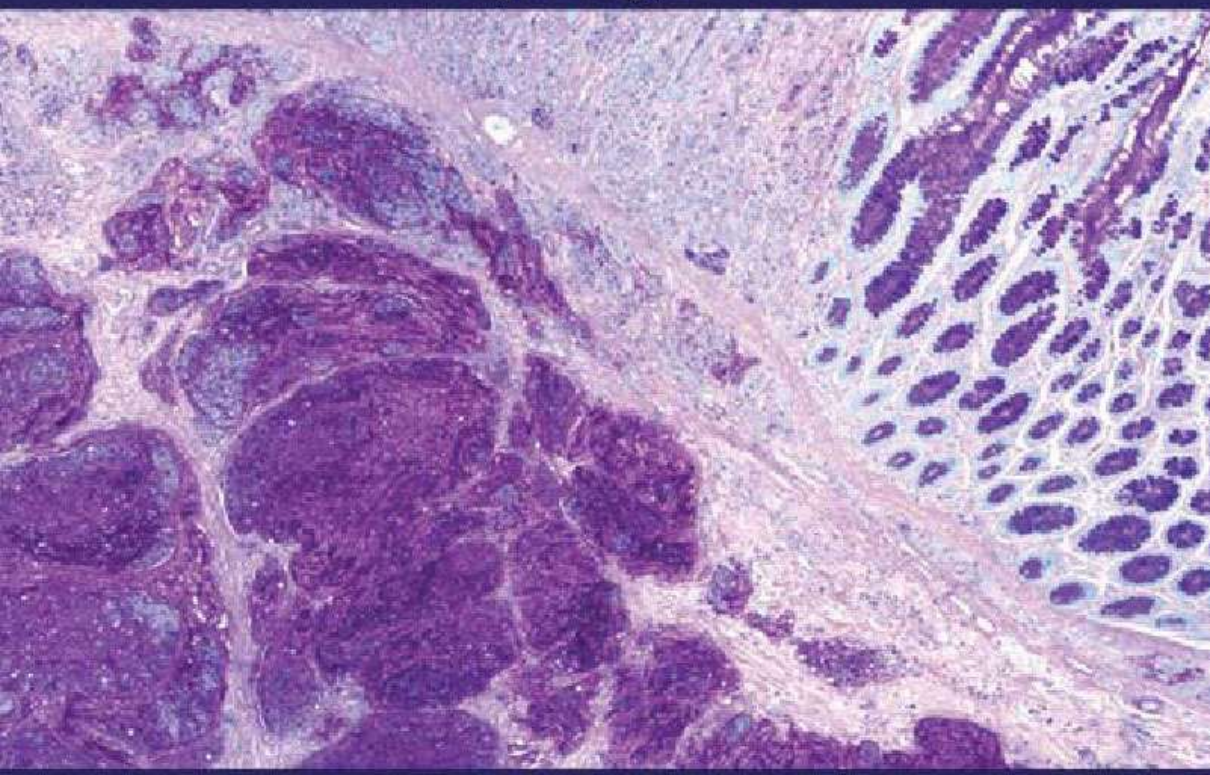
كتاب العربية
62
الثقافة العلمية للجميع
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

إمبراطور الأمراض

السرطان.. سيرة ذاتية

الجزء الثاني



سيدهارتا موخيرجي

ترجمة
طارق راشد عليان

مراجعة
د. عبدالله الحاج

1434 هـ - 2013 م

إمبراطور الأمراض
السرطان .. سيرة ذاتية
الجزء الثاني

ⓒ المجلة العربية، 1434هـ

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

موخيرجي، سيدهارتا

إمبراطور الأمراض كافة: سيرة ذاتية لمرض السرطان. / سيدهارتا موخيرجي؛ طارق راشد عليان.– الرياض، 1434 هـ

388 ص ؛ 21x14 سم (إصدارات المجلة العربية ؛ 62)

ردمك: 978-603-8086-10-0

1- السرطان 2- السرطان – قصص أ. عليان، طارق راشد (مترجم) ب.العنوان ج. السلسلة

ديوي 616.9 1433/8106

رقم الايداع: 1433/8106

ردمك: 978 603--8086-10-0

THE EMPEROR OF ALL MALADIES
A BIOGRAPHY OF CANCER
SIDD HARTHA MUKHERJEE
SCRIBNER
A Division of Simon & Schuster, Inc.
1230 Avenue of the Americas
New York, NY 10020
2010

ضمن التعاون المشترك بين المجلة العربية ومدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

«الثقافة العلمية للجميع»

جميع حقوق الطبع محفوظة، غير مسموح بطبع أي جزء من أجزاء هذا الكتاب، أو اختزانه في أي نظام لاختزان المعلومات واسترجاعها، أو نقله على أية هيئة أو بأية وسيلة سواء كانت إلكترونية أو شرائط ممغنطة أو ميكانيكية، أو استنساخاً، أو تسجيلاً، أو غيرها إلا في حالات الاقتباس المحدودة بغرض الدراسة مع وجوب ذكر المصدر.

إمبراطور الأمراض

السرطان.. سيرة ذاتية

تأليف

سيدهارتا موخيرجي

ترجمة

طارق راشد عليان

مراجعة

د.عبدالله الحاج

تقديم

د.محمد الجرف

THE EMPEROR OF ALL MALADIES
A BIOGRAPHY OF CANCER
SIDD HARTHA MUKHERJEE
SCRIBNER
A Division of Simon & Schuster, Inc.
1230 Avenue of the Americas
New York, NY 10020
2010

الطبعة الأولى

1434هـ - 2013 م

كتاب العربية

62

62

رئيس التحرير

د. عثمان الصيني

www.arabicmagazine.com

لمراسلة المجلة على الإنترنت

info@arabicmagazine.com

الرياض: طريق صلاح الدين الأيوبي (الستين) - شارع المنغلوطي
تليفون: 966-1-4778990 فاكس: 966-1-4766464
ص.ب 5973 الرياض 11432

المحتويات

• **الفصل الخامس**

نسخة مشوهة من أنفسنا الطبيعية 609

سبب موحد 610

تحت مصابيح الفيروسات 632

البحث عن الجين سارك 648

الريح في الأشجار 662

تنبؤ محفوف بالمخاطر 674

السمات المميزة للسرطان 699

• **الفصل السادس**

ثمار المساعي الطويلة 717

لا يضيع عمل أحد سدًى 718

عقاقير جديدة لأمراض السرطان القديمة 736

مدينة من الخيوط 748

العقاقير والأجسام والدليل 768

إنهاء سباق الميل الواحد في أربع دقائق 780

سباق الملكة الحمراء 800

الجبال الثلاثة عشر 813

حرب أتوسا 835

• **– سيدهارتا موخيرجي – يونيو 2010** 853

• **مراجع الفصل الأول**

• بلون أسود، دون اهتياج 861

• مراجع الفصل الثاني

• حرب نفاد الصبر 885

• مراجع الفصل الثالث

• (هل يمكنك إخراجي إذا لم أتحسن؟) 905

• مراجع الفصل الرابع

• الوقاية خير من العلاج 917

• مراجع الفصل الخامس

• (نسخة مشوهة من أنفسنا الطبيعية) 941

• مراجع الفصل السادس

• ثمار المساعي الطويلة 951

• المسرد 963

• صور وأحداث 977

• سيرة ذاتية للمؤلف 987

الفصل الخامس

نسخة مشوهة من أنفسنا الطبيعية

(مـن العبـث الحديث عن علاجـات أو التفكير في أدوية حتى يكـون لدينا وقتٌ للبحث في الأسباب.. فالعلاجات تكون غير كاملة، ومشوهةً، وبلا هدف إذا لم يتم البحث من البداية عن الأسباب).

روبرت بيرتون - تشريح السوداوية، عام 1893

Robert Burton, The Anatomy of Melancholy,

(لا يمكنك إجراء تجارب لمعرفة أسـباب السرطان، إنها مشـكلة غير قابلة للحل، ولا يستطيع العلماء فعل شيء حيالها)

آي. هرمان - باحث في السرطان، عام 1978

I. Hermann,

(ما أسباب هذه الأحداث؟)

بايتون راوس - في بحثه حول الغموض المحيط بمنشأ السرطان، عام 1966

Peyton Rous,

سبب موحد

كان ربيع عام 2005 بمثابة نقطة مركزية في زمالة علم الأورام، فقد كنا على وشك أن يسلك كل منا طريقه، وسيستمر ثلاثة من بيننا في العيادة، ويكون تركيزهم الأساسي على البحث الإكلينيكي والرعاية اليومية للمرضى. وسيستكشف أربعةٌ من بيننا مرض السرطان في المعمل، مع احتفاظهم بحضور ثانوي فقط في العيادة، بحيث يرون عدداً قليلاً فقط من المرضى كل أسبوع.

الاختيار بين السبيلين أمر فطري، فيرى بعضنا أنفسهم بصورة فطرية كأطباء إكلينيكيين، وبعضنا كعلماء، ولقد تغيرت ميولي قليلاً منذ أول يوم في فترة إقامتي في المستشفى. فالطب الإكلينيكي يحركني بشكل غريزي، لكنني شخص يمكن وصفه بأنه فأر مَعامل، كائن ليلي متجول، يقودني قدري إلى البيولوجيا الأساسية للسرطان، وأفكر مليّاً في نوع السرطان الذي سأدرسه في المعمل، وأجد نفسي منجذباً نحو اللوكيميا، لعلني أختار المعمل، لكن موضوع بحثي متعلق بمريض.. لقد ترك مرض كارلا بصمته على حياتي.

ورغم ذلك، ففي المراحل الأخيرة من عملي بدوام كامل في المستشفى كانت هناك لحظات تذكرني إلى أي مدى عميق يمكن للطب الإكلينيكي أن يفاجئني ويجذبني.. في وقت متأخر ذات مساء في حجرة الزملاء كان المستشفى من حولنا في صمت مطبق إلا من أصوات أدوات المائدة التي تعد لتناول الوجبات.. الهواء بالخارج مثقل بأمطار على وشك الهطول.

جلسنا نحن السبعة –وقد أصبحنا الآن أصدقاء حميمين– نجمع قوائم المرضى لنمررها للصف التالي من الزملاء حينما بدأت لورين بقراءة قائمتها بصوت مرتفع؛ تذكر بصوت أعلى أسماء من كانوا في عنايتها وماتوا خلال فترة الزمالة الممتدة لعامين. وفجأة كأنما أتاها إلهام، فتوقفت وأضافت جملةً بعد كل اسم تَذْكُره كما لو كانت الجملة نوعاً من التأبين.

كان ذلك تأبيناً ارتجاليّاً لذكراهم، وقد أثار شيئاً في الغرفة، فانضممت إليهم وبصوت مرتفع ذكرت أسماء مرضاي ممن ماتوا، وعبّرت بجملة أو اثنتين في ذكراهم.

كينيث أرمور: 62 عاماً، طبيب باطنة مصاب بسرطان في المعدة، كان كل ما يتمناه في أيامه الأخيرة إجازة يقضيها مع زوجته ووقتاً يلهو فيه مع قططه.

أوسكار فيشر: 38 عاماً، أصيب بسرطان رئوي صغير الخلايا، ولأنه كان معاقاً من الناحية الإدراكية منذ مولده فقد كان الطفل المفضل لأمه، وحينما توفي كانت أمه تلف حول أصابعه وروداً.

في تلك الليلة جلست وحدي أمسك بقائمتي، وأتذكر الأسماء والوجوه حتى وقت متأخر من الليل، كيف لشخص أن يحيي ذكرى مريض؟ هؤلاء الرجال والنساء كانوا أصدقائي ومحاوريي ومعلميي (عائلة بديلة). وقفت أمام مكتبي كما لو كنت في جنازة. احمرت أذناي من فرط تدفق المشاعر والدموع في عيني.. نظرت حولي إلى المكاتب الخاوية في الغرفة، ولاحظت كيف أعادت السنتان الماضيتان بسرعة تشكيلنا نحن السبعة. كان (إريك) مفرط الثقة في نفسه، فهو طموح وذكي، فصار

أكثر تواضعاً وأكثر مساءلةً لذاته. و(إدوين) الذي كان مرحاً ومتفائلاً بصورة تفوق الحد الطبيعي في أول شهر له هنا، صار يتحدث صراحةً عن الاستقالة وعن الحزن. أما (ريك) الكيميائي العضوي بحكم تدريبه، فقد صار مغرماً إلى أبعد حدٍّ بالطب الإكلينيكي، لدرجة أنه يشك أنه سوف يرجع إلى المعمل، و(لورين) المتحفظة والناضجة، تُنعش تقييماتها الذكية بنكات عن علم الأورام. إن مواجهتنا مع مرض السرطان أعادت تشكيل شخصياتنا، وصقلتنا مثل أحجار النهر.

•••

وبعد بضعة أيام التقيت (كارلا) في غرفة التسريب، وكانت تتبادل مع الممرضات حديثاً وديّاً كما لو كانت تتحدث مع صديقات قديمات. من مسافة يمكن بالكاد إدراك أنها (كارلا)، بشرتها البيضاء التي أستطيع تذكرها حينما جاءت في أول زيارة للمستشفى اكتسبت بعض الحمرة، واختفت الكدمات التي كانت في ذراعها من أثر مرات الحقن المتكررة. وعاد أطفالها إلى روتين حياتهم، وعاد زوجها إلى عمله، ووالدتها في بيتها في فلوريدا، وأصبحت حياة (كارلا) تقريباً طبيعيةً.. أخبرتني أن ابنتها تستيقظ من نومها بين حين وآخر تصرخ لرؤيتها كابوساً، وحينما أسألها إذا كان هذا انعكاساً لبقية من صدمة محنة كارلا مع المرض التي امتدت سنة، هزت رأسها بشكل قاطع: (لا، بل هي الوحوش في الظلام). لقد مر حتى الآن ما يربو على العام بقليل منذ تشخيصها الأصلي وهي ما تزال تتناول حبوب ميركاتوبيورين (عقار بيرشينال Burchenal's drug) وميثوتريكسات (عقار فاربر) وهي توليفة القصد منها وقف نمو أية خلايا

سرطانيــة متبقية. حينما تتذكر كارلا أشد أوقــات مرضها التي عانت فيها مــن ضعــف المعنويات، كان جسدهــا يرتعد في اشمئــزاز، لكن كان ثمة شيء يعود إلى مجراه ويلتئم بداخلها، كانت الوحوش تتلاشى بداخلها مثل كدمات قديمة.

حينمــا جــاءت نتيجة اختبار عــدد كريات الدم من المعمــل، كان عادياً تماماً.. استمرت حالة استقرار مرضها وخموله. ذهلتُ وانتشيتُ لسماع الأخبــار، لكنني أطلعتها عليها بحذر وبحيادية قدر ما أستطيع، ومثل كل المرضــى اشتمّــت (كارلا) حماساً مفرطاً بارتياب شديــد: الطبيب الذي يتحدث بحماس كبير عن الانتصارات الصغيرة هو نفسه الطبيب الذي قد يهيــئ مريضَه لهزيمة كبيرة. لكن في هذه المرة ليس هناك سبب ليكون المرء متشككاً، فأخبرتها بأن عدد كريات الدم لديها يبدو مثاليّاً، وأنه لا حاجة لإجــراء مزيد من الاختبارات اليوم.. تعلــم (كارلا) أن غياب الأخبار في مرض اللوكيميا هو أفضل نوع من الأخبار.

•••

وبعد أن أنهيت ملاحظاتي في وقت متأخر من هذا المساء عُدت أدراجي إلى المعمــل لأجــده وقد تحــول إلى خلية نحــل؛ تجمع الأطبــاء والباحثون وطلاب الدكتــوراه حول أجهزة الميكروسكوب وأجهزة الطرد المركزية. وكان يمكن –من حين لآخر– تمييــز كلمات وعبارات طبية هنا، لكن لغة المعامل فيها قليل من الشبه بلغة الطب، فالمسألة تشبه السفر إلى بلد مجاور، بلد له سلوكيات مشابهة لكنه يتحدث لغةً مختلفةً:

يجــب أن يقوم تفاعــل البليمريز التتابعــي PCR على خلايــا اللوكيميا

بالتقاط الحزمة.

ما الشروط التي استخدمتها لتشغيل هذا الهلام (الجل؟)

جل الأجاروز، 4 %

هل تم تخفيض حمض RNA في خطوة الطرد المركزي؟

استرجعت طبق خلايا من الحاضنة كان يحتوي 384 عيناً صغيراً، كل منها لا يتسع إلا لحبتي أرز، في كل عين وَضعتُ 200 خلية لوكيميا، ثم أضفت مادةً كيميائيةً متميزةً من مجموعة كبيرة من المواد الكيميائية غير المجربة. وبالتوازي لدي الطبق (التوأم) الذي يحتوي مئتي خلية جذعية بشرية عادية مكوّنة للدم، إلى جانب نفس مجموعة المواد الكيميائية المضافة لكل عين.

سوف تقوم كاميرا مجهرية أوتوماتيكية بتصوير كل عين في الطبقين الاثنين لمرات عديدة كل يوم، ويقوم برنامج كمبيوتري بحساب عدد خلايا اللوكيميا والخلايا الجذعية العادية.. تهدف التجربة إلى الحصول على مادة كيميائية يمكنها القضاء على خلايا اللوكيميا مع الإبقاء على الخلايا الجذعية العادية، وبالتالي تكون بمنزلة علاج موجه بشكل خاص ضد اللوكيميا.

سحبتُ ميكرولترات قليلة تحتوي خلايا لوكيميا من إحدى العيون، ونظرت إليها تحت الميكروسكوب، فبدت الخلايا منتفخةً وغريبةً، بنواة ممتدة وحافة رقيقة من السيتوبلازم، وهي علامة على خلية نزعت بنفسها إلى الانقسام واستمرت في الانقسام بغرض باثولوجي أحادي. وصلت خلايا اللوكيميا هذه إلى معملي من المعهد القومي للسرطان، حيث تمت

رعاية هـذه الخلايا ودراستها لما يقرب من ثلاثة عقود، وكون هذه الخلايا مـا تزال تنمـو بخصوبة فاحشة لهو دليل على القـوة المرعبة لهذا المرض، وإذا مـا تكلمنا من الناحية التقنية فإن هـذه الخلايا تعد سرمديةً.. إن المرأة التي أخذت من جسدها هذه الخلايا يوماً ما ماتت منذ ثلاثين سنة.

•••

أدرك فيرتشـو Virchow، منـذ وقت مبكر في عـام 1858، قوة التكاثر هـذه، وبالنظر إلى عينات السرطان تحت عدسـة الميكروسكوب أدرك أن السرطـان كان فرط تنسّج خلوي؛ النمو المضطرب والباثولوجي للخلايا، وعلـى الرغـم من أن فيرتشـو أدرك الشـذوذ الجوهري ووصفـه، فإنه لم يستطع أن يفهم سببه. وجادل فيرتشو بأن الالتهاب –ردة فعل الجسم على الإصابـة المؤذية، وتتسم بالاحمرار، والانتفـاخ، وتنشيط جهاز المناعة– قـد جعل الخلايا تتكاثر، مما أدى إلى نمـو خلايا خبيثة.. كان فيرتشو محقّاً؛ فالالتهـاب المزمن الكامن عبر عقود مـن الزمن، يسبِّب السرطان (عدوى فيروسـ التهاب الكبد المزمن تسرّع من سرطـان الكبد)، لكن فاته جوهر السبـب، فالالتهاب يجعل الخلايا تنقسم استجابـةً للإصابة، لكن انقسام الخليـة هذا مدفوع كتفاعل مع عامل خارجي مثـل بكتريا أو جُرح. وفي السرطـان تتطلب الخليـة تكاثراً مستقـلاً؛ إنها مدفوعـة للانقسام بعلامة داخلية، وعزا فيرتشو السرطان للمحيط الوظائفي المضطرب حول الخلية، لكنـه أخفق في إدراك أن الاضطراب الحقيقي يكمن داخل خلية السرطان ذاتها.

علـى بعد مئتي ميل إلى الجنوب من معمـل فيرتشو في برلين، كان فالتر

فليمنج Walther Flemming –وهو عالم بيولوجي يعمل في براغ– يحاول أن يكشف السبب وراء انقسام الخلية الشاذ، على الرغم من استخدامه لبيضات السلمندر بدلاً من الخلايا البشرية كموضوع لدراسته، ولفهم انقسام الخلية كان لزاماً على فليمنج أن يرسم تصوراً للتشريح الداخلي للخلية.

وفي عام 1879 صبغ فليمنج خلايا السلمندر المقسمة بالنيلين، وهي الصبغة الكيميائية متعددة الاستخدامات التي استعملها بول إيرليخ، وأظهرت الصبغة مادةً زرقاءَ شبيهةً بالخيط موجودة في العمق داخل نواة الخلية التي تكثفت ولمعت فأصبحت ظلّاً أزرق داكناً قبل انقسام الخلية مباشرة. وأطلق فليمنج على البُنى المصطبغة بالأزرق اسم (كروموسومات)، أي (أجسام ملونة)، وأدرك أن الخلايا من كل الأنواع لها عدد مميز من الكروموسومات (للبشر 46، وللسلمندر 14). تضاعف عدد الكروموسومات أثناء انقسام الخلية، وانقسمت بشكل متساوٍ إلى خلايا ناتجة عنها، وبهذا تحافظ على عدد الكروموسومات ثابتاً من جيل لآخر من أجيال انقسام الخلية. لكن فليمنج لم يستطع أن يَعْزُوَ أي وظيفة أخرى لهذه (الأجسام الملونة) الزرقاء الغامضة.

لو أن فليمنج حوَّل عدساته من بيضات السلمندر إلى عينات فيرتشو البشرية لتمكن من إتمام القفزة المفاهيمية المهمة التالية لفهم الخلل الجذري في خلايا السرطان. كان مساعد فيرتشو السابق ديفيد بول فون هانزمان David Paul von Hansemann يسير على خطى كل من فليمنج وفيرتشو، وهو من صنع قفزةً منطقيةً بين الاثنين.

وبفحص خلايا السرطان المصطبغة بصبغة الأنيلين تحت الميكروسكوب، لاحظ فون هانزمان أن كروموسومات فليمنج كانت غير طبيعية في حالة السرطان. فكان للخلايا كروموسومات منقسمة، ومتخلخلة، ومتفككة، وهي كروموسومات منكسرة ومتلاحمة من جديد.. كروموسومات في أشكال ثلاثية ورباعية.

كان لملاحظة فون هانزمان نتيجة طبيعية عميقة الأثر؛ فاستمر أغلب العلماء في تعقب الطفيليات في خلايا السرطان. (نظرية بينيت لإفراز القيح التلقائي ما تزال تتمتع بافتتان رهيب لدى بعض علماء الأمراض). لكن فون هانزمان رأى أن الشذوذ الحقيقي يكمن في بنية هذه الأجسام بداخل خلايا السرطان (في الكروموسومات) وبالتالي في خلية السرطان ذاتها.

لكن هل كانت سبباً أم نتيجة؟ هل غيَّر السرطان بنية الكروموسومات؟ أم هل سرّعت التغيرات الكروموسومية السرطان؟ لاحظ فون هانزمان وجود علاقة بين التغير الكروموسومي والسرطان. ماكان يحتاجه تجربة تربط بين الاثنين سببيّاً.

برز الرابط التجريبي المفقود من معمل ثيودور بوفري Theodor Boveri، وهو مساعد سابق آخر لفيرتشو، ومثل فليمنج الذي عمل على خلايا السلمندر، اختار بوفري دراسة خلايا بسيطة في كائنات حية بسيطة.. بويضات من قنفذ البحر جمعها من شواطئ معرضة للرياح بالقرب من نابولي. وتتسم بويضات قنفذ البحر –مثلها في ذلك مثل أغلب بويضات مملكة الحيوان– بأنها أحادية الزوج تماماً. بمجرد أن يدخل السائل المنوي

في البويضة تضع البويضة حاجزاً فوريّاً لمنع أي سائل منوي آخر من الدخول. وبعد التخصيب تنقسم البويضة إلى اثنتين، ثم إلى أربع خلايا، وفي كل مرة تُضاعف الكروموسومات وتقسمها بالتساوي بين زوج من الخلايا الوليدة. ولفهم هذا الانفصال الكروموسومي الطبيعي ابتدع بوفري تجربةً غير طبيعية بصورة كبيرة؛ فبدلاً من أن يسمح لبويضة قنفذ البحر أن تُخصب بسائل منوي واحد فقط، نزع بوفري الغشاء الخارجي للبويضة بمواد كيميائية وخصّب البويضة بسائلين منويين.

اكتشف بوفري أن التخصيب المتعدد قد عجّل بالفوضى الكروموسومية، وأدى تخصيب سائلين منويين لبويضة إلى وجود ثلاثة من كل كروموسوم، وهو عدد يستحيل أن ينقسم بالتساوي. تم إيقاع بويضة قنفذ البحر في فوضى داخلية شديدة بعد أن أصبحت غير قادرة على تقسيم عدد الكروموسومات على نحو ملائم بين الخلايا الوليدة Daugther Cells (الخلايا الناتجة عن انقسام الخلية الأم). وقد تطورت بصورة طبيعية الخلية النادرة التي حصلت على الاندماج الصحيح من بين 36 كروموسوماً للقنفذ البحري، أما الخلايا التي حصلت على اندماج خاطئ للكروموسومات فقد أخفقت في التطور أو توقف نموها أو انكمشت وماتت. وكما استنتج بوفري، لا بد أن الكروموسومات تحمل بيانات حيوية للتطور والنمو الملائم للخلايا.

سمح هذا الاستنتاج لبوفري بأن يقدم تخميناً جريئاً —وإن كان بعيد الاحتمال— بشأن الشذوذ الأساسي في خلايا السرطان، فبما أن خلايا السرطان تملك انحرافات مذهلةً في الكروموسومات، ذهب بوفري

إلى أن هـذه الانحرافـات الكروموسومية قد تكون سبـب النمو المرضي المميـز للسرطـان.. اكتشف بوفري أنـه نفسه يدور ليعود مـن جديد إلى (جالينوس) (إلى الفكرة القديمة القائلة بأن كل أنواع السرطان كان يربطها شذوذ مشـترك) (السبب الموحد للسرطان)، كمـا أسماه بوفري. وكتب بوفـري يقول: لم يكن السرطان (مجموعة غـير طبيعية من أمراض مختلفة)، بـل سمة مشتركة كامنـة وراء كل أنواع السرطان؛ شذوذ متماثل انبثق من كروموسومات شاذة، وكان بالتـالي داخليّاً في خلية السرطان.. لم يتمكن بوفـري من وضع يـده على طبيعة هـذا الشذوذ الداخلـي الأعمق. لكن (السبب الموحد) للسرطان يكمن في هذا الخلل –ليس فوضى من العصارة السوداء، بل فوضى من الكروموسومات الزرقاء.

نشـر بوفري النظريـة الكروموسوميـة للسرطان في كتيـب علمي رائع بعنـوان (أصـل الأورام الخبيثـة Concerning the Origin of Malignant Tumors) في عـام 1914. كان أعجوبـة من حقائق وخيال وتخمين ملهَم أن يتـم ربط قنفذ البحـر بالسرطان في النسيج نفسـه، لكن نظرية بوفري اصطدمـت بمشكلـة غير متوقعة، وهـي حقيقة متناقضـة صعبة لم تتمكن مـن شرحها. وفي عام 1910 –قبل أربع سنـوات من نشر بوفري نظريته– برهـن بيتون روس Peyton Rous الذي كان يعمل في معهد روكفيلر، أن السرطـان في الدجاج يمكن أن يسببه فيروس عـرف لاحقاً باسم (فيروس ساركوما روس) (RSV).

كانـت المشكلـة المحوريـة كمـا يلـي: كانـت فيروسـات روس وكروموسومات بوفـري متناقضةً بصفتها عوامل سببية، فالفيروس عبارة

عن عامل مسبب للمرض، وهو عامل خارجي، فهو غازي يقع خارج الخلية. أما الكروموسوم فهو كيان داخلي.. بنيان داخلي النمو مدفون في العمق داخل الخلية. والنقيضان لا يمكن الزعم بأنهما يشكلان معاً (السبب الموحد) للمرض نفسه؛ إذ كيف لكل من بنيان داخلي –أي كروموسوم– وعامل مُعْدٍ خارجي –أي فيروس– أن يتسببا في حدوث السرطان؟!

وفي غياب دليل ملموس يؤيد أيّاً من النظريتين، بدا السبب الفيروسي للسرطان أقرب كثيراً لجذب الاهتمام والتصديق، وصارت الفيروسات –التي تم تمييزها في عام 1898 كميكروبات معدية شديدة الصغر تسبب أمراض النبات– تعرف بصورة متزايدة بأنها مسببات لمجموعة منوعة من الأمراض الحيوانية والبشرية. وفي عام 1909 –أي قبل سنة من تمييز روس لفيروس مسبب للسرطان– أشار كارل لاندستاينر Karl Landsteiner إلى الفيروس على اعتبار أنه السبب في شلل الأطفال، وبحلول عشرينيات القرن العشرين تم فصل الفيروسات التي سببت عدوى جدري البقر والهربس البشري ووضعت لتنمو في معامل، وهو ما عزَّز الرابط بين الفيروسات والأمراض البشرية والحيوانية.

ومما لا شك فيه أن الاعتقاد في السبب كان مختلطاً بالأمل في التوصل لعلاج، ففي حال كان العامل السببي خارجيّاً ومعدياً، فإن احتمالات علاج السرطان تزيد، تسبب التلقيح بجدري البقر، كما أظهر (جينير)، في منع عدوى الجدري الأشد إهلاكاً. وأثار اكتشاف روس للفيروس المسبب للسرطان (ولو أنه في الدجاج) فكرة لقاح السرطان العلاجي

على الفـور. وعلى النقيض، استندت نظرية بوفـري –التي تذهب إلى أن السرطـان سببه مشكلـة غامضة كامنة في الكروموسومـات الخيطية– إلى دليل تجريبي واهن، ولم تقدم أية احتمالية لوجود علاج.

•••

وبينمـا ظـل الفهـم الآلي لخليـة السرطـان معلقـاً بـين الفيروسـات والكروموسومـات، كانـت هناك ثـورة في فهم الخلايـا العادية تكتسح علـم الأحياء في بدايـات القرن العشريـن، وكانت بذور هـذه الثورة قد زرعهـا راهب متقاعد يعاني من قصر النظر في قرية صغيرة معزولة في برنو بالنمسـا، كان يربـي نبتات البازلاء كهواية. وفي بدايـات ستينيات القرن التاسع عشر وخلال عملـه وحيداً حدَّد جريجور مندل Gregor Mendel سماتٍ معدودةً في النبتات الأصيلة التي وُرثت من جيل لآخر: لون زهرة البـازلاء، ونسيج بذرة البازلاء، وطول نبتة البـازلاء، وحينما هجَّن مندل نبتات قصيرة مع أخرى طويلة، أو نبتات ذات إزهار أزرق مع أخرى ذات إزهار أخضـر باستخدام ملقاط دقيق، اكتشـف بالمصادفة ظاهرةً مذهلةً؛ فلم تنتج النبتات القصيرة التي تربت مع النبتات الطويلة نبتات ذات أطوال متوسطة؛ إنما أنتجت نبتات طويلة، فأنتجت البازلاء ذات البذور المتجعدة التي تقاطعت معها بازلاء ذات بذور ملساء بازلاء متجعدة فقط.

كانت تجربة مندل لها تداعيات بعيدة الأثر؛ فذهب مندل إلى أن السمات الموروثـة تنقل في حـزم منفصلة غـير قابلـة للتجزئة.. تنقـل المتعضيات البيولوجيـة (تعليمـات) من خلية لذريتها من خـلال نقل حزم المعلومات هذه.

أمكن لمندل أن يتصور فقـط هذه السمات أو الخصائص بمعنى وصفي: مثـل الألـوان أو النسيـج أو ارتفاع ينتقـل من جيل لآخـر، لكن مندل لم يتمكن من معرفة ما الذي نقل هذه المعلومات من نبتة إلى ذريتها.. لم يكن الميكروسكوب البدائي –المضاء بواسطـة المصباح الذي استخدمه ومكّنه بالكاد من النفاذ إلى داخل الخلايا– ليتيح له كشف آلية الوراثة، بل لم يكن لدى مندل اسم وحدة الوراثة هذه. وبعد عقود، في عام 1909، خلع عليها علماء النبات اسم جين gene. لكن الاسم كان ما يزال مجرد اسم؛ حيث لم يقدم أي تفسير بشأن بنية الجين أو وظيفته، وخلّفت دراسات مندل سؤالاً ظـل مطروحاً حول علم الأحياء لمدة نصف قرن من الزمان مفاده: في أي شكل ملموس يُحمَل (الجين) –جسيم الوراثة– داخل الخلية؟

•••

وفي عـام 1910 تمكّن توماس هنت مورجـان Thomas Hunt Morgan –وهـو عالم أجنـة في جامعة كولومبيا في نيويورك– مـن الإجابة عن هذا السؤال. وعلى غرار مندل، كان مورجان مهووساً بالتربية، لكنه كان يربي ذبابـة الفاكهة، كان يربيها بالآلاف على ثمرات الموز الفاسدة في (حجرة الحشرات) عند نهاية مجمع كولومبيا. ومرة أخرى اكتشف مورجان –مثله في ذلـك مثل مندل– سماتٍ وراثيةً تتحرك بـلا انقسام عبر ذبابة الفاكهة من جيل لآخر: ألـوان العين وأشكال الجناح التي انتقلت من الوالدين إلى النسل دون اختلاط.

وتوصـل مورجـان إلى ملاحظة أخـرى، فقد لاحـظ أن السمة النادرة العرضية، مثل لون العين البيضاء، ارتبطت بشكل جوهري بنوع الحشرة:

وُجـدت العيـون البيضـاء في ذكور الحشـرات، لكن مورجـان عرف أن (الذكورة) –وراثة الجنس– كانت مرتبطةً بالكروموسومات، ولذا فلا بد للجينات أن تُحمل في الكروموسومات (تلك البنيات الشبيهة بالخيط التي حددها فليمنج قبل ثلاثة عقـود) وبالفعل بدأ عدد من ملاحظات فليمنج الأوليـة بشأن خصائص الكروموسومات يشكّل مغزى بالنسبة لمورجان، فتضاعفـت الكروموسومـات خـلال انقسـام الخليـة، كمـا تضاعفت (الجينات)، وهكذا انتقلت من خلية إلى الخلية التي تليها، ومن متعضية إلى المتعضية التي تليها. وسرَّعـت أشكال الشذوذ الكروموسومي من أشكال الشذوذ في نمو قنافذ البحر وتطورها، ولذا فلا بد أن تكون الجينات الشاذة مسؤولـةً عن هذا الخلل الوظيفي. وفي عـام 1915 أدخل مورجان تحسيناً مُهِمّاً علـى نظرية مندل للوراثة: الجينات محمولة على الكروموسومات.. لقـد كان انتقال الكروموسومات أثناء انقسام الخلية هو ما سمح للجينات أن تنتقل من خلية لنسلها.

•••

انبثقـت الرؤيـة الثالثـة للـ(جـين) عن عمـل أوزوالد أفـيري Oswald Avery، وهـو اختصاصـي جراثيم في جامعة روكفيلـر في نيويورك. لقد اكتشـف منـدل أن الجينات يمكن أن تنتقل من جيـل إلى الجيل الذي يليه، وأثبـت مورجان أن الجينات تفعل ذلك من خلال حمل الكروموسومات لهـا؛ وفي عام 1926 اكتشف أفيري أنـه في أنواع معينة من الجراثيم يمكن للجينـات أيضاً أن تُحمـل جانبيّاً بين متعضّيَيْن (مـن جرثومة إلى جارتها) بـل إن الجراثيم الميتة الخاملة –ليس أكثر من خليـط من المواد الكيميائية–

يمكـن أن تنقل المعلومات الجينية إلى الجراثيم الحيـة، ومعنى ذلك أن المادة الكيميائية الحاملة مسؤولةٌ عن حمل الجينات.

فَصَـلَ أفيري الجراثيم المقتولـة بالحرارة إلى مكوناتهـا الكيميائية، ومن خـلال اختبار كل مكـون كيميائي بخصوص قدرته علـى نقل الجينات، سجـل أفيري وزملاؤه في عـام 1944 أن الجينات حملتها مـادة كيميائية هي الحامض النووي الريبوزي منقوص الأوكسيجين deoxyribonucleic acid، (DNA). لقد اتضح أن ما تجاهله العلماء في السابق –بوصفه شكلاً مـن الحشو الخلوي الذي ليس لـه أية وظيفة حقيقية– (جزيء غبي)، كما أسمـاه عالم الأحياء ماكـس ديلـبراك Max Delbruck؛ اتضـح أنه الناقل المركـزي للمعلومات الجينية بين الخلايـا، بمعنى الجزيء الأقل غباءً من بين جميع الجزيئات في العالم الكيميائي.

وبحلول منتصـف أربعينيات القرن العشريـن –أي بعد ثلاثة عقود من سـك علمـاء البيولوجيا للمصطلح– صـار التركيز علـى الطبيعة الجزيئية للجـين، فقـد كان الجين من الناحيـة الوظيفية وحدة وراثـة تحمل السمة البيولوجيـة من خليـة لأخرى أو من جيـل للذي يليـه، وكانت الجينات مـن الناحية المادية تُحمل داخل الخلية في شـكل كروموسومات، وتتكون الجينات من الناحية الكيميائية من الحامض النووي (DNA).

•••

لكن الجين يحمل معلومات فقط، والفهم الوظيفي والمادي والكيميائي للجين يتطلب فهمـاً ميكانيكيّاً: كيف صارت المعلومـات الجينية متجليةً داخل الخلية؟ ما الذي (يفعله) الجين؟ وبأية كيفية؟

تحول جـورج بيـدل George Beadle –تلميذ توماس مورجان– من ذبابـة الفاكهة إلى متعضٍّ أكثر بدائية، هو الفطر، ليجيب عن هذه الأسئلة. فاكتشـف بيدل –بالتعاون مع عالم الكيمياء الحيوية إدوارد تاتوم Edward Tatum مـن جامعة ستانفورد في كاليفورنيا– أن الجينات تحمل التعليمات لبنـاء البروتينات: جزيئـات متناهية الصغـر متعددة الأبعـاد ومعقدة هي القائمة بالأعمال الشاقة للخلية.

تنفـذ البروتينات الجـزء الأكبر من الوظائف الخلويـة كما اكتشف ذلك الباحثون في أربعينيات القرن العشرين.. إنها تشكل الإنزيمات والمحفزات التي تسرّع التفاعلات الكيميائية الحيوية الأساسية لحياة الخلية، والبروتينات عبارة عـن مستقبلات لبروتينات أو جزيئات أخـرى، ومسؤولة عن نقل الإشـارات مـن خليـة إلى التي تليها، ويمكنهـا أن تخلق مكونـات بنيوية للخلية، مثل سقالة جزيئية تسمح للخلية بالتواجد على هيئة معينة في حيز، كما يمكنهـا أن تنظم البروتينـات الأخرى، وبذلك تخلـق دوائر متناهية الصغر مسؤولة عن تنسيق دورة حياة الخلية.

اكتشف بيدل وتاتوم داخل الخلية أن الجين يعمل من خلال توفير مخطط لبناء البروتـين، والبروتين هو جين متحقق –الماكينة المتشكلة من تعليمات الجين– لكن البروتينات ليست مخلوقة مباشرة من الجينات.

وفي أواخـر خمسينيات القرن العشريـن اكتشف جاك مونود Jacques Monod وفرانسوا جاكوب François Jacob، اللذان يعملان في باريس، وسيـدني برينر Sydney Brenner وماثيو ميسلسون Matthew Meselson في كالتـك، وفرانسيس كريـك Francis Crick في كمبريـدج، أن نشوء

البروتينات من الجينات يتطلب خطوةً وسيطةً (جزيء يسمى الحمض النووي الريبوزي (RNA).

إن الحمض النووي RNA هو النسخة العاملة للمخطط الجيني، ويُترجَم الجين إلى بروتين وراثي من خلال هذا الحمض، وتسمى نسخة حمض RNA الوسيط هذه من الجين باسم (رسالة) الجين. وتُنقل المعلومات الوراثية من خلية إلى ذريتها عبر سلسلة من الخطوات المنفصلة والمتناسقة:

أولاً: تتضاعف الجينات الموجودة في الكروموسومات حينما تنقسم الخلية وتنقل إلى الخلايا من نسلها، بعد ذلك يتحول الجين في شكل الحامض النووي DNA إلى نسخته من حمض RNA، وفي النهاية تُترجم رسالة حمض RNA إلى بروتين، ثم يقوم البروتين –وهو المنتج النهائي للمعلومات الوراثية– بالوظيفة المشفرة بواسطة الجين.

يساعد مثال مستقى من مندل ومورجان على شرح عملية نقل المعلومات الخلوية؛ فالحشرات ذات العيون الحمراء لها عيون مظلمة بلون الياقوت؛ لأنها تملك جيناً يحمل المعلومات لتكوين بروتين ذي صبغة حمراء. وتتخلق نسخة من هذا الجين في كل مرة تنقسم فيها الخلية وتنتقل بالتالي من الحشرة إلى خلايا بيضتها، ثم بعد ذلك إلى خلايا الحشرة الناتجة. وفي خلايا العين الخاصة بالحشرة من الذرية تنفكّ شفرة هذا الجين؛ بمعنى تحويله إلى رسالة حمض RNA وسيطة، ثم توجه رسالة حمض RNA –بدورها– خلايا العين لتكوين البروتين ذي الصبغة الحمراء. وبالتالي تسمح بنشوء حشرات ذات عيون حمراء في الجيل التالي، وأي تعطيل لهذا الفيض من المعلومات قد يشوش نقل سمة العين الحمراء، فينتج حشرات بعيون لا

لون لها.

اكتُشف أن هـذا الفيض أحادي الاتجاه للمعلومـات الوراثية (الحامض النـووي DNA، وحمض RNA، والبروتين) يتسم بأنـه عام بالنسبة لكل المتعضيـات الحية، مـن الجراثيم إلى الفطـر وذبابة الفاكهـة وحتى البشر. وفي منتصـف خمسينيات القرن العشرين اصطلح علماء الأحياء على هذا الاكتشاف بأنه (المبدأ المركزي) لعلم أحياء الجزيئات.

•••

أَبْـرَزُ قرنٍ مزدهـر بالاكتشافـات البيولوجية، بدءاً مـن اكتشاف مندل للجينـات في عام 1860، وانتهاءً بتحديد مونـود Monod لنسخة حمض RNA من الجينات في أواخر خمسينيات القرن العشرين؛ أَبْرَزَ أهمية عمل الخليـة العادية، بيـد أنه لم يسلط الضوء على عمل خليـة السرطان أو سبب السرطان، باستثناء حالتين محيرتين:

جـاءت الحالة الأولى من دراسات بشرية؛ فقد لاحـظ علماء الفيزياء في القرن التاسع عشر أن بعض أشكال السرطان، مثل سرطان الثدي والمبيض، يميل إلى أن يمتد في العائلات، وهذا في حد ذاته لا يثبت وجود سبباً وراثيّاً: العائلات لا تشترك في الجينـات فحسب، لكن في العادات والفيروسات والأغذيـة والتعرض للمـواد الكيميائيـة والسلوكيـات العصابية، وكلها عوامـل، في وقت أو آخر، متورطةٌ في كونها أسباباً للسرطان. لكن أحياناً مـا يكون تاريـخ العائلة ملفتاً لدرجة تجعل من غـير الممكن تجاهل السبب الوراثي (وبالتالي السبب الجيني).

في عام 1872 عالج هيلاريو دو جوفا Hilário de Gouvêa –وهو طبيب عيون برازيلي يمارس مهنته في ريو– طفلاً صغيراً مصاباً بسرطان نادر في العين يُسمى ورم أرومي شبكي retinoblastoma بإزالة العين جراحيّاً. ونجا ذلك الطفل وكبر وتزوج امرأة ليس لديها تاريخ عائلي في الإصابة بالسرطان. ثم أنجب الزوجان عدة أطفال، وأُصيبت ابنتان منهما بنفس مرض والدهما في كلتا العينين، ووافتهما المنيّة. أورد دي جوفا هذه الحالة باعتبارها لغزاً محيراً، ولم يكن دي جوفا يملك لغة علم الوراثة، لكن بالنسبة للملاحظين الذين أتوا من بعده أوحت الحالة بوجود عامل موروث (عاشَ) في الجينات وسبَّب السرطان. إن مثل هذه الحالات كانت نادرةً جدّاً، بحيث كان من الصعوبة بمكان اختبارُ الفرضية تجريبيّاً، وتم تجاهل تقرير دي جوفا تماماً.

وقعت الحالة الثانية التي أحاط فيها العلماء بالسبب المؤدي لحدوث السرطان –تقريباً بإصابة النقطة المحورية للتسرطن– بعد عدة عقود من الحالة البرازيلية الغريبة. ففي العقد الأول من القرن العشرين لاحظ (توماس هنت مورجان) Thomas Hunt Morgan –اختصاصي علم وراثة ذبابة الفاكهة في كولومبيا– أن الحشرات المتحولة ظهرت من وقت لآخر داخل مجموعة حشراته. وتعرف المتعضيات المتحولة في علم الأحياء بأنها متعضيات تختلف عن العادية، فلاحظ مورجان أن المجموعة الضخمة من الحشرات التي لها أجنحة عادية قد تنجب من وقت لآخر (وحشاً) له أجنحة خشنة أو حواف ناتئة، واكتشف مورجان أن أشكال الطفرات هذه كانت نتيجة تغيرات في الجينات، وأن الطفرات يمكن أن تُحمل من

جيل للذي يليه.

لكن ما أسباب حدوث هذه التحولات أو الطفرات Mutations؟ في عام 1928 اكتشف هرمان جوزيف مولر Hermann Joseph Muller –وهو أحد تلامذة مورجان– أن الأشعة السينية يمكن أن تزيد بقدر شاسع معدل الطفرة أو التحول في ذبابة الفاكهة.. وفي كولومبيا أنتج مورجان ذباباً متحولاً بطريقة تلقائية (حينما ينسخ الحامض النووي DNA أثناء انقسام الخلية، يولّد الخطأ في النسخ من وقت لآخر تغييراً عرضيّاً في الجينات، وبالتالي يسبب الطفرات) ووجد مولر أن بوسعه التسريع في حدوث هذه الحالات. وعن طريق استخدام الأشعة السينية لقصف ذباب الفاكهة أدرك مولر أن بمقدوره إنتاج مئات الحشرات المتحولة خلال أشهر قليلة، أكثر مما أنتجه مورجان وزملاؤه باستخدام برنامجهم للتربية واسعة النطاق خلال ما يقرب من عقدين.

أفضى الرابط بين الأشعة السينية والتحولات تقريباً بكل من مورجان ومولر إلى حافة إدراك جوهري بشأن السرطان، فقد كان من المعروف أن الإشعاع يسبب السرطان. (تذكّر مرض اللوكيميا الذي أصيبت به ماري كوري، وسرطان اللسان لصنّاع ساعات الراديوم). وطالما أن الأشعة السينية تسبب أيضاً التحولات في جينات ذبابة الفاكهة، فهل يكون السرطان مرض تحولات؟ وطالما أن التحولات هي تغيرات في الجينات، فهل تكون التغيرات الجينية (سبباً وحيداً) للسرطان؟

لو كان (مولر) ومورجان، التلميذ والمعلم، جَمَعَا مهاراتهما العلمية الهائلة لكان بإمكانهما أن يجيبا عن هذا السؤال ويكشفا النقاب عن هذا

الرابط الجوهري بين التحولات والسرطان، لكن بمجرد أن صارا زميلَيْنِ مقربَيْنِ، أصبح التنافس بينهما محموماً. ونظراً لأن مورجان أصبح مع تقدمه في العمر مشاكساً وسريع الانفعال ومتصلباً في الرأي، فقد رفض أن يقرّ لمولر بنظريته عن التطفير إقراراً كاملاً؛ إذ اعتبرها ملاحظةً مشتقةً من عمله بصورة كبيرة. وكان مولر بدوره حساساً ولديه جنون عظمة، لذا فقد شعر أن مورجان سرق أفكاره وصار له نصيب غير مستحق من الفضل. وفي عام 1932، وبعد أن نقل معمله إلى تكساس، توغل مولر ذات يوم في غابة قريبة وابتلع أقراص نوم في محاولة للانتحار، ورغم أنه نجا من هذه المحاولة، لكنه ظل متلبساً بالقلق والاكتئاب وانحسر إنتاجه العلمي في السنوات التالية.

في المقابل ظل مورجان متشائماً في عناد بشأن قيمة عمل ذبابة الفاكهة في فهم الأمراض البشرية. وفي عام 1933 حصل مورجان على جائزة نوبل في الفسيولوجيا (علم وظائف الأعضاء) على عمله في وراثيات ذبابة الفاكهة الذي كان له تأثيرٌ كبيرٌ (كما سيحصل مولر على جائزة نوبل بعد ذلك بمفرده في 1946). لكنه كتب نقداً ذاتيّاً بشأن القيمة الطبية لعمله: (الإسهام الأهم على الإطلاق للطب الذي قدمه علم الوراثة هو -في رأيي- إسهام فكري). وفي وقت ما بعد ذلك في المستقبل، تخيل وجود تقارب بين الطب والوراثة، وفكّر متأملاً: (قد يريد الطبيب على الأرجح أن يستدعي أصدقاءه المشتغلين بالوراثة لأجل الاستشارة!).

لكن مثل هذه (الاستشارة) بدت غير محتملة بالنسبة لاختصاصيي الأورام في أربعينيات القرن العشرين.. لقد تباطأ البحث عن سبب جيني

للسرطان منذ بوفري. وكان انقسام الخلية المرضي مرئيّاً في النسيج السرطاني، لكن علماء الوراثة وعلماء الأجنة فشلوا في الإجابة عن السؤال الرئيس: ما أسباب انقسام الخلية وتحولها بشكل فجائي من عملية منظمة بشكل رائع إلى فوضى؟

وبصورة أعمق كان الفشل من نصيب نوع من الخيال البيولوجي، فلقد قفز عقل بوفري بشكل أكروباتي من قنفذ البحر إلى السرطان، وعقل مورجان من نبتات البازلاء إلى ذبابة الفاكهة. ويُعزى ذلك جزئيّاً إلى أن علم الأحياء نفسه كان يقفز من متعضٍّ إلى آخر، مكتشفاً مخططات خلوية نظامية تسير بعمق عبر كل عالم الأحياء، لكن اتضح أن توسيع هذا المخطط ليشمل الأمراض البشرية يعد مهمةً صعبةً للغاية. وفي كولومبيا جمع مورجان مجموعةً جيدةً من ذباب الفاكهة الضخمة (الوحوش)، لكن ما من واحدة منها شابهت –ولو من بعيد– المرض البشري الحقيقي. وبدت فكرة أن الطبيب المعالج للسرطان قد يستدعي صديقاً مختصّاً في علم الوراثة، ليساعده على فهم الفسيولوجيا المَرَضية للسرطان؛ بدت فكرةً مضحكةً.

سوف يعود باحثو السرطان إلى لغة الجينات والتحولات مرةً أخرى في سبعينيات القرن العشرين، لكن الرحلة –رجوعاً إلى هذه اللغة وإلى السبب (الوحيد) الحقيقي للسرطان– ستصبح رحلةً مربكةً عبر أرض علم الأحياء الجديد، وخمسين سنة أخرى.

تحت مصابيح الفيروسات

(أشياء طائرة مجهولة الهوية (UFO)، ورجال ثلج مقتاء، ووحش بحيرة لوخ نيس Loch Ness، والفيروسات المسببة للسرطان في البشر)

ميديكال وورلد نيوز

حول أربعة (أشياء غامضة) تناولها الكثيرون وذاع صيتها دون أن يراها أحد

Medical World News، 1974

قال اختصاصي الكيمياء الحيوية آرثر كورنبيرج Arthur Kornberg مازحاً ذات مرة: إن مبحث البيولوجيا في أيامه الأولى كان يعمل في الغالب كالرجل، في القصة الشهيرة التي أصبحت مضرباً للمثل، الذي كان يبحث باهتياج شديد عن مفاتيحه تحت مصباح في الشارع. وعندما يقوم أحد المارة بسؤال ذلك الرجل عما إذا كان قد أضاع مفاتيحه في ذلك المكان، يرد عليه بأنه في الحقيقة قد أضاعها في المنزل، إلا أنه يبحث عنها تحت المصباح لأن (الضوء تحته أشد سطوعاً).

في الفترة التي سبقت فجر علم البيولوجيا الحديث كان من الصعب جدّاً إجراء تجارب على الكائنات البيولوجية، وكان من غير الممكن توقُّع نتائج عمليات التلاعب البيولوجية، مما قيَّد العلماء كثيراً فيما يتعلق بالخيارات التجريبية، فكان يتم إجراء التجارب على النماذج الأكثر بساطةً من الكائنات الحية مثل ذباب الفاكهة، وقنافذ البحر، والبكتيريا، والفطريات المخاطية؛ نظراً لأن الضوء هناك يكون الأكثر سطوعاً.

وبالنسبة لبيولوجيا السرطان كان فيروس ساركوما روس Rous يمثل

تلـك العلامة المضيئة الوحيدة، فمن المُسلَّم به أن هذا الفيروس هو فيروس نادر يتسبب في حدوث مرض السرطان لدى أحد أنواع الدجاج[1]، لكنه كان الطريقـة الأكثر تأكيداً لإحداث سرطـان حقيقي لدى أحد الكائنات الحية.

وقـد أدرك باحثو مرض السرطان أن الأشعة السينية، والسُّخام، ودخان السجائـر، والأسبستوس كانت بمثابـة عوامل خطورة أكـثر شيوعاً فيما يتعلق بالسرطان الذي يصيب البشر، كما سمعوا بتلك الحالة الغريبة لأسرة برازيليـة بدت كما لو أنها كانت تحمل ورمـاً سرطانياً شبكياً في جيناتها. لكن القدرة على التلاعب بالسرطان في بيئة تجريبية ظلت خاصية تفرَّد بها فيروس رُوس، مما جعله يقف في منتصف مسرح الأحداث ويستحوذ على جميع الأضواء.

وقـد تعـززت جاذبية دراسـة فيروس رُوس بدرجة أكـبر بفضل القوة المذهلة لشخصية بيتون روس Peyton Rous، فقد اتسمت شخصية روس بالقـوة والقدرة علـى الإقناع والتصميم، الأمر الـذي جعل هناك ارتباطاً شبه أبوي بينه وبين فيروسه، ولم تكن لديه رغبة في الاستسلام إلى أية نظرية أخرى حول سبب المرض. وقد أقرَّ بأن اختصاصيي علم الأوبئة أظهروا أن عوامـل مسرطنة خارجية المنشأ كانـت مرتبطة بالسرطان (أظهرت دراسة دُول وهِيـل، المنشورة في عام 1950، بوضوح وجـود رابط بين التدخين

(1) في النهايـة سيتسم اكتشاف فيروسات أخرى مسببة للإصابـة بالسرطان، مثل الفيروس القِـرْدِيّ وفيروسة الورم الحُلَيميّ في عامي 1960 – 1983 على التوالي.

وزيـادة معدل الإصابة بسرطان الرئة)، لكن هـذا الأمر لم يقدم أي تفسير آلي لأسباب الإصابة بالسرطان، وقد شعر روس بأن الفيروسات كانت هي الجواب الوحيد.

وهكذا فبحلـول أوائل الخمسينيات من القـرن العشرين كان الباحثون في مرض السرطان قد انقسموا إلى ثلاثـة معسكرات متناحرة. وقد زعم اختصاصيـو علـم الفيروسـات بقيادة رُوس أن الفيروسـات كانت هي المُسبِّبـة للسرطان، على الرغم من أنـه لم يتم كشف أي منها في الدراسات التـي أُجريت على البشر، في حين زعـم اختصاصيو علم الأوبئة من أمثال دُول Doll وهيـل Hill أنَّ موادَّ كيميائيةً خارجيةَ المنشأ كانت هي السبب في الإصابـة بالسرطـان، لكنهم لم يتمكنوا من تقديم تفسـير آلي لنظريتهم أو نتائجهـم. أمـا المعسكر الثالـث –والذي مثله خلفاء تيـودور بوفيري Theodor Boveri– فقـد وقـف عند النقطـة الطرفية الأبعـد؛ فقد كانوا يمتلكـون أدلةً عَرَضيـةً ضعيفةً على أن جينات موجـودة داخل الخلية ربما تكون هـي المُسبِّب للسرطان. لكن لم تكن لديهـم البيانات البشرية القوية التـي يمتـاز بهـا اختصاصيو علـم الأوبئة، ولا الـرؤى التجريبيـة الرائعة التي لـدى اختصاصيي علم فيروسات الدواجـن. والعلم العظيم يبرز من تناقضـات عظيمة، وقد كان هناك صَـدْع يَشُقّ طريقَه عبر مركز بيولوجيا السرطان، وثمة أسئلة تفرض نفسها:

هل كان السبب وراء الإصابة بالسرطان لدى البشر عاملٌ مُعدٍ؟ هل سبَّبته مادةٌ كيميائيةٌ خارجيةُ المنشأ؟ هل سبَّبه جين داخلي؟ كيف يمكن أن تكون المجموعـات الثلاثة من العلماء قد قامت بفحص الفيل نفسه وعادت بمثل

هذه الآراء التي يشوبها اختلاف جذري حول التشريح الأساسي له؟

•••

في عام 1951 وصل اختصاصي علم فيروسات الشاب هُوارد تيمين Howard Temin –والذي كان حينها في منصب باحث ما بعد الدكتوراه– إلى معهد كاليفورنيا للتقنية في باسادينا بولاية كاليفورنيا الأمريكية، وذلك لدراسة وراثيات ذبابة الفاكهة. لكن تيمين، الذي اتسم بعدم الهدوء والقلق وبمُخيِّلته الواسعة، سرعان ما ملَّ دراسة ذبابة الفاكهة، فعمد إلى تغيير مجال تخصصه، واختار أن يدرس فيروس ساركوما رُوس في مختبر ريناتو دالبيتشو Renato Dulbecco. وكان دالبيتشو أرستوقراطيّاً من كالابريا –جنوب إيطاليا– اتسم بلطفه وأخلاقه الرفيعة للغاية، وقد أدار مختبره في معهد كالتيك Caltech عن بُعد بأسلوب يتسم بالتخفيف من السيطرة الإدارية إلى حدٍّ بعيد. وكان تيمين مُرشَّحاً مثاليّاً للعمل في هذا المختبر، فإذا كان دالبيتشو يريد الإدارة عن بُعد فإن تيمين كان يرغب في الاستقلالية. وقد وجد تيمين بيتاً في باسادينا مع العديد من العلماء الشباب الآخرين (والذين كان من بينهم جون كيرنز John Cairns، الذي كتب مقالاً بعد ذلك بعنوان (الحرب على السرطان) War on Cancer نشره في مجلة ساينتيفيك أمريكان Scientific American) وأمضى وقته في طهي وجبات غير عادية في أوعية مشتركة، إلى جانب الحديث بشكل مستمر حول الألغاز البيولوجية خلال الأوقات المتأخرة من الليل.

وفي المختبر أيضاً كان تيمين يعمل على إعداد تجربة كان من المحتم أنها ستبوء بالفشل، فحتى أواخر الخمسينيات من القرن العشرين كان

يعـد فيروس ساركوما روس هو المسبِّب لأورام الدجاج الحي فقط. وأراد تيمن –الـذي كان يعمل مع هاري روبين– أن يدرس كيفية قيام الفيروس بتحويـل الخلايـا الطبيعية إلى خلايا سرطانية. ولعمـل ذلك احتاج الاثنان إلى نظام مُبسَّط إلى حد كبير؛ نظام خالٍ من الدجاج ومن الأورام ومشابه للبكتيريا في طبق بتري. وهكذا فقد تصور تيمين إمكانية خلق سرطان في طبـق بتري، وقد نجح في تحقيق هذا الأمر في عام 1958، وهو العام السابع لـه في مختبر دالبيتشو؛ حيث أضاف فيروس ساركوما روس إلى طبقة من الخلايا الطبيعية في طبـق بتري. وقد حفزت العدوى التي التقطتها الخلايا نموهـا بشكل خارج عن السيطرة، مما أجبرهـا على تشكيل تلال مشوهة الشـكل، ضئيلة الحجم تحتوي مئات من الخلايـا التي سماها تيمين بالبُؤَر (جمـع بُـؤرَة). ويرى تيمين أن هـذه البُؤَر تُمثّل سرطانـاً مُقطَّراً في شكله الأساسي الأولي: خلايا تنمو دون توقف وبشكل خارج عن السيطرة، أو انقسام فتيلي باثولوجي pathological mitosis.

لقـد كانت القوة الدافعة الهائلة لمُخيِّلـة تيمين هي ما سمح له بالنظر إلى كومة ضئيلة من الخلايا وإعادة تخيُّلها كالجوهر لمرض نظامي منتشر يفتك بالبشر. لكـن كان لدى تيمين اعتقادٌ بأن الخليـة، وتفاعلها مع الفيروس، تمتلك جميـع المكونات البيولوجيـة الضرورية لدفع العمليـة الخبيثة، لقد خرج العفريت من قمقم الكائن الحي.

يستطيـع تيمين الآن استخـدام فيروسه الذي نمَّاه في طبق من أجل إجراء تجـارب كان مـن شبـه المستحيـل إجراؤها علـى حيوانـات كاملة، وقد تمخَّضـت عن إحدى تجاربـه الأولية –التي أجراهـا باستخدام هذا النظام

في عـام –1959 نتيجةً غير متوقعـة، فالفيروسات في العادة تصيب الخلايا بالعدوى، وتنتج المزيد من الفيروسات، فتُعدي المزيد من الخلايا، لكن هذا يحـدث دون أن تؤثر بشكل مباشر على التركيبـة الوراثية للخلية (DNA الدنا).

وعلى سبيل المثال، يُصيب فيروس الإنفلونزا خلايا الرئة بالعدوى، فينتج المزيـد من فيروسات الإنفلونزا دون تـرك بصمة دائمة على جيناتنا؛ إذ إنه مـع التخلُّص من هـذا الفيروس يعود (الدنا) الخاص بنـا إلى سابق عهده، لكن فيروس ساركوما روس تصرَّف بشكل مختلف؛ فما أن أصاب الخلايا بالعدوى، نجده وقـد ارتبط بـ (دنا) DNA الخلية ارتباطاً ماديّاً، وبهذا غيَّر مـن التركيب الجينـي أو الجينوم الخاص بها. وقد كتـب تيمين يقول: (إن الفيروس، بالمعنى التركيبي والوظيفي، يصير جزءاً من جينوم الخلية).[1]

وقد حيرت الملاحظة، التـي مفادها: أن نسخة (دنا) DNA من جينات الفيروس يمكـن أن تربط نفسهـا تركيبيّـاً بجينات خليـة؛ حيرت تيمين ودالبيتشـو، وأثـارت مشكلة مفاهيميـة أكثر غموضاً، ففـي الفيروسات تكون الجينات محمولةً في شكل الحمض النووي الريبوزي RNA الوسيط، حتى إن بعض الفيروسات قد تستغني عن نسخة الجينات الأصلية الخاصة بالدنـا، وتحتفظ بجيناتها في شكل (الرنا) RNA الذي تتم ترجمته مباشرةً إلى بروتينات فيروسية ما أن يصيب الفيروس إحدى الخلايا.

(1) كان تصريح تيمين هذا تخمينيّاً، لكنه حمل حدْساً بيولوجيّاً لا يُخطئ، ولم يتم التوصل إلى دليل رسمي على الارتباط التركيبي بين جينات فيروس ساركوما روس والجينوم الخاص بالخلية إلا بعد ذلك بسنوات.

وقد عرف تيمين –من خلال أبحاث قام بإجرائها باحثون آخرون– أن فيروس ساركوما روس هو أحد فيروسات (الرنا) تلك، لكن إذا بدأت جينات الفيروسات في صورة (رنا)، فكيف يمكن أن تتحوَّل نسخة من جيناته إلى (دنا)؟

إن العقيدة المركزية لعلم البيولوجيا تمنع مثل هذا التحوُّل؛ إذ تفترض هذه العقيدة أن المعلومات البيولوجية ترتحل فقط عبر طريق ذي اتجاه واحد من (الدنا) إلى (الرنا) إلى البروتينات، وهو ما دفع تيمين للتساؤل متعجباً من كيفية انقلاب (الرنا) بحركة بهلوانية ليصنع نسخة (دنا) من نفسه سائراً في الاتجاه الخطأ عبر الطريق الأحادي الاتجاه للمعلومات البيولوجية!!

أصبحت لدى تيمين ثقةٌ عمياءُ في أنه في حال عدم توافق البيانات مع العقيدة، فإن العقيدة –لا البيانات– تحتاج إلى تغييرها، وقد افترض أن فيروس ساركوما روس كان يحمل خاصيةً مميزةً، وهي خاصية لم يوجد لها مثيلٌ من قبل في أي كائن حي آخر؛ ألا وهي قدرته على إعادة تحويل (الرنا) إلى (الدنا).

ويُعرَف تحوُّل الدنا إلى رنا في الخلايا العادية بالاستنساخ transcription، ولهذا فإنه لا بد أن ذلك الفيروس (أو الخلية المصابة بالعدوى) كان يتمتع بالقدرة العكسية؛ ألا وهي الانتساخ العكسي reverse transcription.

ويسترجع اختصاصي علم الفيروسات مايكل بيشوب Michael Bishop هذا الأمر بعد مرور 25 عاماً عليه قائلاً: (كانت لدى تيمين فكرةٌ غامضةٌ عن هذا الأمر، لكن دليله كان ظرفيّاً وهشّاً لدرجة لم يكن في استطاعته معها إقناع أي شخص بفكرته؛ إذ إن هذه الفرضية لم تجلب له

سوى السخرية منه والحزن).

•••

في البداية لم يكن بإمكان تيمين أن يقنع نفسه، وقد أعدَّ عرْضاً جريئاً لكنه كان بحاجة إلى دليل، فعقد تيمين العزم على إيجاد دليل تجريبي على صحة كلامه، وقام بنقل مختبره إلى مختبر ماكاردل McArdle بولاية ويسكونسن عام 1960، وكانت ماديسون Madison مكاناً متجمداً بعيداً منعزلاً على الصعيدَيْنِ الجغرافي والفكري، وذلك على خلاف معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا، لكنها كانت مناسبةً بالنسبة لتيمين؛ حيث كان في حاجة إلى الهدوء في وقت كان يقف فيه –دون أن يعي ذلك– عند حافة ثورة جزيئية. وكان تيمين يخطط خلال سيره اليومي عبر ممشى ليكشور Lakeshore path، المُغطَّى بثلج سميك، لإجراء تجارب بهدف الوصول إلى دليل يثبت هذا التدفق العكسي للبيانات من الرنا RNA إلى الدنا DNA.

إن الفكرة ذاتها كانت تجعله يقْشَعِرّ؛ إذ إنها كانت تعني أن جزيئاً Molecule يمكنه كتابة التاريخ رجوعاً إلى الخلف، وأن يعكس التدفق الذي لا يهدأ للمعلومات البيولوجية نحو الأمام محولاً إياه إلى الخلف. ولإثبات وجود مثل هذه العملية، يحتاج تيمين إلى أن يعزل في أنبوبة اختبار الإنزيم الفيروسي الذي يمكنه عكس عملية الانتساخ، وأن يثبت أنه قادرٌ على صنع نسخة دنا DNA من الرنا RNA. وفي سعيه لعزل هذا الإنزيم خلال الستينيات من القرن العشرين، عيَّن تيمين باحثَ مَا بعد الدكتوراه يابانيّاً يُسمَّى بساتوشي ميزوتاني Satoshi Mizutani، وكانت مهمة ميزوتاني

تتمثل في تنقية إنزيم الانتساخ العكسي هذا من خلايا مصابة بالفيروس.

كان عمل ميزوتاني بمثابة كارثة؛ إذ يسترجع أحد الزملاء قائلاً: (إنه لم يكن اختصاصي بيولوجيا خلية في الأساس، وقد لوَّث الخلايا، ونقل العدوى إلى المزارع، وأنمى كرات من الفطر في أطباق بتري، ونتيجة لشعوره بالإحباط، عمد تيمين إلى نقل ميزوتاني إلى مشروع لا يشتمل على وجود خلايا على الإطلاق. وإذا لم يكن بمقدور ميزوتاني التلاعب بالخلايا، فإنه يمكنه أن يحاول تنقية الإنزيم من المستخلصات الكيميائية المأخوذة من الخلايا المصابة بالفيروس، وقد توافقت هذه الخطوة مع المهارات الطبيعية لميزوتاني؛ حيث إنه كان كيميائيّاً موهوباً إلى حدٍّ بعيد، فبين عشية وضحاها التقط نشاطاً إنزيميّاً متقلباً ضعيفاً في الخلاصات الخلوية لفيروس روس، والذي كان قادراً على تحويل الرنا RNA إلى دنا DNA.

وعندما أضاف الرنا RNAإلى هذه الخلاصة الخلوية، كان بإمكانه (مشاهدة) الإنزيم وهو يصنع نسخة دنا RNA؛ أي وهو يعكس عملية الانتساخ، وبهذا يكون تيمين قد حصل على الدليل الذي يحتاج إليه، ولم يكن فيروس ساركوما روس فيروساً عاديّاً؛ إذ إنه كان في مقدوره كتابة المعلومات الوراثية بصورة عكسية، حيث كان فيروساً قهقريّاً retrovirus.[1]

وفي معهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا MIT في بوسطن، التقط

(1) قام اختصاصيو علم الفيروسات بسك مصطلح الفيروس القهقري فيما بعد.

اختصاصي فيروسات شاب آخر وهو ديفيد بالتيمور David Baltimore إشارة على نشاط لتحويل الرنا RNA إلى دنا DNA لكن في فيروس قهقري مختلف، وقد قابل بالتيمور –الذي اتسم بالذكاء والاندفاع ووحدة الهدف– هوارد تيمين خلال الأربعينيات من القرن العشرين في المعسكر الصيفي للعلوم في مِين Maine، حيث كان تيمين يعمل كمساعد تدريس، وبالتيمور كطالب، ونشأت بينهما علاقة صداقة. وقد افترقا بعد ذلك لمدة عقد من الزمان، لكن مساراتهما الفكرية ظلت تتلاقى، وبينما كان تيمين يعمل على استكشاف الانتساخ العكسي لدى فيروس ساركوما روس في ماديسون، شرع بالتيمور في جمع الأدلة على أن فيروسه القهقري كان يمتلك هو الآخر إنزيماً يمكنه تحويل الرنا RNA إلى دنا DNA. وكان هو الآخر على بعد خطوات من التمكن من عزل هذا الإنزيم.

في ظهيرة يوم 27 مايو 1970، وبعد مرور بضعة أسابيع على اكتشاف تيمين دليلا أوليّاً على وجود الإنزيم الذي يقوم بتحويل الرنا إلى دنا في مختبره؛ استقل الطائرة المتوجهة إلى هيوستن لعرض عمله في المؤتمر الدولي العاشر لمرض السرطان. وفي صباح اليوم التالي مشى تيمين إلى مبنى الاجتماعات، الذي كان يبدو على شكل كهف، في مركز هيوستن المدني، وكان خطاب تيمين تحت عنوان: (دور الدنا في انتساخ فيروسات الرنا) The Role of DNA in the Replication of RNA Viruses، وهو عنوان تم التلطيف من وقعه عن عمد، وكانت الجلسة قصيرةً لم تتجاوز خمس عشرة دقيقة، وقد امتلأت الحجرة في الأساس باختصاصيي الفيروسات المُسبِّبة للأورام، وكان العديد منهم قد بدأ يغلبه النعاس بالفعل.

لكن ما أن بدأ تيمين في الكشف عما توصل إليه من نتائج، دفعت أهمية حديثه مستمعيه إلى الانتباه واليقظة، وكما يسترجع أحد الباحثين الأمر: (كان كل شيء يبدو ظاهريّاً عبارة عن كيمياء حيوية جافة للغاية.. فقد تحدث تيمين باطّراده المعتاد وبنبرته الحادة دون أن يقدم أي دليل على الإثارة).

بيد أن أهمية هذا العمل تبلورت بروزاً من هذا الاطّراد الرتيب الجاف حول موضوعات كيميائية حيوية؛ إذ إن حديث تيمن لم يكن مجرد حديث عن فيروسات، لكنه كان يعمل بصورة منهجية على تقويض أحد المبادئ الأساسية لعلم البيولوجيا. وشعر مستمعوه بالهدوء والراحة، كما ساد القاعة هدوء مشوب بالدهشة في الوقت الذي وصل فيه تيمين إلى منتصف حديثه، وكان العلماء الجالسون بين الحضور يدونون الملاحظات بحماس شديد مائين صفحة بعد أخرى بكتابات مقتضبة منجزة بغير عناية.

ويسترجع تيمين ما حدث قائلاً: (بمجرد خروجنا من الحجرة كان بالإمكان مشاهدة الأشخاص يتحدثون باستخدام الهواتف، حيث اتصل أشخاص بآخرين في مختبراتهم)؛ إذ لم يترك إعلان تيمين عن أنه قد حدَّد النشاط الإنزيمي –الذي طال السعي من أجل التوصل إليه في الخلايا المصابة بالفيروس– مجالاً للشك في النظرية، فيمكن أن يقوم الرنا RNA بتوليد دنا DNA، كما يمكن أن يصبح جينوم أحد الفيروسات المسببة للسرطان جزءاً ماديّاً من جينات إحدى الخلايا.

وقد عاد تيمين إلى ماديسون في صباح اليوم التالي ليجد مختبره وقد غمرته الرسائل الهاتفية، والتي كانت أكثرها استعجالاً هي تلك الرسالة

الـواردة مـن ديفيد بالتيمور، والـذي كان قد استشفَّ فكـرةً غامضةً من أخبار خطاب تيمين في المؤتمر، وقد أعاد تيمين الاتصال به:

بالتيمور: (أنت تعرف أن هناك (إنزيماً) في جزيئات الفيروس).

تيمين: (أعرف ذلك).

وقد صُعِقَ بالتيمور –الذي كان قد أبقى عمله تحت درجة كبيرة للغاية من السرية– لسماع هذا الأمر قائلاً: (كيف عرفت هذا؟).. (لقد وجدناه).

كان بالتميـور قد عـثر عليه أيضاً؛ حيث تعرف هـو الآخر على النشاط الإنزيمـي المُحوِّل الدنـا DNA إلى رنا RNA من جزيئـات الفيروس. وقد توصـل كل من المختبرين اللذين كان يعمل كل منهما بمعزل عن الآخر إلى النتيجـة ذاتها، وقد أسرع كل من تيمـين وبالتيمور إلى نشر ملاحظاتهما، وظهـر تقريراهما المتماثلان أحدهما خلـف الآخر في مجلة نيتشر Nature العلمية في صيف عام 1970.

وقد اقترح كل من تيمين وبالتيمور في ورقتيهما البحثيتين نظريةً جذريةً جديـدةً حول دورة حياة الفيروسات القهقريـة؛ حيث افترضا أن جينات الفيروسـات القهقريـة توجد في شكل رنا RNA خـارج الخلايا، وعندما تقوم فيروسات الرنا RNA هذه بإصابة الخلايا بالعدوى، فإنها تقوم بعمل نسخـة دنا DNA من جيناتها، وتربط هذه النسخة بجينات الخلية، وتقوم نسخـة الدنـا DNA هذه –التي تُعرَف بطليعة الفيروس– بعمل نسخ رنا RNA من نفسها، ثم يعاد توليد الفيروس من جديد –مثل العنقاء– ليشكل فيروسات جديـدة، وهكذا فإن الفيروس يتحول مـن حالة إلى أخرى في حركـة مكوكية؛ حيـث ينشأ من الجينـوم الخلوي ويتداعـى ثانية من رنا

RNA إلى دنا DNA إلى رنا RNA ومن رنا RNA إلى دنا DNA إلى رنا RNA، وهكذا إلى ما لا نهاية.

•••

لقد تبنى علماء مرض السرطان نظرية تيمين على الفور كتفسير آلي محتمل لمرض السرطان، بينما تجاهلها اختصاصيو علم الأورام إلى حدٍّ بعيد في بادرة تؤكد حالة الفصام التي سادت الموقف خلال تلك الفترة. لقد كان العرض الذي قدمه تيمين في هيوستن جزءاً من اجتماع سنوي ضخم حول مرض السرطان، وقد استقل كل من فاربر Farber وفراي Frei الطائرة من بوسطن لحضوره. لكن هذا المؤتمر جسَّد الفصل الذي يكاد يكون من غير الممكن تخطيه بين علاج السرطان وعلم السرطان. وقد جرت مناقشة العلاج الكيميائي والجراحة في إحدى الحجرات، وتمت مناقشة التسرطن الفيروسي في أخرى، وقد بدا الأمر كما لو أنه قد تم تشييد فاصل مغلق عبر منتصف عالم السرطان، بحيث يكون (المُسبِّب) في أحد الجانبين و(العلاج) في الجانب الآخر. ولم يتنقل بين هذين العالمين المنعزلين سوى عدد قليل من العلماء واختصاصيي علم الأورام السريري، وقد عاد كل من فراي وفاربر إلى بوسطن دون أي تغيير يذكر في مسار أفكارهما حول كيفية علاج السرطان.

لكن بالنسبة لبعض العلماء ممن حضروا المؤتمر، فإن عمل تيمين عند دفعه إلى نهايته المنطقية يقترح تفسيراً آليّاً قويّاً لمرض السرطان، وبالتالي مساراً واضحَ المعالمِ نحو التوصل لعلاج له. وقد سمع سول شبيجلمان Sol Spiegelman، وهو اختصاصي فيروسات من جامعة كولومبيا، اشتهر

بحماسه الشديد الذي يتسبب في إشعال الحرائق في مختبره وطاقته الهائلة؛ سمع حديث تيمين، وقام على الفور ببناء نظرية بارزة منه، وهي نظرية شديدة المنطقية، لدرجة أن شبيجلمان يكاد يكون بإمكانه استحضار حقيقة منها. وقد اقترح تيمين أن فيروس رنا RNA يمكنه أن يدخل خلية، وأن يصنع نسخة دنا RNA من جيناته، وأن يربط نفسه بجينوم الخلية، وكان شبيجلمان مقتنعاً بأن هذه الآلية يمكنها –عبر آلية غير معروفة بعد– أن تنشِّط جيناً فيروسيّاً، ويجب أن يقوم ذلك الجين الذي جرى تنشيطه بتحفيز الخلية المصابة بالعدوى على التكاثر، مطلقاً بذلك انقساماً فتيليّاً باثولوجيّاً؛ ألا وهو السرطان.

لقد كان هذا الشرح جذاباً للغاية، وسيتم دمج نظرية روس الفيروسية حول منشأ السرطان مع نظرية بوفيري الخاصة بالجينات الداخلية. وقد أوضح تيمين أن الفيروس يمكن أن يصبح عنصراً داخليَّ المنشأ مرتبطاً بجينات الخلية، وهكذا فإن انحرافاً داخليَّ المنشأ وعدوى خارجية المنشأ سيكونان مسؤولين عن الإصابة بالسرطان. ويسترجع روبرت واينبيرج Robert Weinberg –اختصاصي بيولوجيا السرطان في معهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا– ما حدث قائلاً: (لم يستغرق تحوُّل شبيجلمان إلى العقيدة الجديدة (لفيروسات السرطان) سوى دقائق؛ إذ عاد إلى مختبره في جامعة كولومبيا بمدينة نيويورك في اليوم التالي (لخطاب تيمين)، وقام بتكرار ذلك البحث).

سابق شبيجلمان الزمن لإثبات أن الفيروسات القهقرية كانت السبب وراء الإصابة بالفيروسات لدى البشر، ويسترجع واينبيرج ذلك قائلاً:

(لقد أصبح هذا الأمر شغله الشاغل). وسرعان ما آتت هذه الهواجس ثمارها؛ فبالنسبة لخطة العمل الخاصة بشبيجلمان، كان يحتاج لإثبات أن السرطانات البشرية لها جينات فيروسات قهقرية مخبأة بداخلها، وفي إطار عمله السريع والجاد عثر شبيجلمان على آثار فيروسات قهقرية في سرطانات ابيضاض الدم، والثدي، والأورام اللمْفيّة، والساركومات، وأورام المخ، والأورام الميلانينية البشرية؛ حيث وجد هذه الآثار في جميع السرطانات البشرية التي قام بفحصها تقريباً. وسرعان ما تم إنعاش البرنامج الخاص لفيروسات السرطان، الذي دُشِّن في الخمسينيات من القرن العشرين للبحث عن فيروسات السرطانات البشرية. وكان هذا البرنامج يحتضر على مدار عقدين من الزمان، وفي نهاية المطاف كانت توجد آلاف الفيروسات المسببة للسرطان، والتي اكتُشفت بعد فترة من الزمن، وقد انهمر المال على مختبر شبيجلمان من خزائن البرنامج الخاص لفيروسات السرطان، حيث إنه كان بمثابة هوس مشترك على نحو مثالي بين كلا الطرفين؛ إذ غذّت أموال بلا حصر حماساً بلا حدود والعكس صحيح، فكلما بحث شبيجلمان عن فيروسات قهقرية في الخلايا السرطانية، زاد عثوره على مثل هذه الفيروسات، وزاد المال المرسل إليه.

لكن تبيَّن في نهاية المطاف أن الجهود التي بذلها شبيجلمان كانت معيبةً من حيث المنهجية المتبعة؛ ففي سعيه المحموم لاكتشاف فيروسات قهقرية في الفيروسات البشرية، دفع شبيجلمان الاختبار المستخدم في اكتشاف الفيروسات بشدة، لدرجة أنه رأى فيروسات أو آثار فيروسات لم تكن موجودةً. وعندما حاولت مختبرات أخرى في جميع أنحاء الدولة تكرار

هـذا الاختبـار في أواسـط السبعينيات من القـرن العشريـن، لم تُكتشَف فيروسـات شبيجلمـان في أي مكان، كما تبـيَّن أن سرطانـاً بشريّاً واحداً –وهـو نـوع نادر مـن ابيضاض الـدم مستوطـن في بعض أجـزاء البحر الكاريبـي– كان ناتجاً عن فيروس بشـري قهقري. وكتب واينبيرج يقول: (تسلل الفيروس البشري الذي كانت الآمال متعلقةً عليه مبتعداً في غياهب الظلمـات، ولم تنجح مئـات الملايين من الدولارات التـي أنفقها البرنامج الخاصـ للسرطانات الفيروسية من جعله يصير حقيقةً، ولم يغادر الصاروخ منصة الإطلاق مطلقاً، حيث ظل هذا المسعى مكبلاً مكانه).

لقـد كان حَدَس شبيجلمان فيمـا يتعلق بالفيروسـات القهقرية البشرية نصـف صحيح ونصف خاطئ؛ إذ إنه كان يبحث عن النوع الصحيح من الفيروسات، لكن في النوع الخاطئ من الخلايا، وسوف يتبيَّن أن الفيروس القهقـري هو المُسبِّب لمرض مختلف وليس السرطان. وقد تُوفِّي سبيجلمان في عـام 1983 من جرّاء الإصابة بسرطـان البنكرياس، وذلك بعد أن كان قـد سمع بمرض غريب ينشأ فيما بين الرجـال المثليين جنسيّاً والأشخاص الذين يخضعون لعمليات نقل دم في كل من نيويورك وسان فرانسيسكو، وبعد عام واحد من وفاة سُول شبيجلمان في نيويورك، جرى أخيراً تحديد سبب ذلك المرضـ؛ إذ إنه كان فيروساً قهقريّاً بشريّاً يُعْرَف بفيروس العوز المناعي البشري ((HIV.

البحث عن الجين سارك

(كما تعرف أن البوجوم Boojum يناسب حيوان السنارك Snark.

لويس كارول[1]

Lewis Carroll

لقد ضـلّ سُول شبيجلمـان Sol Spiegelman طريقه على نحو ميئوس منـه خلال بحثه عـن الفيروسات المسببـة للسرطان لـدى البشر، وكانت مشكلتـه تتعلق بالأعراض؛ حيث اعتمد علـم بيولوجيا السرطان والمعهد القومي للسرطان والبرنامج الخاص للسرطانات الفيروسية المستهدف على وجود فيروسات قهقرية مُسبِّبـة للسرطانات البشرية في أوائل السبعينيات من القـرن العشرين، لدرجة أنه عندما لم يجدوا هذه الفيروسات بدوا كما لو أنهم فقـدوا جزءاً أساسيّاً من هويتهم. فإذا لم تكن الفيروسات القهقرية المسببة للسرطانات البشرية موجودة، فلا بد أن آليةً غريبةً أخرى قد سبَّبت الفيروسـات البشرية، وبعد أن تأرجح البنـدول بشكل حاد نحو الاعتقاد بأن عدوى فيروسية هي المُسبِّب للسرطان، نجده وقد عاود التأرجح بنفس الحدة بعيداً عن هذا الاعتقاد.

كمـا استبعـد تيمين هو الآخـر فكرة كـون الفيروسـات القهقرية هي العوامل المُسبِّبـة للإصابة بالسرطان لدى البشر بحلول أواسط السبعينيات

(1) لويس كارول الاسم الحقيقي (تشارلز لوث ويدج دودجسون) (1832 – 1898) مؤلف بريطاني الجنسية، أحد أشهر مؤلفاته (أليس من بلاد العجائب) إضافة إلى أشهر قصائده صيد السنارك وهو حيوان خيالي ابتدعه لويس كارول في قصيدته. والبوجوم نوعية خاصة من السنارك

من القرن العشرين، وقد أدّى اكتشافه للانتساخ العكسي بالتأكيد إلى قلب عقيدة بيولوجيا الخلية، لكنه لم يغير فهمنا لعملية التسرطن تماماً؛ حيث توصل تيمين إلى أن الجينات الفيروسية يمكنها أن ترتبط بالجينات الخلوية، لكن هذا لم يفسر كيفية تسبب الفيروسات في الإصابة بالسرطان.

ونظراً لمواجهته تناقضاً آخر بين النظرية وما حصل عليه من بيانات، قدم تيمين حَدَسًا جريئاً آخر يرتكز مرةً أخرى على دليل ضعيف وهش للغاية؛ إذ يقول تيمين إن شبيجلمان وصائدي الفيروسات القهقرية قد خلطوا بين الصورة التمثيلية والحقيقة، وبين الرسول والرسالة؛ حيث يستطيع فيروس ساركوما روس أن يسبب السرطان عبر إدخال جين فيروسي في الخلايا. وقد أثبت هذا الأمر أن التحولات الجينية يمكنها أن تسبب السرطان، لكن تيمين يفترض أن التحولات الجينية ليست بحاجة إلى أن تنشأ بالضرورة في أحد الفيروسات، فما قام به الفيروس هو أنه أحضر الرسالة إلى داخل الخلية. ونحن في حاجة إلى تحديد هذه الرسالة المتهمة بأنها المسؤولة عن إحداث الإصابة وليس الرسول؛ لفهم كيفية نشوء السرطان. وهكذا فقد توجَّب على صائدي الفيروسات السرطانية العودة مرةً أخرى إلى فيروسهم المُسلَّط عليه الضوء، حاملين معهم هذه المرة تساؤلاتٍ جديدةً: ما الجين الفيروسي الذي أطلق الانقسام الفتيلي mitosis المَرَضي لدى الخلايا؟ وما علاقة ذلك الجين بطفرة داخلية في الخلية؟

شرع العديد من المختبرات في استهداف ذلك الجين في أوائل السبعينيات من القرن العشرين، ومن المصادفة أن جينوم فيروس ساركوما رُوس لا يتضمن سوى أربعة جينات. احتضنت كاليفورنيا بحلول ذلك الوقت

أبحاث الفيروسات السرطانية، وهناك قام اختصاصيو علم الفيروسات: ستيف مارتِن Steve Martin، وبيتر فُوجت Peter Vogt، وبيتر دويسبيرج Peter Duesberg بإعداد أشكال طافرة من فيروس روس، والتي نسخت نفسها بصورة طبيعية، لكن دون أن يكون في مقدورها إنتاج أورام، وهو ما يشير إلى تعطيل عمل الجين المُسبِّب للورم. وعبْر تحليل الجينات التي جرى تعديلها في هذه الفيروسات الطافرة، نجحت هذه المجموعات أخيراً في تحديد مَكمن القدرة المسببة للسرطان لدى فيروس ساركوما وصولاً إلى جين واحد في هذا الفيروس، وقد سمي هذا الجين sarc (تُنطَق سارك)، وهي تصغير لكلمة ساركوما sarcoma.

وهكذا فقد كان (سارك) هو الإجابة على أُحجية تيمين؛ إذ إنه كان بمثابة (الرسالة) المُسبِّبة للسرطان المحمولة من قبل فيروس ساركوما رُوس RSV، وقد أبطل كل من فوجت ودويسبيرج عمل سارك من الفيروس، وأظهرا أن الفيروس الخالي منه لن يكون في إمكانه تحفيز تكاثر الخلية أو أن يسبب تحوُّلها.

وقد خمَّنا أن سارك كان عبارة عن نوع ما من جين مُشوَّه الشكل يكتسبه فيروس ساركوما رُوس خلال تطوره، ويتم إدخاله إلى الخلايا الطبيعية، وقد جرت تسميته بالجين الورميّ[1]، وهو جين قادر على أن يُسبِّب السرطان.

(1) تم سكّ مصطلح الجين الورمي في وقت سابق من قبل اثنين من العلماء العاملين في المعهد القومي للسرطان، وهما روبرت هويبنر Robert Huebner وجورج تودارو George Todaro، في عام 1969 على الرغم من اعتماده على أدلة ضعيفة.

وقد ألقى اكتشاف –عُرف بطريق الصدفة في مختبر راي إريكسون Ray Ericson بجامعة كولورادو University of Colorado –مزيداً من الضوء على وظيفة (سارك).. كان إريكسون طالب دراسات عليا في ماديسون خلال أوائل الستينيات من القرن العشرين عندما اكتشف تيمين الفيروسات القهقرية، وقد تابع إريكسون عملية اكتشاف الجين سارك في كاليفورنيا، كما شغلت وظيفة (سارك) باله وتفكيره منذ ذلك الحين. وشرع إريكسون في العام 1977 في العمل مع مارك كوليت Mark Collett وجوان بروج Joan Brugge على اكتشاف وظيفة سارك، وكان نتيجة بحثه هذا أن اكتشف أن سارك جين غير عادي؛ حيث كان يحمل شيفرة بروتين تمثل الوظيفة الأبرز له في تعديل تركيب البروتينات الأخرى عبر ربط مادة كيميائية صغيرة –وهي مجموعة فوسفات– بهذه البروتينات. وكان عمله في الأساس لعبةً معقدةً، قوامها وضع علامات على الجزيئات[1]. وفي الحقيقة فقد وجد العلماء عدداً من البروتينات المشابهة في الخلايا الطبيعية، وهي عبارة عن إنزيمات تقوم بربط مجموعات الفوسفات بالبروتينات الأخرى، وأُطلق على هذه الإنزيمات اسم (الإنزيم كيناز). وسرعان ما اكتُشِفَ أنها تعمل كمفاتيح تحويل رئيسة جزيئية داخل الخلية؛ حيث إن إرفاق مجموعة فوسفات بأحد البروتينات كان يعمل كمفتاح التحويل (تشغيل)، والذي كان ينشِّط عمل البروتين. ويقوم إنزيم كيناز في

(1) اكتشف أيضاً آرت ليفنسون Art Levinson –الذي كان يعمل في مختبر مايك بيشوب Mike Bishop بجامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو– هذا النشاط المُفسِّر، وسوف نعود إلى اكتشاف ليفينسون في صفحات لاحقة.

الغالب (بتشغيل) إنزيم كيناز آخر، والذي يقوم بدوره (بتشغيل) إنزيم كيناز ثالث، وهكذا دواليك، ويتم تضخيم الإشارة عند كل مرحلة من التفاعل المتسلسل حتى يتم إلقاء العديد من هذه المفاتيح التحويلية الجزيئية في مواضع (التشغيل) الخاصة بها. وتؤدي مُحصِّلة عمل العديد من هذه المفاتيح التحويلية المُنشَّطَة إلى إنتاج إشارة داخلية قوية لخلية ما حتى تقوم بتغيير (حالتها)؛ بحيث تنتقل على سبيل المثال من حالة عدم الانقسام إلى حالة الانقسام.

لقد كان الجين (سارك) عبارة عن نمط أولي لإنزيم كيناز رغم أن كيناز مفرط النشاط، وكان البروتين المنتج على جين سارك الفيروسي قويّاً ونشطاً للغاية، لدرجة أنه كان يُفسْفِر أي شيء وكل شيء حوله، بما في ذلك العديد من البروتينات المهمة في داخل الخلية. وكان سارك يعمل عبر إطلاق وابل غير متمايز من عمليات الفسفرة مُلقياً بذلك العشرات من المفاتيح التحويلية الجزيئية (التشغيلية). وفي حالة سارك، طالت سلسلة البروتينات المُنشَّطة في نهاية المطاف البروتينات التي تتحكم في عملية الانقسام الخلوي، وهكذا فقد حفّز سارك بقوة الخلية على تغيير حالتها من عدم الانقسام إلى الانقسام، وهو ما جعل –في النهاية– عملية انقسام فتيلي متسارعةً، وهو الأمر الذي يعد السِّمة الأبرز لمرض السرطان.

وبحلول أواخر السبعينيات من القرن العشرين أفضت الجهود المتضافرة التي بذلها كل من اختصاصيي الكيمياء الحيوية واختصاصيي الفيروسات الورمية إلى التوصُّل إلى نظرة بسيطة نسبيّاً لقدرة سارك

علـى تحويل الخلايا؛ إذ إن فيروس ساركوما رُوس سبَّب السرطان لدى الدجـاج عبر إدخـال جين ما –وهو سـارك– في الخلايا، والذي كان يحمل شيفرة إنزيم كيناز شديد الوفرة، مفرط النشاط. وقام إنزيم كيناز هذا بـ(تشغيل) سلسلة من الإشارات الخلوية حتى تنقسم دون توقف، وقـد مثَّل هذا كله عملاً متقناً جميلاً تم إجـراؤه بعناية، لكن لم يبدُ أي مـن هذه الأبحاث ذا صلة أو أهمية مباشرة للسرطانات البشرية؛ وذلك نظراً لعدم احتواء الدراسة على أي فيروسات قهقرية مُسبِّبة للسرطانات لدى البشر.

•••

بيـد أن تيمين –الـذي لا يكَلُّ– كان ما يزال يشعـر بأن جين سارك الفيروسـي سوف يقوم بحلٍّ لغز السرطانـات البشرية. وفي نظر تيمين كانت هناك أحجية واحدة ما تزال في حاجة إلى حلِّها؛ ألا وهي المنشأ التطـوري للجين سـارك، كيف يمكن لأحد الفيروسـات أن يكون قد (اكتسـب) جينـاً بهذه الخصائص المُزعجة القوية؟ وهـل سارك إنزيم كينـاز فيروسي أصابه اهتياج شديـد؟ أم هل كان سارك إنزيم كيناز قام الفيروس بتشكيلـه وبنائه من خـلال قِطَع من جينـات أخرى كقنبلة جـرى تجميع أجزائها على نحو غير متقن؟ كان تيمين يدرك أن التطور يستطيع بناء جينات جديدة من أخرى قديمة، لكن تُرى أين عثر فيروس ساركوما روس على المكونات الضرورية لبناء جين يجعل خلية الدجاج سرطانيةً؟

في جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو، وفي مبنى مُشيَّد أعلى أحد

تلال المدينة، أصبح اختصاصي فيروسات يُدعى جي مايكل بيشوب J. Michael Bishop مشغولاً بالبحث عن المنشأ التطوريّ للجين سارك الفيروسي. وُلد بيشوب في ولاية بنسلفانيا ذات الطابع الريفي لأب يعمل كقِسّ لوثري، وقد درس التاريخ في كلية جيتسبيرج Gettysburg College. ثم حوَّل مسار حياته كليّاً فالتحق بكلية هارفارد للطب Harvard Medical School، وبعد إمضائه فترةً من الوقت كطبيب مقيم في مستشفى ماساتشوسيتس العام Massachusetts General Hospital، تلقى تدريباً ليصبح اختصاصياً في علم الفيروسات، ثم انتقل بيشوب خلال الستينيات من القرن العشرين إلى جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو لينشئ مختبراً لاكتشاف الفيروسات.

كانت كلية الطب بجامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو آنذاك إحدى كليات الطب غير المعروفة، والتي تأتي في مرتبة متأخرة، وكان مكتب بيشوب يشغل حيزاً ضئيلاً عند طرف المبنى، وهو مؤلف من حجرة ضيقة للغاية، لدرجة أن شريكه في حجرة المكتب كان يضطر إلى الوقوف كي يدعه يمر إلى مقعده. وعندما جاء هارولد فارموس Harold Varmus —ذلك الباحث الطويل نحيل الجسم الواثق بنفسه والقادم من المعهد القومي للسرطان، والذي كان في تلك الأثناء في نزهة خلوية بكاليفورنيا— إلى مكتب بيشوب في صيف عام 1969 ليسأله إذا كان من الممكن أن ينضمَّ إلى مختبره، لدراسة الفيروسات القهقرية، لم يكن هناك بالحجرة موطئ قدم لأحد.

قَدِم فارموس إلى كاليفورنيا سعياً وراء المغامرة؛ فطالب الدراسات

العليا السابق في مجال الآداب هذا صار مفتوناً بالطب، وحصل على إجازته في الطب من جامعة كولومبيا في نيويورك. ثم تعلَّم علم الفيروسات في معاهد الصحة الوطنية، ومثلما هو حال بيشوب، فإن فارموس هو الآخر قد تنقَّل بين عدة تخصصات أكاديمية؛ إذ انتقل من دراسة أدب العصور الوسطى إلى الطب فعلم الفيروسات. وتروي قصيدة لويس كارول (اصطياد السنارك) Hunting of the Snark قصة فريق من الصيادين يتكون من عناصر مختلفة، حيث انطلقوا في رحلة مليئة بالعناء للإيقاع بمخلوق مزعج خفي يسمى سنارك. لكن عملية الصيد تفشل فشلاً ذريعاً، ومع شروع فارموس وبيشوب في محاولة لفهم مناشئ الجين سارك خلال أوائل السبعينيات من القرن العشرين، أطلق علماء آخرون اسم الشُّهْرة (اصطياد سارك) على المشروع اعتقاداً منهم بأن هذا المشروع لا يشي بأي نجاح.

•••

أطلق كل من فارموس وبيشوب عملية البحث الخاصة بهما مستعينين في ذلك بتقنية بسيطة؛ وهي طريقة اخترعها -جزئيّاً- سُول شبيجلمان في الستينيات من القرن العشرين، وانصبَّ هدفهما على إيجاد جينات خلوية تحمل شبهاً بعيداً بالجين الفيروسي سارك، وهو ما يعني إيجاد أسلاف سارك التطوريين. وتوجد جزيئات الدنا DNA نمطيّاً في صورة جدائل متكاملة مقترنة، مثل زوجين (ملتصقين) معاً بواسطة قوى جزيئية كبيرة، وهكذا فإن كل جديلة في حالة فصلها يمكن أن تلتصق بجديلة أخرى مُكمِّلة لها من حيث البنية التركيبية. وإذا ما تمَّ

وسم أحد جزيئات الدنا DNA بالإشعاع، فسيبحث الجزيء المُكمِّل له عن مزيج ما للالتصاق به، مُضفياً بذلك عليه صفة الإشعاعية، ويمكن قياس تلك القدرة على الالتصاق بالجزيئات الأخرى باستخدام كمية النشاط الإشعاعي.

وقد شرع بيشوب وفارموس في منتصف السبعينيات من القرن العشرين في استخدام الجين الفيروسي سارك لاصطياد نظرائه، مستعينَيْن في ذلك بهذا التفاعل (الالتصاقي). ونظراً لأن سارك كان جيناً فيروسيّاً، فقد توقعا ألا يجدا منه سوى قطع أو أجزاء في الخلايا الطبيعية، وهم بمثابة الأسلاف أو الأقارب البعيدين لجين سارك المُسبِّب للسرطان. لكن سرعان ما أخذت عملية الاصطياد أو البحث هذه منحًى مُحيِّراً؛ إذ إنه عندما نظر كل من بيشوب وفارموس إلى ما في داخل الخلايا الطبيعية، لم يجدا قريباً جينيّاً من الدرجة الثالثة أو الخامسة لسارك، لكنهما وَجَدَا نسخةً شبهَ مماثلةٍ له مستقرة وثابتة في جينوم الخلية الطبيعية.

عمل كل من فارموس وبيشوب مع ديبرا سبيكتور Deborah Spector ودومينيك ستيهيلين Dominique Stehelin على سبر أغوار المزيد من الخلايا، ومرةً أخرى ظهر الجين سارك بها: حيث ظهر في خلايا البط، والسَّمَّاني، والأوز، وكانت الجينات النظيرة التي تربطها صلة قرابة وثيقة بالجين سارك منتشرةً في جميع أرجاء مملكة الطيور؛ ففي كل مرة كان فريق فارموس ينظر فيها صعوداً أو نزولاً عبر أحد الأفرع التطورية، كانوا يجدون شكلاً من أشكال الجين يُحدِّق بهم،

وسرعان ما دخلت مجموعة جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو في سباق متعدد الأنواع للبحث عن نظراء للجين سارك. وقد وجدوا سارك في خلايا طيور التَّدْرُج pheasants، والديوك الرومية، والفئران، والأرانب، والأسماك. كما أن خلايا طيور الأَمُو حديثة الولادة الموجودة في حديقة الحيوان بسكرامنتو احتوت الجين سارك، وكان هذا أيضاً هو الحال بالنسبة للأبقار والأغنام. والأمر الأهم على الإطلاق هو أن الخلايا البشرية احتوت هي الأخرى ذلك الجين، وقد كتب فارموس في رسالة عام 1975 يقول: (إن سارك موجود في كل مكان).

لكن الجين سارك الموجود في الخلايا الطبيعية لم يكن مماثلاً للجين سارك الفيروسي، وعندما قارن اختصاصي علم الفيروسات الياباني هيديسابورو هانافوسا –الذي كان يعمل في جامعة روكفيلر بنيويورك– الجين سارك الفيروسي بالجين سارك الموجود في الخلايا الطبيعية، وجد فرقاً جوهريّاً في الشفرة الجينية بين كلا الشكلين لهذا الفيروس؛ إذ إن الجين سارك الفيروسي كان يحمل طفرات أثَّرت بشكل درامي على عمله، فبروتين الجين سارك الفيروسي –كما اكتشف إريكسون في كولورادو– كان عبارة عن كيناز مضطرب مفرط النشاط يقوم بوسم البروتينات بمجموعات فوسفات دون توقف، وبهذا وفَّر إشارة (تشغيل) تصدر دويّاً لا ينقطع لعملية الانقسام الخلوي.

كان لبروتين سارك الخلوي نفس نشاط الإنزيم كيناز، لكن بدرجة أقل إلى حد كبير، وكان عمله –على النقيض من سارك الفيروسي–

مضبوطاً على نحو مُحكَم؛ حيث كان يتم (تشغيله) و(إيقاف عمله) خلال عملية الانقسام الخلوي. وكان بروتين سارك الفيروسي –في المقابل– مفتاحاً تحويليّاً نشطاً على الدوام (في حالة عمل آلي حسب وصف إريكسون) ما أدى إلى تحويل الخلية إلى آلة انقسام. لقد كان سارك الفيروسي –وهو الجين المسبب للسرطان– عبارة عن سارك خلوي مفرِط النشاط.

عطفاً على هذه النتائج بدأت نظرية في التبلور، وهي النظرية التي كانت على درجة من الروعة والقوة بحيث أمكنها تفسير عقود من الملاحظات اليائسة بضربة واحدة: فربما يكون الجين سارك –سلف الجين المُسبِّب للسرطان– قد نشأ داخل الخلية، وربما يكون الجين سارك الفيروسي قد تطور من الجين سارك الخلوي. ولطالما اعتقد اختصاصيو علم الفيروسات القهقرية أن الفيروس قد أدخلَ جين سارك مُنشَّطاً إلى الخلايا الطبيعية لتحويلها إلى خلايا خبيثة، لكن الجين سارك لم ينشأ داخل الفيروس، وإنما نشأ من سلف جيني له عُثِرَ عليه في إحدى الخلايا أو بالأحرى في جميع الخلايا. وقد بدأت عملية البحث –التي أطلقها اختصاصيو بيولوجيا السرطان وامتدت عدة عقود– بدجاجة، وانتهت –مجازيّاً– بالبيضة.. داخل جين أولي يوجد في جميع الخلايا البشرية.

وهكذا فإن فيروس ساركوما روس كان ثمرةً حادثةً تطوريةً مذهلةً، وقد أوضح تيمين أن الفيروسات القهقرية تنتقل في حركة مكوكية مستمرة خروجاً من جينوم الخلية: من الرنا RNA إلى الدنا DNA ثم

إلى الرنا RNA من جديد، وخلال هذه الحركة الدورانية يمكنها أن تلتقط قطعاً من جينات الخلية، وأن تحملها معها كالأوز البحري من خلية إلى أخرى. ويُرجَّح أن يكون فيروس ساركوما روس قد التقط جين سارك مُنشَّطاً من إحدى الخلايا السرطانية وحمله في الجينوم الفيروسي، متسبباً في حدوث المزيد من أنواع السرطانات. وهذا الفيروس في الواقع لم يكن أكثر من مجرد ناقل اتفاقي لجين قد نشأ في إحدى الخلايا السرطانية؛ إذ إنه كان بمثابة طفيلي اكتسب الطبيعة الطفيلية من السرطان. وقد كان روس مخطئاً تماماً؛ إذ إن الفيروسات تسببت في حدوث السرطان، لكنها قامت بذلك نمطيّاً عبر التلاعب بالجينات التي تنشأ في الخلايا.

•••

غالباً ما يوصف العلم بأنه عملية تكرارية وتراكمية، لُغز يتم حله قطعة قطعة بحيث تضيف كل قطعة عدداً قليلاً من عناصر صورة غير واضحة المعالم، والتي تتشكل منها صورة أكبر بكثير. لكن وصول نظرية جديدة قوية بحقّ يبدو في الغالب بعيداً عن التكرارية، فبدلاً من تفسير ملاحظة أو ظاهرة واحدة في خطوة واحدة مؤلفة من وحدات صغيرة، يتبلور على ما يبدو مجال كامل من الملاحظات في صورة كلية ممتازة. ويكاد يكون تأثير ذلك الأمر كمشاهدة لغز يحل نفسه بنفسه.

وكان لتجارب كل من فارموس وبيشوب نفس التأثير المُكمِّل للتركيب الجيني لمرض السرطان. وكان المغزى المهم لتجربة كل من فارموس وبيشوب هو أن سلف الجين المُسبِّب للسرطان أو (طليعة الجين

الورميّ proto–oncogene) –كما أسماه كل من بيشوب وفارموس– كان أحد جينات الخلية الطبيعية. وقد تسبَّبَت الطفرات التي حفَّزتها مواد كيميائية أو أشعة سينية في السرطان، وذلك عبر تنشيط طليعة الجينات الورمية هذه داخلية المنشأ وليس عبر (إدخال) جينات غريبة إلى داخل الخلايا.

كتب روس في عام 1966 يقول: (تبدو الطبيعة أحياناً كما لو أنها قد تلبَّسَتْها روح السخرية التهكُّميَّة واستحوذت عليها). وقد كان الدرس الأخير لفيروس ساركوما روس هو أكثرها تهكماً إلى حد بعيد. فعلى مدى ستة عقود تقريباً، أغرى فيروس روس اختصاصيي البيولوجيا نحو سلوك مسار خاطئ، وكان شبيجلمان الحالة الأكثر مدعاة للأسف بينهم. لكن هذا المسار الخاطئ استدار في النهاية عائداً إلى المقصد الصحيح، من الجين سارك الفيروسي نحو جين سارك الخلوي وإلى فكرة طليعة الجينات الورمية الداخلية القابعة في كل مكان بجينوم الخلية الطبيعية.

عندما يقوم الصيادون في النهاية بأسر حيوان سنارك المخادع في قصيدة لويس كارول، يتضح أنه ليس وحشاً غريباً، بل واحد من الصيادين البشر الذين تم إرسالهم لاحتجازه. وهذا هو ما حدث في حالة السرطان؛ فالجينات السرطانية قَدِمت من داخل الجينوم البشري، وفي الواقع فقد كان الإغريق مرة أخرى قوماً ذوي بصيرة إلى حد استثنائي في استخدامهم للمصطلح ورم oncos؛ فالسرطان كان (مُحمَّلاً) loaded بشكل متأصل في الجينوم الخاص بنا، وذلك في

انتظار أن يتم تنشيطه.. لقد كان قدرنا هو أن نحمل هذا العبء المُميت في جيناتنا أو (ورمنا) الجيني.

مُنِحَ فارموس وبيشوب جائزة نوبل في العام 1989 تقديراً لقيامهما باكتشاف المنشأ الخلوي للجينات الورمية الخاصة بالفيروسات القهقرية. وفي المأدبة التي أقيمت احتفاءً بهما في ستوكهولم، قرأ فارموس –في استرجاع منه لحياته السابقة كطالب أدب– سطوراً من القصيدة الملحمية بِيوولف Beowulf والتي تلخِّص عملية قتل التنين في تلك القصة، حيث قال: (لم نقتل عدونا، أقصد بذلك الخلية السرطانية، أو ننزع أطرافه على نحو رمزي من جسده؛ لكن ما حدث في مغامرتنا هو فقط أننا رأينا الوحش بداخلنا بوضوح أكبر ووصفنا حراشفه وأنيابه بطرق جديدة، وهي طرق تكشف أن الخلية السرطانية –مثلها مثل وحش جِرِندل Grendel البشع (الذي يقتله بيوولف في الملحمة الإغريقية الأسطورية)– هي عبارة عن نسخة مُشوَّهة من طبيعتنا).

الريح في الأشجار

(الريح الطيبة التي تتخذ مسارها عبر فوضى العالم
مثل إزميل حاد ممتاز.. نَصْل بيني مُقحَم..)

د. هـ. لورنس[1]
D. H. Lawrence

أعادت تطورات صيف عام 1976 تنظيم عالَم بيولوجيا السرطان بصورة بالغة، كما أعادت الجينات مرة أخرى لمركزها. وكانت نظرية طليعة الجين الورمي للعالمين هارولد فرموس Harold Varmus ومايكل بيشوب Michael Bishop بمنزلة أول نظرية مقنعة وشاملة عن التسرطن، حيث شرحت كيف أن الإشعاع والسخام ودخان السجائر ومصادر الأذى المتنوعة –والتي تبدو غير مترابطة– يمكن جميعها أن تتسبب في السرطان بتحويل طليعة الجينات الورمية داخل الخلية ثم تنشيطها. فقربت النظرية للأفهام علاقة بروس أميس Bruce Ames الغريبة بين المسرطنات والمطفرات؛ فالمواد الكيميائية التي تسبب التحولات في الحامض النووي تنتج سرطانات، لأنها تغير طليعة الجين الورمي الخلوية. وأوضحت النظرية السبب وراء كون نفس نوع السرطان ينشأ لدى المدخنين وغير المدخنين، وإن يكن بنسب مختلفة: توجد طليعة الجينات الورمية نفسها في الخلايا

(1) د.هـ. لورنس روائي وشاعر وناقد إنجليزي (1885 – 1930) وهو أحد أهم الادباء الإنجليز في القرن العشرين وهو مؤلف الرواية الشهيرة (عشاق الليدي تشاترلي) من أعمال روايته وقصص قصيرة ودواوين شعر كما كتب في أدب الرحلات

لـدى كل من المدخنين وغير المدخنين على السـواء. لكن السرطان يتطور لـدى المدخنين بنسبـة أعلى؛ لأن المسرطنات في التبـغ ترفع نسبة التحول لهذه الجينات.

لكن ما شكل جينات السرطـان البشري؟ اكتشف اختصاصيو الأورام وجود جين src في الفيروسات ثم في الخلايا، لكن بالتأكيد كانت الجينات الورمية الأخرى داخلية المنشأ متناثرةً في الجينوم الخلوي البشري.

وهناك طريقتان متمايزتان (ينظر) بهما علم الوراثة إلى الجينات: الأولى: بنيويـة، تنظر في الجينات بصفتها بنيات مادية (أجزاء من الحامض النووي مصطفة إلى جانب الكروموسومات) تماماً مثلما تخيلها مورجان وفليمنج في البدايـة. والطريقة الثانيـة: وظيفية، تنظر في الجينـات بصفتها ميراث سمـات تنتقل من جيل إلى الجيل الذي يليـه، على حد رأي (مندل). وفي السنـوات العشر التي امتدت بين 1970 و1980، بدأ علم جينات السرطان (ينظـر) إلى الجينات المسببة للسرطـان في ضوء هاتين الطريقتين. كل رؤية متمايزة منهما سوف تحسّن الفهم الميكانيكي للتسرطن، الأمر الذي أسهم في تقريـب المجال أكثر من فهم الانحـراف الجزيئي المركزي في السرطان البشري.

جـاءت البنية –التشريح– أولاً، وبينما كان (فيرمس) و(بيشوب) يبدأن دراساتهمـا الأولية علـى الجين src في عـام 1973، رأت اختصاصية الدم في شيكاجـو جانيت راولي Janet Rowley، جين سرطان بشري في شكل مـادي. وكان تخصص راولي هو دراسة نماذج الصبغة الكروموسومية في الخلايا لتحديد موضع أشكال الشذوذ الكروموسومي في خلايا السرطان.

إن الصبغة الكروموسومية –تلك التقنية التي جعلتها جانيت راولي كاملة تامة– هي فن بقدر ما هي علم. وتُعد أيضاً فنّاً قديماً على نحو غريب، مثل الرسم باستخدام التمبرا tempera [1] في عصر الطباعة الرقمية. وبينما كان علم وراثة السرطان ينطلق نحو استكشاف عالم الرنا RNA والفيروسات الورمية والجينات الورمية، كانت راولي عازمةً على سحب هذا المجال المعرفي إلى جذوره (إلى كروموسومات (بوفري) و(فليمنج) المصطبغة بالأزرق). وبتراكم طريقة قديمة فوق أخرى، كان السرطان الذي اختارت أن تدرسه هو اللوكيميا النقوية المزمنة CML، أي (تقيُّح الدم) حسب عبارة (بينيت) سيئة السمعة.

إن دراسة راولي كانت مبنيةً على عمل سابق قام به اثنان من اختصاصيي علم الأمراض من فلادلفيا، وكانا قد دَرَسَا أيضاً اللوكيميا النقوية المزمنة CML. وفي أواخر خمسينيات القرن العشرين اكتشف بيتر نويل Peter Nowell وديفيد هنجرفورد David Hungerford نموذجاً كروموسوميّاً شاذّاً في هذا الشكل من اللوكيميا: حملت خلايا السرطان كروموسوماً واحداً مختصراً بطريقة ثابتة، ويوجد في الخلايا البشرية ستة وأربعون كروموسوماً –ثلاثة وعشرون زوجاً متناظراً– موروثة من كلا الوالدين.

وفي خلايا اللوكيميا النقوية المزمنة CML اكتشف (نويل) أن رأس نسخة واحدة من الكروموسوم رقم ستة وعشرين تعرضت للقطع، فأطلق

(1) وجد فن رسم التمبرا في زخارف التوابيت الفرعونية وأشهرها موميات وجوه الفيوم. وهي طريقة تلوين سريعة الجفاف تتكون من صبغة مخلوطة بمادة صمغية لاصقة ذات وسط مائي وفي الأغلب يستخدم صفار البيض. ظهر التمبرا منذ القرن الأول الميلادي ومازال مستمراً إلى الآن. (ويكيبيديا)

(نويل) اسـم (كروموسوم فيلادلفيـا) Philadelphia chromosome على هـذا الشذوذ، اشتقاقاً من مكان اكتشافه. لكـن (نويل) و(هنجرفورد) لم يتمكَّنَـا من فهم منشأ الكروموسوم مقطوع الرأس أو المكان الذي ذهبت فيه رأسه المقطوعة.

ثم بدأت راولي –بعد هـذه الدراسة– باقتفاء أثر الكروموسوم مقطوع الرأس في خلايـا اللوكيميا النقوية المزمنـة (CML(chronic mgelogenoos leokemia عن طريق وضع صور كروموسومـات اللوكيميا النقوية المزمنة CML المصطبغة بعناية. وتم تكبيرُها آلاف المرات.. كانت راولي تفرش الصور بشكل نمطي على طاولة، ثم تميل وتنظر إليها متتبعةً القطع المفقودة لكروموسوم فلادلفيا الشهير.. وتمكنت راولي من اكتشاف النموذج، حيث التصق الرأس المفقود للكروموسوم الثاني والعشرين بمكان آخر هو بقمة الكروموسوم التاسع، وبالعكس التصق جزء من الكروموسوم التاسع بالكروموسوم الثاني والعشرين. هذا الحدث الجيني أطلق عليه اسم (إزفاء) أو الانتقال الصبغـي translocation؛ أحد أنواع الاضطرابات الصبغية، وتتمثل بانتقال جزء من الصبغي إلى صبغي آخر.

اختبرت راولي حالةً بعد أخرى من مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة، وفي كل حالـة كانت تجد الإزفاء نفسه في الخلايا.. لقد عُرفت أشكال الشذوذ الكروموسوميـة في خلايا السرطان منذ أيام (فـون هانزمان) و(بوفري). لكـن نتائج راولي قدمت حججـاً على نقطة أشد عمقـاً، فالسرطان ليس فوضـى كروموسوميـة غير منظمـة؛ إنه فوضـى كروموسوميـة منظمة، والدليل وجود تحولات محددة ومتطابقة في أشكال معينة من السرطان.

يمكـن للإزفاء الكروموسومي أن يخلق جيناتٍ جديدةً تسمى خَيمَرات

chimeras عـن طريق مزج اثنين مـن الجينات كان مكانهما في السابق في كروموسومين مختلفين.. (رأس) الكروموسوم التاسع –على سبيل المثال– يمزج مع (ذيل) جين في الكروموسوم الثالث عشر.

افترضـت راولي أن إزفـاء اللوكيميـا النقويـة المزمنة قد خَلَـق مثل هذا الخَيمَـر، ولم تعرف راولي هوية هذا الوحش الخيمري الجديد أو وظيفته، لكنهـا أظهرت أن ذلك التغير الجيني الفريـد الجديد –الذي اكتُشف فيما بعد أنه جين ورمي– يمكن أن يوجد في خلية سرطانية بشرية، ويظهر نفسه ببساطة بسبب بنية كروموسوم شاذة.

•••

وفي هوستـون أوائـل سبعينيات القـرن العشرين رأى أيضـاً ألفريد نودسون Alfred Knudson –عالم وراثي متدرب في معهد (كالتيك)– جينـاً مسببـاً لسرطان بشري. ورغـم أن رؤيته كانت مـن منظور آخر محدد، رَسَمَتْ (راولي) تصوراً عن الجينات المسببة للسرطان عن طريق دراسة البنية المادية لكروموسومات خلية السرطان.

ركـز (نودسون) بطريقة منفردة على وظيفة الجين.. إن الجينات هي وحـدات الوراثة التي تحمـل الخصائص أو السمات من جيل إلى الجيل الـذي يليه. وذهب نودسون إلى أنـه إذا سببت الجينات السرطان، فقد يتمكـن من رصد نمـوذج في وراثة السرطان، برغـم أن (مندل) رصد فكـرة الجين مـن خلال دراسة وراثـة لون الوردة أو طـول النبات في البازلاء.

وفي عـام 1969 انتقـل نودسـون إلى مركز أندرسـون للسرطان في

تكساس، حيث كان فرايريتش قد أسس مركزاً طبيّاً ناجحاً لعلاج سرطان الأطفال. كان نودسون في حاجة إلى سرطان (نموذجي) (سرطان موروث) يمكن لنموذجه الوراثي الأساسي أن يكشف كيفية عمل الجينات المسبِّبة للسرطان. وكان الاختيار الطبيعي هو الورم الأرومي الشبكي retinoblastoma، وهو سرطان العين المتنوع النادر والشاذ في آنٍ واحد، والذي حدده (دي جوفا) في البرازيل، ويميل بشكل مذهل إلى الظهور في العائلة نفسها عبر أجيال.

ويعد الورم الأرومي الشبكي شكلاً مأساويّاً خاصّاً من أشكال السرطان، ليس فقط لأنه يفتك بالأطفال، بل أيضاً لأنه يصيب العضو الجوهري للطفولة؛ فهو ورم ينمو في العين. وأحياناً يتم تشخيص حالات الأطفال المصابين بالمرض حينما يبدأ العالم من حولهم في الظهور من خلف غشاوة ثم يبدأ يتلاشي. لكن من وقت لآخر، يُكتشف السرطان بشكل عرضي في صورة فوتوغرافية لطفل حينما تبرق عينه بشكل غريب من تأثير وميض (فلاش) الكاميرا كما هو الحال عندما تظهر عيون قطة في ضوء مصباح، بما يكشف عن وَرَمٍ مُخْتَفٍ وراء العدسات. فإذا تُرك دون علاج يتمدد الورم إلى الخلف من تجويف العين إلى العصب البصري، ثم يتجه صعوداً إلى المخ. وتشمل الطرق الأساسية للعلاج إخضاع الورم لجرعات كبيرة من أشعة جاما أو استئصال العين جراحيّاً وترك تجويفها خاوياً.

هناك شكلان متمايزان للورم الأرومي الشبكي: شكل (عائلي) موروث، وشكل فرادي، وكان (دي جوفا) قد حدَّد الشكل العائلي.

والأطفال الذين يعانون من هذا الشكل العائلي أو الموروث قد يكون لديهم تاريخ عائلي طويل مع المرض (الآباء والأمهات وأبناء العمومة والإخوة والأقارب المتأثرون) وهم يصابون بنمو الأورام بصورة نمطية في كلتا العينين، كما حدث في الحالة التي فحصها (دي جوفا) من ريو. لكن الورم ينشأ أيضاً في الأطفال ممن ليس لديهم تاريخ عائلي مع المرض، ولا يمتلك الأطفال —الذين يعانون من هذا الشكل الفرادي— تاريخاً عائليّاً مع المرض على الإطلاق، ودائماً ما يكون لديهم وَرَم في عين واحدة فقط.

احتار نودسون في هذا النموذج الوراثي، وتساءل إن كان بإمكانه أن يبصر اختلافاً دقيقاً في تطور السرطان بين الشكل الفرادي والشكل الموروث باستخدام التحليلات الرياضية. أجرى نودسون أبسط التجارب، فجمع أطفالاً يعانون من الشكل الفرادي للسرطان في مجموعة واحدة، وأطفالاً يعانون من الشكل العائلي للمرض في مجموعة أخرى. وبتمحيص السجلات القديمة للمستشفى وضع نودسون الأعمار في جداول بيانية حيث ظهر المرض وقد أصاب المجموعتين. ثم وضعهما في رسم بياني كمنحنيات، وكان الأمر الذي أثار حيرته هو اكتشافه أن السرطان أصاب المجموعتين بـ (سرعات) مختلفة، فقد كان ظهور السرطان سريعاً في الورم الأرومي الشبكي الموروث، حيث أُجرِي تشخيصٌ بعد الولادة بمدة تتراوح عادة بين شهرين وستة أشهر. أما الورم الأرومي الشبكي الفرادي فقد ظهر عادةً في سن سنتين إلى أربع سنوات بعد الميلاد.

لكـن السـؤال الـذي يفرض نفسـه هنا: لمـاذا ينتقل المرض نفسه بسرعـات مختلفـة مـع أطفـال مختلفـين؟ استخـدم نودسـون الأرقام والمعـادلات البسيطـة المستقاة مـن الفيزياء ونظريـة الاحتمالات كي يعـد نموذجـاً للإصابة بالسرطان لـدى مجموعتي الأطفـال، فاكتشف أن البيانـات تناسب نموذجـاً بسيطاً؛ ففي حـالات الأطفال المصابين بالشـكل الموروث من الورم الأرومـي الشبكي، كان هناك تغيرٌ جينيٌّ واحدٌ فقط معرَّض للإصابة بالسرطان. أما الأطفال المصابون بالشكل الفرادي للمرض فَمُعَرَّضُون إلى تغيرَيْن وراثيَّيْن.

وقـد أدى هذا إلى إثـارة سؤال آخـر محيّر مفاده: لمـاذا تطلب الأمر حدوث تغـير جيني واحد فقـط للإصابة بالسرطـان في حالة الشكل العائلي، بينما تطلب الأمر حدوث تغيرين في حالة السرطان الفرداي؟ أدرك نودسـون تفسـيراً بسيطـاً رائعاً مفـاده: (الرقم اثنـان هو الرقم المفضـل لعالم الوراثـة).. فكل خلية بشرية عادية لهـا نسختان من كل كروموسوم، وبالتالي نسختان من كل جين، ولا بد لكل خلية عادية أن يكون لها نسختـان عاديتان من جين الورم الأرومي الشبكي. افترض نودسـون أنه للإصابة بالورم الأرومـي الشبكي الفرادي، كانت هناك حاجـة إلى تعطيل نسختي الجين كلتيهمـا من خلال حدوث طفرة في كل نسخـة من نسخ جـين Rb، وهكذا تتم الإصابـة بالورم الأرومي الشبكـي الفـرادي في أعمار متأخـرة؛ لأنه لا بد مـن تراكم طفرتين مستقلتين في الخلية ذاتها.

وفي المقابـل، فإن الأطفـال الذين يعانون من الشـكل الموروث من

الورم الأرومي الشبكي يولدون ولديهم نسخة معيبة من الورم الأرومي الشبكي (توجد في خلاياهم نسخة واحدة من الجين معيبة بالفعل). والمطلوب حدوث طفرة وراثية إضافية واحدة قبل أن تستشعر الخلية التغير وتبدأ في الانقسام. وبالتالي يتعرض هؤلاء الأطفال للإصابة بالسرطان، ويصابون به بصورة أسرع. وتظهر الأورام (شديدة السرعة) التي عني بها نودسون في رسومه البيانية الإحصائية، وأطلق نودسون عليه اسم فرضية السرطان ذي الهجوم الثنائي. وبالنسبة للجينات المسببة للسرطان يتطلب الأمر (هجومين) تَحَوُّلَيْن لبدء انقسام الخلية، وبالتالي إنتاج السرطان.

كانت نظرية نودسون عن الهجوم الثنائي تمثل تفسيراً قويّاً لنموذج الوراثة في حالات الورم الأرومي الشبكي، لكن للوهلة الأولى بدت النظرية مناقضةً للفهم الجزيئي المبدئي للسرطان.. تذكّر أن جين src يتطلب نسخةً منشطةً مفردةً لبدء انقسام الخلية غير المتحكم فيه، في حين يتطلب جين نودسون نسختين. والسؤال الذي يطرح نفسه هو: لماذا كان التحول المفرد في src كافياً لبدء انقسام الخلية، بينما تطلب الأمر اثنين في الورم الأرومي الشبكي؟

تكمن الإجابة عن هذا السؤال في وظيفة الجينَيْن، فيقوم جين src بتنشيط وظيفة في انقسام الخلية، ويؤدّي حدوث الطفرة في الجين src –مثلما اكتشف راي إريكسون Ray Erikson وهيدسابورو هانافوسا Hidesaburo Hanafusa– إلى خلق بروتين خلوي غير قادر على إنهاء وظيفته؛ كيناز نَهِم عالي النشاط بسرعة مفرطة، بحيث يحثّ

علـى انقسام خلوي لا نهائي. ويؤدي جين نودسون –الورم الأرومي الشبكي– وظيفةً معاكسـةً؛ فهو يقمع تكاثر الخلية. والخمول في مثل هـذا الجـين (بسبب الهجوم الثنائـي) هو المسؤول عـن إطلاق عملية انقسام الخلية، بالتالي فإن جين آر بي Rb عبارة عن جين قامع للسرطان –وهـي وظيفة مناقضة لمـا يفعله جين src– فهو (جـين مضاد للورم) anti–oncogene حسبما أطلق عليه نودسون.

وكتب نودسون يقول: (من الواضح أن هناك فئتين من الجينات لهما دورٌ خطـيرٌ في نشـأة السرطان لدى الأطفال: الفئـة الأولى، وهي فئة الجينات الورمية، تعمل بسبب نشاط شاذ أو مرتفع. أما الفئة الأخرى، وهي فئة الجينات المضـادة للأورام (أو قامعات الأورام) فهي ارتدادية مـن حيث نشوء الـورم. وينشأ السرطان عند تطفـير نسختين عاديتين أو محوهما، ويحمل بعضـ الأشخاص طفرة واحدة كهذه في السلالة الجرثوميـة germline وهم عرضة بدرجة عاليـة للإصابة بالورم؛ لأن حدثـاً جسمانيّاً واحداً فقط هـو المطلوب لحدوث ذلك. وعلى الرغم من أن بعض الأطفال لا يحملون أي طفرة كهذه في السلالة الجرثومية، فمن الممكن أن يصابوا بالورم كنتيجة لحدثين جسمانيين).

كانت هذه فرضيةً ذكيةً للغاية، وانبثقت من منطق إحصائي فحسب، ولم يعرف نودسون الهوية الجزيئية للجينات الشبحية المضادة للأورام. ولم ينظر نودسون مطلقاً في خلية سرطان (ليرى) هذه الجينات. ولم يُجْرِ على الإطلاق تجربةً بيولوجية ليشـرح بوضوح جين Rb. إن نودسون عـرف جيناته –مثلـه في ذلك مثل مندل– باستخـدام منطق إحصائي

فحسب، لقد استنتجها –على حد قوله– (كما يستنتج المرء هبوب الريح من خلال رؤيته لحركة الأشجار).

•••

وبحلول نهاية عقد السبعينيات من القرن العشرين، أصبح بوسع فارموس وبيشوب ونودسون أن يبدؤوا في وصف الشذوذ الجزيئي الجوهري لخلية السرطان، فربطوا بين الأفعال التنسيقية للجينات الورمية oncogenes والجينات المضادة للأورام anti–oncogenes، فافترض نودسون أن جينات السرطان أتت بنوعين. الجينات (الإيجابية) مثل src وهي نسخ منشطة طافرة من جينات خلوية عادية. وفي الخلايا العادية تسرّع هذه الجينات من انقسام الخلية، لكن هذا يحدث فقط حينما تستقبل الخلية إشارة نمو ملائمة، فتكون هذه الجينات في أشكالها الطافرة مدفوعةً نحو نشاط مفرط لا نهائي، فتطلق عملية انقسام للخلية لا يمكن التحكم فيه. إن طليعة الجين الورمي المنشَّط –إذا ما استخدمنا تشبيه بيشوب– (هو مسرّع عالق) داخل سيارة، فالخلية التي لها مثل هذا المسرّع العالق تجنح عن مسار انقسام الخلية، فلا تستطيع أن توقف الانقسام الفتيلي، وبالتالي تنقسم مرةً بعد أخرى بلا نهاية.

تعمل الجينات (السلبية) مثل Rb على كبح انقسام الخلية، وفي الخلايا العادية تعمل مضادات الجينات الورمية هذه أو جينات كبح الورم (كمكابح) للتكاثر الخلوي، فتغلق انقسام الخلية حينما تستقبل الخلية الإشارات الملائمة، ويتم تعطيل هذه المكابح في خلايا السرطان بسبب

الطفرات. وفي الخلايا التي تفتقر لهذه المكابح –إذا ما استخدمنا تشبيه بيشوب مرة أخرى– لا يمكن تسجيل إشارات (التوقف) بالنسبة للانقسام الفتيلي بعد ذلك، ومرة أخرى تنقسم الخلية وتستمر في الانقسام متحديةً كل إشارات التوقف.

إن كلا الشكلين من أشكال الشذوذ –وهي طليعة الجينات الورمية المنشّطة ومكابح الورم المعطلة (المسرعات العالقة والمكابح المفقودة)– يمثلان العيوب الجزيئية الجوهرية في خلية السرطان. لم يعرف بيشوب ونودسون وفارموس عدد هذه العيوب المطلوبة في النهاية للتسبب في حدوث أنواع السرطان البشري، لكنهم افترضوا أن اجتماع هذه العيوب يسبِّب الإصابة بمرض السرطان.

تنبؤ محفوف بالمخاطر

(هم يرون فقط ظلالهم، أو ظلال بعضهم بعضاً، التي تلقيها النيران على الجهة المقابلة لجدار الكهف)

أفلاطون
Plato

صاغ الفيلسوف كارل بوبر Karl Popper المتخصص في فلسفة العلوم مصطلح (التنبؤ المحفوف بالمخاطر) ليصف العملية التي يقوم العلماء فيها بدراسة النظريات التي لم توضع تحت الاختبار. وكان بوبر يرى أنه يمكن لنا أن نخرج من النظريات الصحيحة بتكهنات محفوفة بالمخاطر، حيث يمكن لتلك النظريات أن تتنبأ بحقيقة أو حادثة لم تكن متوقعة، ويمكنها أن تمثل خطورةً حقيقيةً إذا لم تحدث أو تم إثبات عدم صحتها. وعندما تثبت تلك الحقيقة أو الحادث غير المتوقع تزداد النظرية مصداقيةً وقوةً. فعلى سبيل المثال اكتسب قانون نيوتن للجاذبية قوةً أكبر عندما تنبأ بعودة مذنب هالي عام 1758. كما تعززت نظرية النسبية لأينشتاين عام 1919 بعد أن ثبت أن الضوء القادم من النجوم البعيدة ينحني أمام كتلة الشمس، بالضبط كما توقعت المعادلات التي أجريت في هذه النظرية.

وفي أواخر السبعينيات من القرن العشرين نتج عن نظرية (التسرطن) التي توصل إليها فارموس Varmus وبيشوب Bishop تنبؤٌ واحدٌ على الأقل محفوف بالمخاطر، حيث توصل الاثنان إلى أن المكونات التي تتشكل منها (طلائع الجينات الورمية) proto–oncogenes موجودة في

كل الخلايا الطبيعية. وتوصلوا إلى أنماط جديدة نشطة من طليعة الجين الورمي src في فيروس روس Rous. وحاول الاثنان إثبات أن الطفرات في تلك الخلايا الداخلية تتسبب في الإصابة بالسرطان، إلا أن جزءاً مُهمّاً من دليلهم على ذلك لم يكن متاحاً بعدُ. فإذا ما كان فارموس وبيشوب على حق، فإن الأنماط الطافرة من تلك الجينات الورمية يجب أن تكون موجودةً داخل الخلية السرطانية. بيد أنه لم يستطع أحدٌ –حتى الآن– أن يعزل الجين الورمي –نشطاً كان أم متحولاً– عن خلية سرطانية، على الرغم من أن علماء آخرين تمكنوا من تحديد أحد أشكال الجين الورمي الموجودة في (الفيروسات العكسية).

وكما وصفه العالم البيولوجي المتخصص في الأورام السرطانية روبرت واينبيرج Robert Weinberg، فإن (عزل مثل هذا النوع من الجينات يعد بمنزلة الخروج من كهف مظلم. كان العلماء يتعرضون فيه لمثل ذلك النوع من الجينات الورمية بطريقة غير مباشرة، وربما رأوها رَأْيَ العين وهي تعيش داخل الخلية السرطانية).

لقد كان روبرت واينبيرج Robert Weinberg مهتماً بالخروج من ذلك الكهف على وجه الخصوص. وبما أنه كان قد تدرب كاختصاصي بالفيروسات في حقبة تميزت بعلماء بارعين في هذا المجال، فقد كان يعمل في الستينيات –لدى معمل (ديلبيكو) Dulbecco التابع لمعهد (سالك) Salk– على عزل الحمض النووي DNA من فيروسات مستخرجة من القرود، من أجل أن يعكف فيما بعد على دراسة جيناتها.

وعندما اكتشف تيمين وبالتيمور عام 1970 إنزيم الانتساخ العكسي،

كان واينبيرج ما زال عاكفاً على دراسته لفصل الجينات عن الفيروسات المستخرجة من القرود. وعندما أعلن فارموس وبيشوب –بعد ستة أعوام– اكتشافهما لجين src، كان واينبيرج ما زال يواصل دراسته لفصل الحمض النووي عن الفيروسات. وعندها أحسَّ هذا الأخير أنه سيظل حبيس تلك التجارب، حيث كان من الواضح أنه عاصر تلك الثورة في مجال الفيروسات العكسية دون أن يحدث تغييراً فيها في ذلك الوقت.

في عام 1972 انتقل واينبيرج إلى معمل صغير في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا MIT مجاور لمعمل بالتيمور من أجل دراسة الفيروسات التي تتسبب في تشكيل الخلية السرطانية، وعلى حد قوله فإن رئيس القسم كان يعتبره (مغفلاً يعمل بجد).

كان معمل واينبيرج يمثل مكاناً لا فائدة منه في معهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا، وكان لدى ذلك المبنى –الذي يعود إلى حقبة الستينيات– مصعد واحد متهالك. وعلى الرغم من أن المكان بعيد جدّاً عن نهر (التشارلز)، إلا أنه كان يتأثر بزفرات الصقيع التي تهب من ذلك النهر في فصل الشتاء. وكانت أقبية تلك البناية متصلةً بسلسلة من الأنفاق والغرف عديمة التهوية، حيث يتم إصلاح المعدات للمعامل الأخرى.

يمكن للمعامل أن تصبح آلات هي الأخرى، وللعلم، فإن ذلك الوصف أقرب ما يكون إلى الإهانة؛ إذ إن أي معمل فعال يعتمد على التقنية أشبه ما يكون بفرقة موسيقية آلية تخرج بأفضل المقطوعات الموسيقية لكن من غير موسيقى. في منتصف العقد الثامن من القرن العشرين كان واينبيرج معروفاً بين أقرانه من العلماء بدقته وباهتمامه بالحداثة، إلا أنه كان يفتقد

التوجيه. وأحسَّ واينبيرج أن عمله آخذٌ في الركود، وأن ما يحتاج إليه في الوقت الحالي هو سؤال بسيط واضح.

أصبح الأمر واضحاً بالنسبة له في صباح أحد أيام العواصف الثلجية، ففي أحد أيام شهر فبراير عام 1978 –وأثناء سيره إلى العمل– تعرَّض واينبيرج لعاصفة ثلجية شديدة أعاقت حركة المواصلات العامة، فاختار واينبيرج أن يذهب من بيته إلى المعمل سيراً على الأقدام، معتمراً قبعته المطاطية، ومرتدياً حذاءه المطاطي. وواصل واينبيرج طريقه عابراً جسر (لونجفيلو) الذي غطاه الجليد، وأثناء عبوره النهر المجمد كان باله مشغولاً بالفيروسات العكسية وجينات السرطان البشرية.

•••

كان واينبيرج يعلم أنه من السهل فصل الجين src وتحديده على أنه جين مسبب للسرطان؛ لأن فيروس (ساركوما روس) كان يتمحور حول أربعة جينات فقط. فمع البحث في العوامل الوراثية للفيروسات العكسية، كان من اللازم أن يعثر الباحث في طريق بحثه على جين ورمي. وعلى العكس من فيروس روس، فإن الخلية السرطانية لها ما يقارب العشرين ألف جين، مما يجعل البحث في هذا العدد الكبير عن الجين المتسبب في نشوئها أمراً صعب التطبيق.

بيد أن الجين الورمي في تعريفنا له لديه خاصية مميزة؛ وهي أنه ينتج عنه تكاثر خلوي لا حصر له في الخلية الطبيعية. وقد استفاد تيمين من تلك الخاصية في تجربته لحث الخلايا على تشكيل بؤر، وكما اعتقد واينبيرج بشأن الجينات الورمية فقد ظل يلجأ دوماً إلى تلك الخاصية.

ومـن العشرين ألف جين في الخليـة السرطانية الواحدة استنبط واينبيرج أن الغالبيـة العظمى من تلك الجينات كان طبيعيّاً، وأن عدداً قليلاً منها هو الـذي تحوَّل إلى طليعة جينات ورمية. ودعنا نتخيل للحظة كيف سنتمكن من فـرز كل تلك الجينـات، وتقسيمها بين حميدة وسيئـة وخبيثة، ومن ثـم نحولها إلى عشريـن ألف جين طبيعـي، لتستقبل كلُّ خليـة منها جيناً واحداً. وبالنسبة للجينات الطبيعية التي لم تتحول، فإنه سيكون لديها تأثير محدود على الخلايا التي تقترن بها، أما الخلية المؤقتة فستستقبل جيناً ورمياً، ومن ثم ستبدأ بالنمـو والتكاثر بشكل سريع. وإذا ما توالدت تلك الخلايا عشـرات المرات فإنهـا ستشكل كتلات صغيرة في أطبـاق بتري، ومن ثم ستنقسم تلك التكتلات إلى اثنتـي عشرة خلية مشكّلة بؤرة يمكن رؤيتها؛ ألا وهو سرطان في شكله الأولي.

ساعدت تلك العاصفة الثلجية واينبيرج في التنفيس عن نفسه والتخلص من معضلة الفيروسات العكسية، وفي حال وجود جين ورمي نشط داخل الخلايـا السرطانية، فإن نقل تلك الجينـات إلى الخلايا الطبيعية من شأنه أن يحفـز تلك الخلايا ويساعدها على الانقسـام والتكاثر. ظل البيولوجيون يعتمدون لعقـود على فيروس ساركوما روس في تعريف الجين src النشط في الخلايا، ومن ثم تحفيز انقسـام الخلية. لكن واينبيرج سيتجنب التطرق إلى فيروس ساركومـا روس ذلـك، وسيعمل علـى تحديد مـا إذا كانت الجينـات المسببة للسرطـان يمكن نقلها مباشـرةً من الخلايـا السرطانية إلى الخلايا الطبيعية. وفي نهاية الجسر وجد واينبيرج نفسه عند نقطة تقاطع لا يوجد بها أحد، وبينما كانت الأضواء ما تزال تومض وأكوام الثلج تتراكم

من حوله، عبر واينبيرج الجسر، منطلقاً صوب مركز الأورام.

•••

وكان التحـدي الذي يواجه واينبيرج فنيّـاً يكمن في كيفية نقل الحمض النـووي DNA من خلية سرطانية إلى مجموعة من الخلايا الطبيعية، ولحسن الحـظ كانت تلك إحدى المهـارات الفنية التي بذل واينبـيرج جهداً كبيراً في صقلهـا خلال فترة الركود التي مرّ بهـا. وكانت الطريقة التي اختارها لنقل الحمض النووي تبدأ من تنقية الحمض من أي خلايا سرطانية، والذي كانـت جرامات منه تترسب خارج الخليـة في عصارة ثقيلة أشبه ما تكون باللـبن الفاسد. ثم يقسم ذلك الحمض النووي بعد ذلك إلى آلاف القطع، كل قطعة منها تحمل جيناً أو اثنين، ولنقل ذلك الحمض النووي إلى الخلية، فإنه سيحتاج جزيئاً ليعمل على نقله إلى داخل الخلية. لذا فقد لجأ واينبيرج إلى إحـدى الحيـل؛ فالحمض النووي DNA يرتبـط بفوسفات الكالسيوم الكيمـاوي ليتفاعل معه ويشكل جسيمات بيضاء صغيرة، ثم تقوم الخلايا بحمل هذه الجسيمـات. وبما أنها تحمل الجسيمات فإنها تحمل معها أيضاً أجـزاء الحمض النووي المرتبط بفوسفات الكالسيوم، ومن ثم تستوعبهما الخلية معـاً. ولأنها تناثرت فوق طبقة من الخلايا الطبيعية التي كانت تنمو في طبـق بتري، فقد شكلت جزيئات الحمض النـووي تلك مع فوسفات الكالسيـوم ما يشبه عاصفةً ثلجيةً من رقاقـات بيضاء دوارة وهي عاصفة الجينات التي تخيلها واينبيرج وهو في طريقه للعمل.

وما أن تناثر ذلك الحمض النووي فوق الخلايا وتغلغل إلى داخلها، حتى تراءت لواينبيرج تجربة بسيطة، إذ ستبدأ الخلية التي استقبلت الجين الورمي

في النمو المستمر مشكّلةً بؤراً من الخلايا تتكاثر، وعليه، فسيعمل واينبيرج على عزل تلك البؤر. ومن ثم معالجة الجزء من الحمض النووي الذي عمل على تحفيز الفيروس على النمو والتكاثر، ليحصل من خلال ذلك على الجين الورمي الذي يصيب البشر.

في صيف عام 1979 بدأ تشياهو شيه Chiaho Shih –طالب دراسات عليا في معمل واينبيرج– في دراسة ما يقرب من 15 خليةً سرطانيةً مختلفةً تصيب الفئران، وذلك في محاولة منه للوصول إلى جزء صغير من الحمض النووي يمكنه أن يعمل على استخراج البؤر من الخلايا الطبيعية.

كان (شيه) كتوماً، متقلب المزاج، وكثيراً ما أصابه الارتياب الشديد حيال تجاربه، كما كان عنيداً صعب المِراس؛ إذ يقول رفاقه عنه: إنه كان يتظاهر بعدم قدرته على فهم الإنجليزية، وهي اللغة التي يتقنها في الأحوال العادية في حال إذا نشب خلاف بينه وبين واينبيرج ورغم كل تلك الطباع الغريبة، فإن (شيه) كان ميالاً إلى الكمالية بفطرته، وتعلم ممن كانوا قبله في المعمل طريقة نقل الحمض النووي DNA. والأهم من ذلك أنه كان لديه إحساس غريزي بالخلايا، كالمزارع الذي يمكنه التفريق بين النمو الطبيعي وغير الطبيعي في حقله.

عكف (شيه) على دراسة عدد كبير من الخلايا الطبيعية في أطباق بتري، وكان يقوم برشها أسبوعيّاً بالجينات المستخرجة من مجموعة الخلايا السرطانية التي لديه. وَلَمَّا طرأت تلك الفكرة على بال واينبيرج أثناء عبوره النهر في العاصفة الثلجية، كان (شيه) قد توصل مبكراً إلى نتيجة في غاية الأهمية، وهي أن نقل الحمض النووي من الخلايا السرطانية في الفئران

نتج عنه بؤر في الخلايا الطبيعية، ليكون ذلك دليلاً على أن الجينات الورمية يمكن اكتشافها بتلك الطريقة.[1]

قام واينبيرج وشيه بعدة أشكال من التجربة ذاتها التي أسعدتهما، وبناء عليها، فقد كانا يستخدمان سلالات الخلية السرطانية لدى الفئران من أجل الحصول على الحمض النووي الذي يحتاجانه، ثم قاما بتغيير مسار بحثهما لينتقلا إلى الخلايا السرطانية البشرية. يقول واينبيرج: (بما أننا كنا نحاول أن نحصل جاهدين على جين ورمي حقيقي، طرأت في أذهاننا فكرة إمكانية إيجاده في خلية سرطانية بشرية حقيقية). توجه (شيه) إلى معهد دانا–فاربر للسرطان وعاد ومعه سلالة خلية سرطانية مستخرجة من أحد المرضى المدخنين، أيرل جينسين، الذي توفي لإصابته بسرطان المثانة. تم تقسيم الحمض النووي المستخرج DNA من تلك الخلايا إلى أجزاء، ثم نُقلت إلى سلالة الخلية البشرية الطبيعية. ومن ثم عاد (شيه) إلى مجهره ليكتشف البؤر في أطباقه.

نجحت التجربة مرةً أخرى، وبما أن البؤر قد ظهرت في الأطباق مع سلالات الخلية السرطانية للفئران، حث واينبيرج (شيه) على إيجاد الجين الصحيح الذي يمكنه أن يتحول من خلية طبيعية إلى خلية سرطانية. ومنذ تلك اللحظة، بدأ معمل واينبيرج يسابق الزمن من أجل تحديد الجين

(1) في الواقع، لم تكن الخلايا (الطبيعية) التي كان يستخدمها واينبيرج طبيعية تماماً؛ فقد كانت قابلة للنمو، بحيث إن جيناً ورمياً واحداً يمكنه أن يدفع تلك الخلايا للنمو المتحول. وسيكتشف واينبرج لاحقاً أن الخلايا الطبيعية الحقيقية تتطلب العديد من الجينات ليتمكن من تحويلها.

في الحقيقة اكتشف الجين ras، كما هو الحال مع الجين src، من خلال فيروس مسبب للسرطان، مما يؤكد مرة أخرى قدرة هذه الفيروسات على الكشف عن آليات عمل الجين الورمي الداخلي.

الورمي البشري الأول.

أدرك واينبيرج في الحال أن بعض المنافسين قد بدؤوا مشاركته في ذلك السباق، ففي مختبرات فاربر في الجهة الأخرى من المدينة، كان جيف كوبر Geoff Cooper –تلميذ تيمين السابق– قد توصل أيضاً إلى أن الحمض النووي DNA المستخرج من الخلية السرطانية قد يعزز الانتقال داخل الخلايا، وهو الأمر الذي توصل إليه أيضاً مايكل ويجلر في معمل كولد سبرينغ هاربر Cold Spring Harbor Lab بنيويورك. وانضم إلى المنافسة في هذا السباق أيضاً ماريانو بارباسيد Mariano Barbacid، وهو باحث إسباني غير مشهور من المعهد القومي للسرطان، حيث توصل إلى أن جزءاً من الحمض النووي DNA من سلالة خلية سرطانية أخرى يمكنه أن يعمل على تحويل الخلايا الطبيعية. وبنهاية عام 1981 كانت المعامل الأربعة تقترب من النتيجة، ومع بدايات فصل الربيع عثر كل معمل من تلك المعامل الأربعة على ضالته من الجينات.

نشر واينبيرج وبارباسيد وويجلر –كل على حدة– في عام 1982 ما اكتشفوه وقارنوا بين النتائج. ولم يكن من المتوقع أن تكون النتائج متقاربةً إلى تلك الدرجة، إذ إن المعامل الثلاثة توصلت إلى عزل الجزء نفسه من الحمض النووي DNA، والذي كان يحتوي جين يسمى ras، أشبه بالجين src، إذ إن الجينين يتواجدان في جميع الخلايا. لكن طريقة عمل الجين الجديد في الخلايا الطبيعية ما تزال مختلفةً عن طريقة وجود الجين ras في الخلايا السرطانية. وفي الخلايا الطبيعية عمل الجين ras على تحويل بروتين مضبوط بدقة ليعمل ويتوقف بشكل منظم. أما في الخلايا السرطانية فإن

الجين قد تحـول كما توقع في السابق فارموس وبيشوب، وقام الجين ras الطافـر بإنتاج بروتين شديد النشاط يعمـل بشكل مستمر، وخرجت منه إشـارة غير قابلة للإخماد تشير إلى أن الخليـة آخذةٌ في الانقسام. لقد كان ذلـك هو أصـل الجين الورمي البشـري المنشود، وتم التوصـل إليه مباشرةً عـن طريق إحدى الخلايا السرطانية. يقول واينبيرج: (حالما نستنسخ جيناً سرطانيّـاً سنتوصل بعد ذلك إلى كل شـيء، وسيصبح العالم تحت أقدامنا)، ومـن ثم ستأتي بعد ذلك أفكار جديدة تتعلق بعملية التسرطن، وسنتوصل إلى طرق علاجية جديدة، لكن كل ذلك –حسبما كتب واينبيرج لاحقاً– كان مجرد (أضغاث أحلام رائعة).

•••

في عـام 1983، وبعـد عدة أشهر من نجاح واينبـيرج في فصل الجين ras الطافـر مـن الخلية السرطانيـة، توجَّـه راي إريكسـون Ray Erikson إلى واشنطن ليتسلم جائزة جنرال موتورز التقديرية على بحثه في نشاط الجين src وعملـه. وشاركـه في الجائزة تـوم فريي Tom Frei، الـذي تم تكريمه لقطعه شوطاً في علاج سرطان الدم.

كانـت ليلةً حافلـةً تخللها عشاء فاخر على أضـواء الشموع، تبعه عدد من خطابات التهنئة. وحضر ذلك الحفلَ عددٌ من العلماء والأطباء ورجال السياسـة بما في ذلـك العديد من أنصار لاسكـر السابقين[1] حيث تجمعوا

(1) تشتّتَ أنصار لاسكر على نطاق واسع في أعقاب قانون السرطان القومي الذي صدر عام 1971، وكانت ماري لاسكر ما تزال منخرطةً في السياسة العلمية، لكن ليس بنفس القوة والزخم الذي كانت عليهما في الستينيات.

حـول موائد مغطاة بالكتان. وتطـرق الحديث مراتٍ عديدةً إلى اكتشاف الجـين الورمـي واكتشاف علاج كيميائـي له، لكن الحديـث مع كل من الاثنـين بـدا مختلفاً كما لو كانـا في عالمين منفصلين، تمامـاً كما حدث في مؤتمـر تيمن في هوستن قبل أكـثر من عشر سنوات. فالجائـزة التي حصل عليها فـراي بسبب معالجته لمرض اللوكيميا (سرطان الدم)، والجائزة التي مُنحت لإريكسون لتحديده وظيفة جين ورمي خطير، لم يكن لأي منهما علاقة بالأخرى، ويتذكر إريكسون ذلك فيقول: (لم يكن هناك أي اهتمام لـدى الأطباء الإكلينيين بـأن يتواصلوا مع علماء الأحيـاء المتخصصين في مجال السرطان، ويعملوا على ربط قطبي المعرفة فيما يخص السرطان معاً.)

•••

كان اكتشـاف الجين ras سبباً في إنهاء التحدي الذي يواجه مختصي علم الوراثة؛ حيث إنهم تمكنوا من فصل جين ورمي متحول عن إحدى الخلايا السرطانية، بيد أن هذا الأمر وضعهم أمام تحدٍّ آخر جديد، حيث خرجت افتراضية نودسـون Knudson الثنائية بتكهن آخر محفوف بالمخاطر؛ وهو أن الخلية السرطانية للورم الأرومي الشبكي retinoblastoma كانت تحتوي نسختين غير نشطتين من جين Rb.

لقـد أثبت واينبيرج Weinberg وويجلـر Wigler وباراباسيد Barbacid أن فارموسـ Varmous وبيشوب Bishop كانـا على صواب. والآن كان يتعيَّن على شخص ما أن يثبت صحة تكهن نودسون من خلال فصل الجين المثبـط للورم، وتوضيح أن النسختـين لم تكونا نشطتين في الورم الأرومي الشبكي.

وعلى الرغم من ذلك فإن هذا التحدي أحدث تغيراً مفاجئاً من حيث المفهوم؛ فالجينات المثبطة للورم بطبيعتها تتأكد باختفائها. وعندما تحدث طفرة في الجين الورمي فإنه يعطي إشاراتٍ إيجابيةً للخلايا لتبدأ في النمو، وعلى العكس فإن الجين المثبط للورم يعمل على إزالة الإشارات السلبية للنمو عندما تحدث به طفرة.

نجح اختبار العدوى بالنقل الذي أجراه واينبيرج وتشياهو شيه؛ لأن الجينات الورمية يمكنها أن تساعد الخلايا الطبيعية على الانقسام على نحو لا يمكن السيطرة عليه، ومن ثم تتشكل بؤرة من الخلايا. لكن مضاد الجين الورمي –الذي يُنقل إلى إحدى الخلايا– لا يُتوقع منه خلق مضاد للبؤر. وكتب واينبيرج يقول: (كيف يمكننا أن نمسك بجين يشبه الشبح وله سيطرة خفية على الخلايا؟!).

وفي منتصف الثمانينيات من القرن العشرين بدأ اختصاصيو علم الوراثة في التوصل إلى خيوط مهمة لمعرفة شكل الورم الأرومي الشبكي. فعن طريق تحليل الكروموسوم من الخلايا السرطانية للورم الأرومي الشبكي –باستخدام الطريقة التي برعت فيها جانيت راولي Janet Rowley– استنتج اختصاصيو علم الوراثة أن جين Rb تعايش مع الكروموسوم 13. لكن الكروموسوم يحتوي آلاف الجينات، ومن ثم فإن فصل جين واحد عن هذا العدد الكبير –خاصة إذا ما تم إثبات ذلك الجين من خلال عدم نشاطه– كان يعد مهمةً مستحيلةً. وكانت المعامل الكبيرة المزودة بأجهزة محترفة للوصول إلى الجين الورمي –ممثلة في معمل ويستر كافيني في سينسيناتي، ومعمل برينـدا جالي في تورنتو، ومعمل واينبيرج في

بوسطن– تعمل بجد للتوصل إلى إستراتيجية لفصل الجين Rb. لكن تلك المجهودات انتهت في النهاية إلى طريق مسدود، ويتذكر واينبيرج ذلك قائلاً: (لقد كنا نعلم أين يعيش جين Rb، إلا أننا لم نستطع تحديد ماهيته).

وعلى الجانب الآخر من نهر تشارلز أمام معمل واينبيرج، انضم تاد درايجا Thad Dryja –طبيب عيون تحول إلى اختصاصي في علم الوراثة– إلى قافلة البحث عن جين Rb. وكان معمله يقع في الطابق السادس من مشفى ماساتشيوستس آي آند إير Massachusetts Eye and Ear Infirmary (أو آي بول Eyeball)، والتي كانت معروفةً بأبحاثها الطبية في أمراض العيون، إلا أنه لم يكن معروفاً عنها اشتغالها بالأبحاث المعملية.

لقد كان معهد واينبيرج وايتهيد Whitehead Institute يتباهى بامتلاكه التقنيات الحديثة والأجهزة التي يمكنها أن تعمل على ترتيب وتسلسل الآلاف من عينات الحمض النووي DNA. إضافة إلى أنه كان يوجد به المجاهر الفلورية التي يمكن لعدساتها أن تصل إلى قلب الخلية، على العكس من مشفى (الآي بول) الذي لم يكن يتمتع بكل تلك الإمكانات. وكانت كل شهرته في القرن التاسع عشر محصورةً في عرض النظارات والعدسات الطبية في واجهات العرض الخشبية، وبدا المشفى وكأنه لا يناسب عصره.

كان درايجا أيضاً غير متخصص في علم الوراثة، وفي منتصف الثمانينات من القرن العشرين، وبعد أن حصل على الزمالة الطبية في طب العيون من ذلك المشفى في بوسطن، توجَّه إلى المعامل العلمية في مستشفى الأطفال لكي يدرس علم الوراثة المختص بأمراض العيون. وبما أنه طبيب عيون مهتم بالسرطان، كان درايجا لديه هدفٌ واضحٌ؛ ألا وهو

الـورم الأرومي الشبكي. ومع أنه كان يتسـم بالتفاؤل إلا أن درايجا كان متردداً في أن يشرع في بحثه عن جين Rb، حيث كان برندا جالي Brenda Gallie وويـب كافيني Brenda Gallie قـد فشلا في محاولتهما لاستنساخ ذلك الجين، وكان البحث آنذاك مملاً وبطيئاً.

بـدأ درايجا بحثه عـن جين Rb بعدد قليل مـن الافتراضات الأساسية، وكان يـدرك أن الخلايا البشرية الطبيعية لديها نسختان من كل كروموسوم (باستثنـاء الكروموسوم الجنسي) واحد مـن الأب والآخر من الأم، ومن ثـم فإن هنـاك 23 زوجـاً مـن الكروموسومـات، ليصبـح الإجمالي 46 كروموسوماً. وعليه فإن كل خلية طبيعية لها نسختان من جين Rb، بما في ذلك الكروموسوم 13.

وإذا مـا فرضنا أن نودسون كان محقّاً بشأن فرضيته الثنائية، فإن كل ورم في العين يجب أن يكون به طفرتان مستقلتان خاملتان في جين Rb: طفرة واحـدة في كل كروموسوم. أدرك درايجا أن تلك الطفرات تأخذ أشكالاً عديـدة، فيمكنها أن تأتي على شكل تغـيرات صغيرة في الحمض النووي DNA الذي يمكنه أن ينشط الجين، ويمكنها أيضاً أن تتشكل على هيئة صيغ حـذف بنائية كبيرة في الجين، تمتـد إلى جزء كبير من الكروموسوم. ونظراً لأنه كان من الواجب وقف نشاط جين Rb من أجل تحرير الورم الأرومي الشبكـي وإطلاقه، فقد رأى درايجا أن الطفرة المسؤولة ربما كانت حذف الجـين. وربمـا كان حذف هذا الجزء الكبير من الجين هـو الطريقة الأسرع والأبسط لإعاقته والقضاء على نشاطه.

وفي معظـم الأورام الأرومية الشبكية، كان درايجا يشك في أن الحذف

في نسختي جين Rb سيقع في أجزاء مختلفة من الجين. وبما أن الطفرات تحدث بشكل عشوائي، فقد كانت الفرصة لطفرتين تقعان بالضبط في المنطقة ذاتها من الجين صعبةً جدّاً. ونموذجيّاً، فإن أحد الحذفين قد يتفاعل مع الطرف الأمامي للجين، في حين قد يتفاعل الحذف الآخر مع الطرف الخلفي، وفي كلتا الحالتين ستكون التداعيات الوظيفية متشابهةً تماماً؛ وهي إيقاف حركة جين Rb، وبالتالي فإن التفاعلين في معظم الأورام سيكونان غير متماثلين، مما يؤثر على جزءين مختلفين من الجين في الكروموسومين.

أدرك درايجا أنه من النادر التوصل إلى ورم يحذف فيه التفاعلان نفس الجزء من الجين في زوج الكروموسوم. وفي تلك الحالة سيكون ذلك الجزء من الكروموسوم مفقوداً تماماً من الخلية. فإذا ما استطاع درايجا أن يتوصل إلى طريقة يتعرف من خلالها على جزء مفقود تماماً من الكروموسوم 13 في خلية سرطانية للورم الأرومي الشبكي، فإنه بذلك سيصل إلى جين Rb. لقد كانت تلك أسهل الطرق الإستراتيجية، وهي أن تتوصل إلى جين لا يعمل، لذا فقد بحث درايجا عن جينات لا تعمل في تركيبة الخلية.

ولتحديد ذلك الجزء المفقود (الذي لا يعمل) احتاج درايجا إلى محددات تركيبية مع الكروموسوم 13، تتمثل في أجزاء صغيرة من الحمض النووي DNA يطلق عليها المسبار، والتي كانت متوازيةً بطول الكروموسوم. وكان بإمكانه أن يستخدم مسابير الحمض النووي بنفس طريقة (تفاعل الالتصاق) التي استخدمها فارموس وبيشوب إبّان فترة السبعينيات، فإذا ما وجد جزء الحمض النووي في خلية سرطانية فإنه سيلتصق، وإذا لم يوجد فإنه لن يلتصق، ومن ثم سيتم التعرف على الجزء المفقود من

الخليـة. وقـد عمل درايجا على جمـع سلسلة من المسابـير، إلا أنه علاوة على ذلك، كان في حاجة إلى مصدر لا يمتلكه غيره، وهو مجموعة ضخمة من الأورام المجمدة. وكانت فرص إيجاد حذف مشترك في جين Rb من الكروموسومـين ضعيفةً، لذا كان عليـه أن يقوم بعمل اختبار على شريحة أكبر للتوصل إلى واحد منهما.

كانـت تلـك إحدى المزايـا المهمة التي يتفـوق بها معمـل درايجا على المعامـل المحترفة الكثـيرة الأخرى في تورنتـو وهوستن. ونـادراً ما كان العلمـاء يغامرون خـارج المعمل للعثور على عينـات بشرية، في حين كان لدى درايجا حجـرة تجميد ملأى بتلك العينات بصفته طبيباً بشريّاً. يقول درايجـا: (لقد كنت أقوم بتخزين الأورام بشكل كبير)، كما لو كان طفلاً مولعـاً بجمع الأشياء. وأضاف: (نشرت بـين الأطباء والمرضى أنني كنت أبحـث عن حالات الـورم الأرومي الشبكي، وفي كل مـرة كان أحدهم يقـع على حالة يخبرني مباشرةً لآخُذَ منه عينةً. وبالفعل كنت أهرول إليهم راكبـاً أو ماشياً لجمع العينات وجلبها إلى هنـا، بل وكنت أعرف المرضى بالاسـم). وبما أن المرض كان ينتشر في العائلات، فإنني كنت أدعوهم إلى منـزلي لأعرف إذا ما كان لهـم أخٌ أو أختٌ أو قريبٌ يعاني من هذا الورم، وفي بعض الأحيان كانت لدي القدرة على أن أتنبأ بهذا النوع من الأورام حتى قبل تشخيصه.

كان درايجا يعمل على استخلاص الكروموسوم من الأورام أسبوعاً بعد الآخر، ثم يستخدم المسبار ليسبر أغواره، فإذا ما توصلت المسابير إلى شيء ما، فإنها كانت تخرج إشارة على مادة هلامية، وإذا لم يجد المسبار شيئاً لم

تكن هناك إشارة. وذات صباح –وبينما كان درايجا يختبر مجموعةً أخرى من الأورام في المعمل– لمح في أحد الأورام فراغاً. وكان المسبار H3–8 –كما أسماه درايجا– قد أزيل من كلا الكروموسومين في هذا الورم، وشعر درايجا بالنشوة الشديدة، وقال: (كانت تلك هي اللحظة التي شعرت فيها بأن بين أيدينا جيناً، وبأنني توصلت إلى جين الورم الأرومي الشبكي).

•••

عثر درايجا على جزء من الحمض النووي DNA مفقوداً في الخلايا الورمية، وكان عليه حينئذ أن يتوصل إلى الجزء الآخر الموجود في الخلايا الطبيعية، وذلك ليتمكن من فصل جين Rb. كان درايجا في ذلك الوقت كالبهلوان الذي يقف على حافة الحبل، فقام باستنفار معمله ذي الغرفة الواحدة للبحث في هذا الأمر، إلا أنه لم تكن لديه المهارات الكافية لفصل الجينات، كما كانت مصادره محدودةً، وبالتالي كان بحاجة إلى المساعدة. وكان درايجا قد سمع أن الباحثين في معمل واينبيرج يبحثون أيضاً عن جين الورم الأرومي الشبكي، فوجد أن الخيارات المتاحة أمامه قاسية؛ فإما أن ينضم إلى فريق واينبيرج، أو يحاول عزل الجين بمفرده ويخسر السباق.

كان العالم ستيف فريند Steve Friend من معمل واينبيرج هو الذي يعمل على فصل الجين Rb، وهو عالم جينات، وكان يتسم بالمرح وخفة الدم، فضلاً عن كون مختصّاً بعلم الوراثة الجزيئي. وكان في معرض حديثه مع درايجا يتناول اهتمامه بالجين Rb، وعلى العكس من درايجا الذي كان يعمل مع عينات الأورام المتزايدة، كان فريند يعمل على مجموعة من

الخلايا الطبيعية التي كان الجين Rb فيها سليماً تماماً. كان منهج فريند يتمثل في العثور على الجينات التي كانت موجودة في الخلايا البصرية الطبيعية، ومن ثم العمل على تحديد غير الطبيعي منها في الورم الأرومي الشبكي.

وبالنسبة لدرايجا كانت الطريقتان متممتين لبعضهما بوضوح، حيث إنه تمكن من تحديد جزء مفقود من الحمض النووي DNA في الأورام، والسؤال الذي يطرح نفسه هنا هو: هل بوسع فريند ووايتبيرج أن يستخرجا الجين السليم من خلية طبيعية؟ ومن ثم تم الاتفاق على التعاون بين المعملين، وعندما توصل درايجا إلى اكتشافه في ذلك المسبار سارع إلى معمل وايتبيرج لاستكمال بحثه هناك. أجرى فريند تجربةً سريعةً على مسبار درايجا مستخدماً نظرية (تفاعل الالتصاق) sticking reaction مرة أخرى للإيقاع بالجين الخلوي الطبيعي الذي التصق بمسبار H3–8 ومن ثم فصله. وكما كان متوقعاً كان الجين الذي تم فصله موجوداً في الكروموسوم 13، وعندما اختبر درايجا الجين الذي تم اختياره من بين عينات الأورام الأخرى، وجد بالتحديد ما كان نودسون يفترضه منذ أكثر من عقد، وهو أن كل خلايا الورم الأرومي الشبكي كانت فيها أنشطة معطلة في نسختي الجين، بينما احتوت الخلايا الطبيعية نسختين طبيعيتين من الجين، ومن ثم كان الجين الذي فصله فريند –بلا شك– هو الجين Rb.

وفي أكتوبر عام 1986 نشر فريند ووايتبيرج ودرايجا ما توصلوا إليه في مجلة (نيتشر) Nature العلمية، وكان ذلك المقال إضافةً مهمةً ورائعةً لبحث الجين ras الذي أجراه وايتبيرج، وهو تحديد طليعة الجين الورمي ومضاده (جين Rb). وكتب وايتبيرج يقول: (منذ خمسين عاماً تمكن نودسون من

وضـع قاعدة نظرية لتكون الورم الأرومي الشبكـي بعد أن توصل إلى أن حدثـين جينيين على الأقل سيكونان سبباً لإحداث ورم.. لقد قمنا بعزل (جين بشري) يمثل فصيلاً من تلك الجينات)؛ يقصد مثبط الورم.

ما تزال ماهية ما يقوم به الجين Rb في الخلية الطبيعية لغزاً محيراً، بل حتى اسمه يعتبر تسمية خاطئةً؛ فالجين Rb والورم الأرومي الشبكي لا يتحولان فقط في الحالات النادرة لأورام العين لدى الأطفال. وعندما اختبر العلماء الجـين الذي قام بفصله فريند ودرايجا ووابنبيرج في أورام سرطانية أخرى في أوائل التسعينيات، توصلوا إلى أن طفرة ذلك الورم تتشكّل بصفة عامة لدى البالغين في سرطانات الرئـة والعظم والمريء والثدي والمثانة. ومثلها مثل الجين ras، يتم التعبير عنها في كل خلية منقسمة تقريباً، وهي غير نشطة في مجموعة كاملة من الخلايا الخبيثة، وبالتالي فإن تسميتها بالورم الأرومي الشبكي يبخس هذا الجين قدره من حيث التأثير والعمق والبراعة.

يعمـل جين ورم الورم الأرومي الشبكـي على تشفير بروتين يسمى أيضاً Rb لـه (جيـب) جزيئي عميق، ومهمة هـذا الجين الرئيسـة أن يتصل بعدد مـن البروتينات الأخرى ويبقيها في ذلك الجيـب ليحميها من الانقسامات النشطـة للخلايا. وعندما تنقسم الخلية فإنها تـزود الجين Rb بمجموعة من الفوسفـات، الـذي يعطي إشـارات جزيئية تعطل الجينـات، ومن ثم يجبر البروتين أن يترك شريكه. بعد ذلك يعمل الجين Rb كحارس لانقسام الخلية، ممـا يفتح الباب أمام سلسلة مـن الجزيئات المهمة في كل مرة يتم فيها تنشيط انقسـام الخليـة وإغلاقها بإحكام عندمـا تتم عملية انقسـام الخلية. وتعمل الطفـرات في الجـين Rb على عـدم تنشيط هـذه الوظيفة، وتـدرك الخلية

السرطانية أن بواباتها مفتوحة دوماً وغير قادرة على وقف عملية الانقسام.

•••

كانت عملية استنساخ الجين ras والورم الأرومي الشبكي –الجين الورمي ومضاده– لحظةً نوعيةً فارقةً في تاريخ علم وراثة السرطان؛ ففي خلال عقد من الزمان –وتحديداً في الفترة ما بين 1983 و–1993 ظهرت سريعاً مجموعةٌ من الجينات الورمية والجينات المضادة لها (الجينات المثبطة للورم) في الخلايا البشرية، حيث ظهرت الجينات الورمية myc وneu و fos وret وakt، (جميعها جينات ورمية) كما ظهر أيضاً p53 وVHL وAPC (وهي جينات مثبطة للورم). أما الفيروسات القهقرية –وهي الفيروسات حاملة الجينات الورمية– فقد أخذت في الانقراض، وبدأت نظرية فارموس وبيشوب التي تقول إن الجينات الورمية ما هي إلا جينات جزيئية نشطة تثبت صحتها مع العديد من أشكال السرطان. كما ثبتت صحة الافتراضية التي تقوم على أن الجينات المثبطة للورم ما هي إلا جينات كانت بحاجة إلى إبطال عملها في جزئي الكروموسوم. وبدأ المفهوم العام لفكرة التسرطن يتضح شيئاً فشيئاً، فلقد كانت الخلية السرطانية عبارة عن آلة ضعيفة معطلة، وكانت الجينات الورمية هي مسرعاتها المنشِّطة مثبطات الورم الخاملة هي كوابحها المفقودة[1].

(1) على الرغم من أن السرطان عالميًا لا يحدث بسبب الفيروسات، فإن بعض الفيروسات تتسبب في الإصابة بسرطانات معينة، مثل فيروس الورم الحليمي البشري HPV، والذي يسبب سرطان عنق الرحم.
وعندما تم التوصل إلى رموز آلية حدوث هذا النوع من السرطان في عام 1990، تبين أن هذا النوع من الأورام يعمل على تنشيط إشارات الجين Rb والجين p53، ليؤكد بذلك دور الجينات داخلية المنشأ في الإصابة بالسرطانات التي تحدث بسبب الفيروسات.

وفي أواخر الثمانينيات من القرن العشرين خرج اتجاه بحثي آخر بأفكار ثريـة عن الجينات التي لها علاقة بالسرطان. وكان ذلك البحث قد أُجري في السابق، فمنذ تقرير دي غوفيا عن العائلة البرازيلية التي كانت تعاني من أورام في العين عام 1872، كشف علماء الوراثة عن العديد من الحالات في العائـلات الأخرى التي كانت تحمل السرطان في جيناتها. وكان السرطان يلاحـق تلك العائلات جيـلاً بعد آخر، ليظهر مرةً تلـو الأخرى في الآباء والأبناء والأحفاد. وقد ميز علماء الوراثة بعض الملامح في تلك العائلات، وهي أن سلسلة السرطان في كل عائلة كانت محدودةً ومكررةً في الغالب، ففي بعض العائلات تجد سرطانات تصيب القولون والمبيض. وفي عائلات أخرى تجد سرطان الثدي والمبيض أيضاً، وكانت عائلات أخرى تعاني من الساركوما واللوكيميا والـورم الدبقي. ومن الملامح الأخرى التي ميزها علماء الوراثة هـي أن الأنماط نفسها غالباً ما تظهر مرةً أخرى في عائلات مختلفـة، لتشكل متلازمةً جينيةً عامةً، ففي متلازمة لينش (لصاحبها هنري لينش Henry Lynch) تكررت الإصابة بسرطان القولون والمبيض والمعدة والمرارة في جيل تلو الآخر، وفي متلازمة لاي–فروميني Li–Fraumeni، تكـررت أيضاً إصابات بسرطـان العظم وساركوما الأحشـاء واللوكيميا وأورام المخ.

وباستخـدام التقنيـات الوراثيـة الجزيئية القويـة، تمكن علمـاء الوراثة المختصون بأمراضـ السرطان إبّان الثمانينيات والتسعينيات من استنساخ وتحديـد بعض تلك الجينات المرتبطة بالسرطـان. وكان الكثير من جينات السرطان العائلية تلك –مثـل الجين Rb– جينات مثبطة (وإن تم العثور في

بعض الأحيان على جينات سرطانية)، وكانت معظم هذه المتلازمات نادرةً وعابرةً، –وهي التي تم اقتراحها لأول مرة من عالمة الوراثة ماري كلير–كينج Mary Claire–King ثم استنسخت بصورة نهائية من قبل فريق مارك سكولنيك في شركة Myriad Genetics الصيدلانية. كان BRCA–1؛ هو الجين الذي يمهد بقوة لسرطان الثدي والمبيض، ويمكن العثور على BRCA–1 فيما يصل إلى واحد في المئة من النساء من شريحة سكنية محددة، الأمر الذي يجعله واحداً من أكثر الجينات البشرية المتعلقة بالسرطان شيوعاً.

في أوائل التسعينيات اجتازت اكتشافات بيولوجيا السرطان الفجوة بين أورام بايتون روس Peyton Rous والأورام البشرية، لكن الأصوليين ما يزالون متشككين؛ فشبح روبرت كوش Robert Koch ما يزال يخيم على النظرية الوراثية للسرطان، وقد كان كوش يرى أن معايير تحديد عامل (مسبب) للمرض تتمثل في:

(1) كونه موجوداً في الكائن الحي المريض.

(2) كونه قادراً على أن يكون معزولاً عن الكائن الحي المريض.

(3) تمكنه من إعادة خلق المرض عن طريق حاضن ثانوي له عندما ينتقل من الكائن الحي المريض.

وقد اتفقت الجينات الورمية في المعيارين الأولين؛ إذ تم العثور عليها في خلايا سرطانية، كما تم عزلها من خلايا سرطانية، ولكن لم يستطع أحد أن يثبت أن جين السرطان بإمكانه التسبب في حدوث ورم حميد في حيوانات التجارب.

وفي منتصف الثمانينيات تمكن اختصاصيو علم الوراثة –عن طريق سلسلة من التجارب المميزة– من ملاءمة المعايير النهائية لكوتش Koch. ففي عام 1984 ابتكر علماء الأحياء –ممن كانوا يعملون على الخلايا الجذعية– تقنيةً جديدةً تسمح لهم بإدخال جينات خارجية في أجنة الفئران، ومن ثم توليد فئران من تلك الأجنة، أي أنهم استطاعوا توليد (الفئران المعدلة وراثيّاً). استغل علماء الوراثة المختصون بالسرطان هذه الفرصة، وكان من بين الجينات الأولى التي سيتم إدخالها إلى الفئران c–myc؛ وهو الجين الورمي الذي اكتُشف في الخلايا اللمفاوية.

وباستخدام تكنولوجيا الفئران المعدلة وراثيّاً، قام فريق فيليب ليدر Philip Leder من جامعة هارفارد بتغيير الجين c–myc في الفئران، بَيْدَ أن الفريق أراد التأكد من أن نسيج الصدر لدى الفئران سيعمل على إبراز الجين (وقد لا يتم تنشيط الجين Myc في جميع الخلايا، فإذا ما كان قد تم تنشيطها بشكل دائم في الجنين، فإنه سيتحول إلى كرة من الخلايا مفرطة التكاثر، ثم يعود ويموت من خلال آليات غير معروفة. وكانت الطريقة الوحيدة لتنشيط الجين myc في فأر حي تتمثل في تقييد التنشيط لينحصر في مجموعة فرعية من الخلايا، وبما أن ليدر كان عاكفاً على دراسة سرطان الثدي، فقد وقع اختياره على خلايا من الثدي). أطلق ليدر على ذلك الفأر اسم (الأنكوماوس) OncoMouse أو (الفأر الورمي). وفي عام 1988 نجح في الحصول على براءة اختراع عن (الفأر الورمي)، ليكون ذلك أول حيوان تصدر عليه براءة اختراع في التاريخ.

وتوقع ليدر أن تنفجر فئرانه المحورة وراثيّاً بالسرطان، إلا أنه تفاجأ

بـأن فئرانه الورمية أظهرت أنواعاً من السرطانات الخاصة بالفئران. وعلى الرغم من حقن كروموسوماتها بتلـك الجينات الورمية، فإن تلك الفئران أُصيبـت بـأورام ثدي صغيرة أحادية الجانب لم تكـن موجودةً حتى وقت متأخـر من حياتها. بل إن الأكثر إثارة للدهشة تمثل في عدم ظهور الأورام علـى الفئران إلا بعد الحمـل، مما يوحي بأنه كانت هنـاك حاجة لتأثيرات بيئية –مثـل الهرمونات– لتحقيق الانتقال الكامـل لخلايا الثدي. وكتب ليـدر يقـول: (إن الجينات myc النشطة لا تبدو كافيـةً لنمو هذه الأورام، ولـو كان ذلك هو الحال لتوقعنا نُمُوّاً مشابهـاً لأشكال متعددة من الأورام التـي تتضمن جميع الغـدد الثنائية للثدي والخاصة بالأنـواع الخمسة من الحيوانـات التي تحمل الأورام ذاتها. وبدلاً من ذلك تشير نتائجنا إلى اثنين مـن المتطلبـات الإضافية على الأقل، واحد منها قـد يتمثل في كونه حدثاً تحولياً آخر، في حين يبـدو الآخر على شكل بيئة هرمونية متصلة بالحمل، وهو ما توضحه فقط هذه الدراسات المبدئية).

ولاختبـار دور الجينات الورمية الأخرى والمحفـزات البيئية، أعدَّ ليدر فـأراً ورمياً آخر، وزرع فيـه اثنين من الجينات الورميـة الأولية النشطة – وهمـا ras وmyc– في الكروموسـوم لتظهـر في خلايا الثـدي. وخلال أشهـر ظهرت أورام متعددة في غـدد الثدي لدى تلك الفئران، لذا فقد تم بشـكل جزئي تحسين بيئة هرمونيـة للحمل، إلا أن عدداً قليلاً من النسائل السرطانيـة بدأ يظهر على فئران الـ ras–myc. فعلى الرغم من أن ملايين خلايـا الثدي كانت تحتوي جينات نشطـة من الجين ras والجين myc، إلا أن العشرات من بين تلك الملايين من الخلايا ذات الجينات الورمية الكثيفة

هي التي تحولت فقط إلى أورام حية حقيقية.

وتعد هذه التجربة تاريخية؛ حيث تم وضع سرطان صناعي في أحد الحيوانات، وكما يذكر اختصاصي علم الوراثة كليف تابين: (فإن علم الوراثة المختص بالسرطان قد بلغ آفاقاً جديدة، فلم تكن تلك التجارب مجرد تعامل مع الجينات والطرق والكتل الاصطناعية في المختبر فحسب، بل كانت ورماً حقيقيّاً ينمو داخل الحيوان). وقد انتهي أخيراً صراع بايتون روس الطويل مع المبدأ القائل بأن السرطان لم يكن لينتج في كائنات حية عن طريق تغيير مجموعة محددة من الجينات الخلوية.

السمات المميزة للسرطان

(لا أريد الخلود للأبد من خلال أعمالي.. أتمنى الخلود للأبد بأن أبقى حياً أعيش للأبد بألا أموت)[1]

وودي ألان
Woody Allen

كان الفأر الورمي لفيليب ليدر يتحرك داخل قفصه في المعمل الخاص بكلية طب هارفارد، وقد ظهرت على فخذيه الصغيرين آثار ذات معانٍ كبيرة.. لقد جسد الفأر نضج علم وراثة السرطان؛ حيث نجح العلماء في إيجاد أورام حقيقية حية (وليس فقط مجرد بؤر ذابلة في أطباق بتري) عن طريق المعالجة الاصطناعية لاثنين من الجينات هما ras وmyc في هذا الحيوان. وقد أثارت تجربة ليدر مزيداً من الأسئلة حول نشوء السرطان حتى الآن. السرطان ليس مجرد وجود ورم في الجسم؛ بل هو المرض الذي يهاجر ويتطور ويغزو الأجهزة، ويدمر الأنسجة، ويقاوم العقاقير. ولم يؤدِّ تنشيط اثنين من طليعة الجينات الورمية إلى إيجاد متلازمة كاملة من السرطان في كل خلية من خلايا الفأر. لقد أوضح علم وراثة السرطان الكثير عن نشأة السرطان، لكن كما يبدو واضحاً، فإن هناك الكثير من الأشياء التي ما تزال بحاجة إلى الفهم.

(1) مؤلف ومخرج سينمائي أمريكي. ولد في ديسمبر 1935م، في نيويورك، رشح لجوائز الأوسكار إحدى عشرة مرة، نال منها ثلاثاً. من أشهر أفلامه (آني هول)، (مانهاتن)، (حنا وأخواتها).

إذا كان اثنـان من الجينات الورمية غير كافيَيْن لإيجاد السرطانات، فكم عدد طليعة الجينات الورمية وجينات منع تكاثر الأورام الواجب توافرها؟ ومـا الخطوات الوراثية اللازمة لتحويـل الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية؟ بالنسبة للسرطانات البشرية لا يمكن الإجابة عن هذه الأسئلة تجريبيّاً، وبعد كل ذلـك لا يمكن للمرء (إيجاد) سرطان بشري على نحو استباقي ومتابعة تنشيط الجينـات وتعطيلها. لكن يمكن الإجابة علـى الأسئلة بأثر رجعي؛ ففي عـام 1988 وباستخدام عينات من الإنسان، قـام طبيب يُدعى بيرت فوجيلستايـن Bert Vogelstein بجامعة جونز هوبكنز الطبية في بالتيمور بوضـع وصف لعدد من التغيرات الجينيـة اللازمة لتنشيط السرطان. وظل هذا التسـاؤل يلح على فوجيلستاين بصيغٍ مختلفـة على مدار نحو عقدين من الزمان.

كانـت الملاحظات التي أدلى بهـا بوش وبابانيكـولا وأوسكار أورباخ في الخمسينيـات بمثابـة عامل إلهـام لفوجيلستاين، وقد عمـل بابانيكولا وأورباخ في مختلف أمراض السرطان. ولاحظ الاثنان أن السرطان لا ينشأ مباشـرةً من خليـة طبيعية، لكنه يتراخى في كثير مـن الأحيان أثناء ولادته، ثـم يمر بمراحل انفصالية ومراحل انتقالية بين الخلية العادية بالكامل والخلية الخبيثـة. وقبـل عقود من ظهـور سرطان عنق الرحـم في شكله الهجومي العنيـف، كان بالإمـكان ملاحظـة جدائـل الخلايا محتملـة التسرطن غير المتغلغلـة في الأنسجة وهي في خطواتهـا الأولى من مسيرتها المروعة نحو السرطـان. (يعـد تحديد مرحلـة الخلايا محتملـة التسرطن والقضـاء عليها قبـل أن ينتشر السرطـان هو الأساس الذي بُنيت عليـه مسحة بابانيكولاو

Pap Smear). وبالمثل، لاحظ أورباخ مرحلة الخلايا محتملة التسرطن في الرئتين لدى المدخنين قبل فترة طويلة من ظهور سرطان الرئة. وخضع أيضاً سرطان القولون في البشر لخطوات متدرجة وتغيرات منفصلة في تطوره من مرحلة ما قبل احتمال التسرطن غير الغازي noninvasive والتي تُسمى الورم الغدّي adenoma إلى المرحلة النهائية عالية التغلغل والتي تُسمى الكارسينوما الغازية invasive carcinoma.

اختار فوجيلستاين دراسة هذا التطور في سرطان القولون، فجمع عينات من المرضى الذين يمثلون كل مرحلة من مراحل سرطان القولون، ثم جمع سلسلةً من أربعة جينات سرطانية بشرية –الجينات الورمية ومثبطات الأورام– وأجرى عملية تقييم لكل مرحلة من مراحل السرطان في العينات ليلاحظ عمليات التنشيط والتعطيل في هذه الجينات الأربعة.[1]

وبمعرفة المغايرة الخاصة بكل سرطان، قد يفترض المرء بسذاجة أن السرطان في كل مريض قد امتلك التسلسل الخاص به في شكل طفرات جينية ومجموعة فريدة من الجينات المتحورة. لكن فوجيلستاين توصل إلى وجود نمط متوافق للغاية في عينات سرطان القولون؛ ففي العديد من العينات والمرضى حدثت تحولات في مراحل السرطان بالتوازي مع الطفرات نفسها في التغيرات الجينية. إن الخلايا السرطانية لا تعمل على تنشيط الجينات أو تعطيلها على نحو عشوائي، لكن التحول من مرحلة

(1) في عام 1988 تم التعرف على الهوية الدقيقة لجين وحيد هو ras، أما الجينات الثلاثة الأخرى فهي جينات بشرية مضادة للأورام، على الرغم من معرفة هويتها لاحقاً.

احتمال التسرطن إلى مرحلة السرطان الغازي invasive cancer يرتبط بتنشيط الجينات وتعطيلها في تسلسل نمطي دقيق.

وفي عام 1988 كتب فوجيلستاين في مجلة نيو إنجلاند الطبية يقول: (لقد تراكمت التعديلات الجزيئية الأربعة في شكل يوازي التقدم الإكلينيكي للأورام). وقد لاحظ أنه: (في مرحلة مبكرة من عملية النمو الورمي الخبيث تظهر خلية القولون متفوقةً في النمو على غيرها من الخلايا لتشكل خلايا صغيرة من الأورام الحميدة. وخلال نمو (هذه) الخلايا غالباً ما يحدث تطور مهم في الجين ras، وفي النهاية يحدث فقدان للخلايا التي تمنع تكاثر السرطان ربما يصاحبه تطور الورم الحميد إلى سرطان صريح).

منذ أن وقع اختيار فوجيلستاين على قائمته المكونة من أربعة جينات لم يستطع تحديد العدد الإجمالي من الجينات اللازمة لمسيرة السرطان (لم تسمح التكنولوجيا المتاحة في عام 1988 بمثل هذا التحليل، فكان عليه الانتظار لعقدين من الزمان لتصبح هذه التكنولوجيا متاحة). لكنه نجح في إثبات نقطة مهمة، وهي أن هناك مسيرةً وراثيةً منفصلةً. وكان بابانيكولا وأوروباخ قد وَصَفَا التحوُّل المرضي للسرطان باعتباره عمليةً متعددة الخطوات، بدءاً من مرحلة احتمال التسرطن ثم مرحلة التحول إلى سرطان غازي. وأثبت فوجيلستاين أيضاً أن التطور الجيني للسرطان عبارة عن عملية متعددة الخطوات.

كان ذلك باعثاً على الارتياح، ففي السنوات العشر ما بين 1980 وحتى 1990، تم اكتشاف طليعة الجينات الورمية والخلايا التي تمنع تكاثر الأورام بأعداد كبيرة في جينوم الإنسان –حوالي 100 من هذه الجينات عند آخر

إحصـاء– حيث أثارت وفرتها بهذا الشكل سؤالاً مزعجاً مفادُه: إذا كان الجينـوم مختلطاً بشدة مع جينـات متطرفة داخل جسـم الإنسان، تترقب هذه الجينات دفع إحدى الخلايا تجاه السرطان بشكل سريع، فلماذا إذن لا ينفجر الجسم البشري من مرض السرطان في كل دقيقة؟

إن علمـاء وراثة السرطـان لديهم إجابتـان لهذا السـؤال: أولاً: طليعة الجينـات الورمية تحتاج إلى التنشيـط عبر الطفرات، والطفـرات نادراً ما تحـدث. ثانياً: تحتاج الجينات التي تمنع تكاثر الأورام أن تكون غير نشطة، لكـن غالباً يوجد نسختان مـن كل جين من جينات منـع تكاثر الأورام، وبالتـالي يلزم وجـود طفرتين مستقلتـين لتعطيل الجينات التـي تؤدِّي إلى منـع تكاثر الأورام، وهذا أمر نادر الحدوث. ومن جهته قدم فوجيلستاين الجـواب الثالث مفترضاً أن تنشيط أي جين مـن الجينات أو تعطيله يؤدِّي إلى الخطـوات الأولى فقـط نحو التَّسَرْطُـن. وقد تكون مسـيرة السرطان طويلةً وبطيئةً وتمر عبر العديد من الطفرات في العديد من الجينات وبشكل متكرر. ومن الناحية الجينية لا تقف الخلايا على حافة الهاوية من السرطان، لكنها تُجر نحو الهاوية بخطوات متدرجة وغير مترابطة.

•••

وفي الوقـت الـذي كان فيه بـيرت فوجيلستاين يصف المسـيرة البطيئة للسرطان من طفـرة الجين إلى طفرة أخرى، كان علماء بيولوجيا السرطان يتحققون من وظائف هذه الطفرات. فوجدوا أن طفرات الجينات الورمية يمكن وصفهـا بإيجاز في فئتين: تنشيط طليعة الجينـات الورمية أو تعطيل الجينـات التـي تمنع تكاثـر الأورام. لكن على الرغم مـن أن الانقسام غير

المنتظم للخلايا يعد السمة المميزة للسرطان، فإن الخلايا السرطانية لا تنقسم فحسب؛ بل إنها تهاجر من مكان لآخر داخل الجسم، وتدمر الأنسجة الأخرى، وتغزو الأعضاء، وتستعمر المواقع البعيدة داخل الجسم. ولفهم متلازمة السرطان بشكل جيد يجب على علماء البيولوجي ربط طفرات الجينات في خلايا السرطان بالسلوك المعقد والشاذ ومتعدد الأوجه لهذه الخلايا.

تقوم الجينات بتشفير البروتينات، وتعمل البروتينات في كثير من الأحيان كمحولات جزيئية صغيرة، حيث تقوم بتنشيط بعض البروتينات وتعطيل البعض الآخر، إلى جانب تشغيل التحويلات الجزيئية وإيقافها داخل الخلية. وبالتالي يمكن استخلاص رسم تخطيطي لمثل هذه المفاهيم عن أي بروتين:

البروتين (أ) يشغّل البروتين (ب) الذي يقود بدوره تشغيل البروتين (ج) وإيقاف البروتين (د) الذي يقوم بدوره بتشغيل البروتين (هـ) داخل الخلية وهكذا دواليك. ويطلق على هذه المتوالية الجزيئية مسارات إشارة البروتين، وهذه المسارات نشطةٌ باستمرار في الخلايا، حيث تسمح بإدخال الإشارات وإخراجها، وبالتالي تتيح للخلية القيام بوظيفتها في البيئة التي تعيش فيها.

تقع طليعة الجينات الورمية والجينات التي تمنع تكاثر الأورام –والتي تم اكتشافها عن طريق علماء البيولوجيا– في مراكز مسارات الإشارات تلك. فالجين ras –على سبيل المثال– يعمل على تنشيط بروتين يسمى Mek، حيث يقوم هذا البروتين بدوره بتنشيط البروتين ERK، والذي يعمل في

نهايـة المطاف على تسارع انقسام الخلايا من خلال خطوات عدة. وهذه السلسلة من الخطوات –التي يطلق عليها مسار Ras–Mek–Erk– منظمة بإحـكام في الخلايا الطبيعيـة، وبالتالي منظمة بإحـكام في انقسام الخلية. ويؤدي التنشيط المزمـن والدائم للبروتين (RAS) في الخلايا السرطانية إلى تنشيط البروتـين Mek، والذي ينشّط البروتين Erk بشكل دائم، مما يؤدي إلى حـدوث انقسـام غير منضبط بالخليـة، ويعني ذلك الانقسـام الفتيلي المرضي.

لكـن مسـار ras النشـط (Ras – Mek – Erk) لا يتسبـب في تسارع انقسـام الخلايا فقط، بل يتقاطـع أيضاً مع طرق أخـرى لتفعيل عدد آخر مـن (سلوكيـات) الخلايا السرطانيـة. في مستشفى الأطفـال في بوسطن في التسعينيـات، أظهر الجـراح العالمي جودا فوكمـان Judah Folkman أن هنـاك مسـارات إشارة داخل الخلايـا السرطانية –ومنهـا الجين ras– تعمل علـى تحفيز الأوعية الدمويـة المجاورة للنمو. وبالتـالي يمكن للورم (اكتساب) إمدادات الدم من خلال تحفيز شبكة من الأوعية الدموية لتنمو حـول نفسهـا وتتزايد بعد ذلـك في شكل كتل عنقوديـة كحبات العنب حول تلك الأوعية الدمويـة، وهي الظاهرة التي أطلق عليها فوكمان اسم ورم الأوعية الدموية.

ثم توصـل ستـان كورسمايـر Stan Korsmeyer –زميـل فوكمان في جامعة هارفارد– إلى أن هناك مسارات أخرى نشطة في الخلايا السرطانية تنشـأ في الجينـات المتحورة، والتي تمنع أيضاً مـوت الخلية. وبالتالي تعمل علـى تزويد الخلايا السرطانية بالقدرة على مقاومة إشارات الموت، وهناك

مسارات أخرى تسمح للخلايا السرطانية باكتساب القدرة على الحركة والقدرة على الانتقال بين الأنسجة، مما يؤدّي إلى بدء النمو الثانوي للأورام الخبيثة. وهناك سلاسل أخرى من الجينات التي تتكاثر في بيئات معادية، مثل الخلايا السرطانية التي تنتقل عبر مجرى الدم وتتمكن من غزو الأجهزة الأخرى، ولا يمكن إيقافها أو تدميرها في بيئات غير مصممة لبقائها على قيد الحياة.

باختصار، لم يكن السرطان مجرد موروث جيني في الأصل، بل هو الموروث الجيني في شكله المكتمل. وتتحكم الجينات غير العادية في جميع جوانب السلوك السرطاني، فسلاسل الإشارات غير العادية –التي منشؤها الجينات الطافرة، وتنتشر داخل الخلية السرطانية– تعمل على تعزيز البقاء على قيد الحياة، وتسريع وتيرة النمو، مما يسهل التنقل، وتجنيد الأوعية الدموية، وتعزيز التغذية، واكتساب الأكسجين، الأمر الذي يضمن استدامة حياة السرطان.

هذه السلاسل من الجينات –على وجه الخصوص– كانت عبارة عن انحرافات لمسارات الإشارة التي يستخدمها الجسم في الظروف العادية. و(الجينات الحركية) التي يتم تنشيطها بواسطة الخلايا السرطانية، على سبيل المثال، هي الجينات نفسها التي تستخدمها الخلايا الطبيعية عندما تتطلب الحركة خلال الجسم، مثل الخلايا المناعية عند الحاجة للتحرك في اتجاه موازٍ للعدوى. ويستغل ورم الأوعية الدموية الطرق نفسها التي تستخدم عند إنشاء الأوعية الدموية لتضميد الجروح، ولا يوجد شيء جديد أو دخيل، فحياة السرطان خلاصة الحياة في الجسم، ووجوده مرآة

مَرضيَّـة لنا. لقد حـذرت سوزان سونتاج من فكـرة إثقال المرض بالكثير مـن الصور المجازية، لكن هذه ليست استعـارة مجازية، فعند الوصول إلى الجوهر الجزيئي الأصلي لخلايا السرطان نجد أنها عبارة عن نسخ من ذواتنا مفرطـة النشاط، لها القدرة على البقاء على قيـد الحياة، وتتسم بالعدوانية والخصوبة وعدم الترابط، كما أنها تعد نسخاً مبتكرة من أنفسنا.

•••

بـدأ علمـاء بيولوجيا السرطـان، في أوائل التسعينـات في وضع نموذج لنشـوء السرطـان من حيـث التغيرات الجزيئيـة في الجينـات، ولفهم هذا النمـوذج دعونا نبدأ مـع الخلية العاديـة، ولْنفترض أن هنـاك خليةً رئويةً موجودةً في الرئة اليسرى لأحد العاملين في أجهزة السلامة الخاصة بإطفاء الحرائق يبلغ من العمر أربعين عاماً. وفي صبيحة أحد الأيام في عام 1968، استقرت شظية دقيقة من الأسبستوس خارجة من الأجهزة في الهواء ومنها إلى منطقـة قريبة من خلية الرئة تلـك داخل جسم هذا الموظف، ثم تفاعل جسده مع هـذه الشظية بحدة. وبـدأت الخلايا الموجـودة حول الشظية في الانقسـام بشراسة، مثل جرح ضئيل يحـاول أن يندمل، وبدأت خلايا مكتلة clump cells صغيرة مشتقة من الخلية الأصل تنشأ في الموقع.

وفي إحـدى هذه الخلايا المتكتلة حدثت طفـرة عرضية مهمة في الجين ras، وأدَّت هـذه الطفـرة إلى وجود نسخة نشطة من الجـين ras، فبدأت الخليـة التي تحتوي الجين الطافـر في النمو بسرعة أكبر من جيرانها، وإنشاء تجمـع آخر داخـل التجمع الأصلي للخلايا.. إنهـا لم تصبح خليةً سرطانيةً بعد، لكنهـا خلية تحتوي انقسام غير منضبط للخلايـا مطلق العنان جزئيّاً

مثل السرطانات الأولية.

يمر عقد من الزمان، وتستمر المجموعة الصغيرة من خلايا ras المتحولة في التكاثر دون أن يلاحظها أحد، حتى في محيط الرئة، والرجل يدخن السجائر، والمواد الكيميائية المسببة للسرطان في القطران تصل إلى محيط الرئة، وتصطدم مع تكتل الخلايا المتحورة للجين ras، وتكتسب إحدى الخلايا في هذه التكتل طفرةً ثانيةً في جيناتها، مما يؤدِّي إلى تنشيط الجين الورمي.

يمر عقد آخر من الزمان، وتعترض خلية أخرى في هذه الكتلة من الخلايا الثانوية مسار الأشعة السينية المنحرفة، فتكتسب طفرةً أخرى مهمةً، وتعمل الطفرة في هذه المرة على تعطيل الجين المثبط للورم، فلا يوجد أثر يُذكر لهذه الطفرة، إذ إن الخلية تحتوي نسخة ثانية من هذا الجين المثبط للورم. لكن في العام المقبل، تؤدِّي طفرة أخرى إلى تعطيل النسخة الثانية من الجين المثبط للورم، مما يؤدِّي إلى وجود خلية تحتوي اثنين من الجينات الورمية النشطة وجين معطَّل مثبط للورم.

والآن تنطلق المسيرة القاتلة؛ حيث يبدأ الانهيار، فتبدأ الخلايا التي تحتوي حاليّاً أربع طفرات في النمو وتتفوق على أخواتها. وكلما تنمو الخلايا وتتطور تكتسب طفرات إضافية وتعمل على تنشيط المسارات، مما يؤدِّي إلى وجود المزيد من الخلايا القابلة للنمو والبقاء.

إن طفرة واحدة في الورم تسمح بتحفيز الأوعية الدموية على النمو، وبطفرة أخرى في هذا الورم الذي يتغذى على الدم يتم السماح للورم بالبقاء حتى في مناطق الجسم التي ينخفض فيها الأكسجين.

وتبدأ الخلايا الطافرة في توليد المزيد والمزيد من الخلايا، ويُعطَّل الجين الذي يزيد من حركة الخلايا داخل الخلية، ويمكن لهذه الخلية –بعد أن اكتسبت القدرة على الحركة– الهجرة من خلال الرئة إلى الأنسجة والدخول إلى مجرى الدم. وتكتسب الخلايا الناشئة عن هذه الخلية السرطانية المتحركة القدرةَ على البقاء داخل العظام. وتصل هذه الخلية –بعد الهجرة عبر الدم– إلى الحافة الخارجية للحوض، حيث تبدأ دورة أخرى من البقاء والانتقاء والاستعمار، فهي تمثل النقيلة metastasis الأولى للورم الناشئ في الرئة.

يشعر الرجل بضيق في التنفس بين الحين والآخر، كما يشعر بوخز خفيف من ألم في محيط رئته، وفي بعض الأحيان يشعر وكأن شيئاً ما يتحرك أسفل قفصه الصدري أثناء المشي. ويمر عام آخر، وتتسارع الأحاسيس، فيزور الرجل الطبيب ويُجري أشعةً مقطعيةً، فيتبين وجود كتلة ملفوفة كالقشرة حول قصبة الرئة. ويُجري الرجل فحصاً لعينة من هذه الكتلة ليكتشف وجود سرطان بالرئة، ويفحص أحدُ الجراحين الرجلَ والأشعة المقطعية على الصدر ليجد أنه يتعذَّر إجراء عملية جراحية لاستئصال السرطان. وبعد ثلاثة أسابيع من هذه الزيارة يعود الرجل إلى العيادة الطبية يشكو من آلام في أضلاعه وفخذيه، فتكشف أشعة العظام عن وجود ورم خبيث في الحوض والضلوع.

يبدأ العلاج الكيميائي عن طريق الوريد، وتستجيب له الخلايا الموجودة في سرطان الرئة، وتتواصل عملية قتل الخلايا السرطانية عن طريق العلاج، لكن أثناء العلاج تحدث طفرة أخرى لإحدى الخلايا السرطانية فتجعلها

مقاومةً لهذا العقار المستخدَم في علاج السرطان. وبعد سبعة أشهر من التشخيص الأولي للمريض يُحْدِث الورم انتكاساتٍ في جميع أنحاء الجسم؛ في الرئتين والكبد والعظام. وفي صباح اليوم السابع عشر من شهر أكتوبر 2004 يستلقي الرجل وهو مُخدَّر كليّاً على سرير بأحد المستشفيات في بوسطن محاطاً بزوجته وأطفاله، ثم يموت الرجل بسبب سرطان الرئة النقيلي، وما تزال قطعة من الأسبستوس مستقرةً في محيط رئته، وعمره آنذاك 76 عاماً.

لقد بدأت هذه القصة باعتبارها قصةً مجازيةً عن السرطان، فالجينات والمواد المسببة للسرطان وتسلسل الطفرات في هذه القصة كلها –لا ريب– افتراضية، لكن الجسم حقيقي بكل تأكيد.. لقد كان هذا الرجل المريض أول من مات في رعايتي خلال الزمالة التي ذهبت لأحصل عليها في علاج السرطان في مستشفى ماساتشوسيتس العام.

يبدأ العلاج –كما قلت– بالحكي، فالمرضى يَرْوُون قصصاً لوصف المرض، والأطباء يَرْوُون قصصاً لفهمه، ويروي العلم قصتَه لتفسير المرض. وتمثل هذه القصة الخاصة بالعوامل المسرطنة التي تتسبب في حدوث طفرات في الجينات الداخلية، وإطلاق العنان لسلاسل المسارات المتتالية في الخلايا التي تنقل عبر الطفرة، والانتقاء، والبقاء –تمثل الخطوط العريضة الأكثر إقناعاً لدينا عن نشأة السرطان.

•••

في خريف 1999 حضر روبرت واينبرج Robert Weinberg مؤتمراً حول بيولوجيا السرطان في هاواي، وفي وقت متأخر بعد ظهر أحد الأيام

كان واينبيرج في رحلة شاقة مع دوغلاس هَناهَن Douglas Hanahan، متخصص آخر في بيولوجيا السرطان، فمرَّا معاً بسلاسل من الجبال والسهول المنخفضة والحمم البركانية التي تلوح في الأفق من أمامهم ومن خلفهم، حتى وَجَدَا أنفسهما على مقربة من فوهة بركان، يحدق كل منهما فيها.

شابَت حديثَهُما مسحةٌ من الإحباط، فلقد تحدَّثا لفترة طويلة عن ما يبدو حول السرطان كما لو كان خليطاً مذهلاً من الفوضى والاضطراب.

لقد تم وصف الخصائص البيولوجية للأورام بأنها متشعبة بدرجة كبيرة للغاية لتتحدَّى أية منظمة ذات مصداقية، ويبدو أنه ليست هناك أية قواعد تنظيمية.

يعلم كل من واينبرج وهناهن أن الاكتشافات خلال العقدين الماضيَيْن تشير إلى وجود قواعد ومبادئ عميقة، وحاليّاً أدرك علماء البيولوجيا الذين يبحثون مباشرةً في كنه السرطان أن الطبيعة المتغايرة للسرطان تتحرَّك فوق سلوكيات وجينات ومسارات. وفي يناير 2000 –وبعد أشهر قليلة من مسيرتهما إلى فوهة البركان– كتب واينبرج وهناهن مقالاً بعنوان (السمات المميزة للسرطان) يلخص هذه القواعد، وكان عملاً طموحاً ومتميزاً تجلت فيه عودة وجهة نظر بوفري Boveri الأصلية حول (السبب الوحيد للسرطان)، بعد ما يقرب من قرن من الالتفاف:

(إننا نناقش القواعد التي تحكم تحول الخلايا الطبيعية في الإنسان إلى سرطانات خبيثة، ونود إيضاح أن الأبحاث على مدى العقود الماضية قد كشفت عن وجود عدد قليل من الصفات الجزيئية والكيميائية الحيوية

والخلوية –التي تم اكتسابها عن طريق قدرات معينة– التي يشترك فيها تقريباً معظم أنواع السرطانات التي تصيب الإنسان).

كم عدد (القواعد) إذن التي يتسنى لواينبرج وهناهن استحضارها لشرح السلوك الجوهري لأكثر من مئة نوع من الأنواع المعروفة والأنواع الفرعية من الأورام؟ لقد كان السؤال جريئاً في توسعه، والجواب سيكون أكثر جرأةً في اقتصاده: إنها ست قواعد. وأضاف: (إننا نتوقع أن تكون القائمة الكبيرة للأنماط الجينية الخاصة بخلايا السرطان عبارة عن مظهر أساسي لستة من التغييرات في فسيولوجيا الخلية التي تؤدي بشكل جماعي إلى النمو الخبيث).

1 – الاكتفاء الذاتي في إشارات النمو: يحدث تحفيز مستقل للخلايا السرطانية يحملها على التكاثر (التكاثر الفتيلي المرضي) بحكم تنشيط الجينات الورمية مثل ras أو myc.

2 – عدم الإحساس بإشارات تثبيط النمو (مضادة للنمو): تقوم الخلايا السرطانية بتعطيل الجينات الكابتة للأورام مثل الورم الأرومي الشبكي (Rb)، الذي يثبط النمو بشكل طبيعي.

3 – الهرب من موت الخلايا المبرمج (استماتة apoptosis): تقمع الخلايا السرطانية الجينات والمسارات التي تعمل على تمكين الخلايا من الموت وتؤدي إلى تعطيلها.

4 – إمكانية الاستنساخ غير المحدودة: تقوم الخلايا السرطانية بتنشيط طرق الجينات التي تجعلها باقية حتى بعد أجيال من النمو.

5 – التكوُّن المستمر للأوعية الدموية: تكتسب خلايا السرطان القدرة على استخلاص إمدادها الخاص من الدم والأوعية الدموية (تكوُّن الأوعية

الدموية السرطانية).

6 – غـزو الأنسجـة والنقائل: تكتسـب خلايا السرطـان القدرة على الهجرة إلى أعضاء مختلفة وغزو أنسجة أخرى واستعمار هذه الأعضاء، مما يؤدِّي إلى انتشارها في الجسم بالكامل.

كتـب واينـبرج وهناهن أن هـذه القواعد الستـة ليست وصفـاً خيالياً لسلـوك السرطـان، حيث تم تحديد العديـد من الجينـات والمسارات التي تعطي الفرصة لهذه التغـيرات الستة، منها على سبيل المثال وليس الحصر: Rb، myc، ras. والمهمـة الآن هـي توصيل هذا الفهـم السببي لبيولوجيا السرطان العميقة للسعي بحثاً عن العلاج.

(قـد يقول البعضـ: إن البحث عـن أصل هذا المرضـ وعلاجه سوف يستمـر على مـدى ربع قرن قـادم بالطريقة ذاتها التي حدثـت في الآونة الأخـيرة، وذلك بإضافـة طبقات أخرى من التعقيـد إلى المؤلفات العلمية التي تعـد معقدةً بالفعل. لكننـا نتوقع خلاف ذلك، فهـؤلاء الذين قاموا بالبحـث في مشكلة السرطان سـوف يمارسون نوعاً مختلفاً من العلم الذي شهدناه خلال السنوات الخمس والعشرين الماضية).

إن النضـج التلقائي لعلم السرطان سوف يخلق نوعاً جديداً من علاج مرض السرطـان، ويفترض واينبرج وهناهـن أنه: (من خلال الوضـوح الكلي لآلية العمـل، سوف يصبح تشخيص السرطان وعلاجـه نوعاً من العلم العقلاني، لا يمكن التعرف عليه بواسطة الممارسين الحاليين)، وبعد التجول لعقود في الظلام الدامس، توصل العلماء أخيراً إلى حل واضح في فهمهم للسرطان، وتلخصت مهمة الطب في مواصلة تلك الرحلة نحو هجوم علاجي جديد.

الفصل السادس

ثمار المساعي الطويلة

(إننا نجني حقّاً ثمار مساعينا الكبيرة)

مايكل جورمان في حديثه إلى ماري لاسكر عام 1985

Michael Gorman Mary Lasker

(ينبغي على المعهد القومي للسرطان –الذي أشرف على الجهود الأمريكية المبذولة في مجال أبحاث ومكافحة السرطان منذ –1971 أن يتبنى هدفاً جديداً طموحاً خلال السنوات العشر المقبلة؛ ألا وهو تطوير عقاقير جديدة من شأنها أن توفر علاجات مدى الحياة للعديد من أنواع السرطان الرئيسة إن لم يكن كلها. لقد أصبحت هزيمة السرطان حاليّاً طموحاً واقعيّاً؛ لأننا عرفنا إلى حد بعيد –وبعد طول انتظار– خصائصه الجينية والكيميائية الحقيقية)

جيمس واطسون، عام 2009

James Watson

(كلما كانت هناك قوة أكثر كمالاً صعُب كبح جماحها)

قول منسوب إلى القديس توما الأكويني

Saint Aquinas

لا يضيع عمل أحد سدًى

هـل التقيت يومـاً جيمي؟ ليس جيمي سـوى واحدٍ من آلاف الأطفال المصـابين بمرض اللوكيميا أو أي صورة أخرى من صور الإصابة بالسرطان من الأمة (أمريكا) أو من أي مكان في العالم.

منشور لصندوق جيمي
Jimmy Fund 1963

في صيـف عـام 1997 أرسلـت سيدة تُدعـى فيليس كلـوزون Phyllis Clauson –مـن بليريكا Billerica في ولايـة ماساتشوسيتس– خطاباً إلى معهد دانـا فاربـر للسرطـان Dana–Farber Cancer Institute، وكتبت السيـدة الخطاب بالنيابة عـن (جيمي) الذي يُعد تميمـة معهد فاربر. فقد انقضت خمسـون عاماً تقريباً منذ وصول جيمي لعيادة فاربر في بوسطن من شمـال ولاية ماين بعد تشخيص إصابته بورم ليمفـاوي في الأمعاء، وكان مـن الممكـن أن يكون جيمي في عـداد الموتى شـأن جميع زملائه بالعنبر في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين.

كتبت كلوزون تقول: (لا، هذا ليس صحيحاً، إنه حيّ وبصحة جيدة)، فجيمي –إينار جوستافسـون Einar Gustafson– هو أخوها، وهو سائق شاحنـة في ماين ولديه ثلاثة أطفـال، وعلى مدار خمسة عقود، احتفظت العائلة بحقيقة هوية جيمي وبقائه على قيد الحياة، وسيدني فاربر وحده هو الـذي كان يعرف ذلك؛ فقد كانـت بطاقات الكريسماس تصل من فاربر كل شتـاء، إلى أن تـوفي في 1973. وكل عـام –على مـدار عقود طويلة–

كانت كلوزون وأبناؤها يرسلون تبرعات متواضعة إلى صندوق جيمي، ولم تفصح لأحد أن ظِلّ الوجه المطبوع على بطاقة طلب التبرعات هو وجه أخيها، لكن بمرور خمسين عاماً أصبحت كلوزون عاجزةً عن الاحتفاظ بالسر في أعماقها. تتذكر قائلة: (أصبحت قصة جيمي سرّاً أَعْجَزُ عن الاحتفاظ به، وأدرك أنه يتوجب عليَّ كتابة الخطاب بينما ما يزال إينار حيّاً).

كان مصير خطاب كلوزون الإلقاء في سلسلة المهملات، فقد كانت صور جيمي، مثل صور المغني الشهير إلفيس، تظهر كثيراً، لكن نادراً ما كانت تؤخذ بعين الاعتبار، فتحولت بعد ذلك إلى مجرد خدع وأوهام. أخبر الأطباء قسم الدعاية بصندوق تمويل جيمي أن احتمالات نجاة جيمي معدومة، وأن جميع الادعاءات سيجري التعامل معها بشك كبير. لكن خطاب كلوزون احتوى على تفاصيل لا يمكن تجاهلها؛ فقد كتبت عن استماع جيمي للراديو في نيو سويدن New Sweden، ماين في صيف 1948 من أجل إجراء مداخلة إذاعية مع الإذاعي رالف إدواردز Ralph Edwards. وذكرت رحلات منتصف الشتاء التي كان يقوم بها أخوها إلى بوسطن وتستغرق يومين في كثير من الأحيان، وتذكرت جيمي وهو يرتدي زي البيسبول ويرقد بصبر وأناة في الجزء الخلفي من الشاحنة.

عندما أخبرت كلوزون شقيقها عن الخطاب الذي أرسلته، اكتشفت أن شعوره بالارتياح يفوق شعوره بالضيق، وتتذكر قائلة: (بَدَا وكأنه قد تخلَّص من عبء ثقيل أيضاً). (كان إينار متواضعاً، واحتفظ لنفسه بالسر لأنه كان لا يريد التباهي). (يقول إينار: أود أن أقرأ في الصحف أنهم قد

عثروا علي في مكان ما، وسأبتسم وقتها).

اكتشفت كارين كامينجز Karen Cummings –وهي شريك في مكتب تنمية صندوق جيمي– رسالة كلوزون، وتمكنت على الفور من إدراك مغزاها المحتمل، فاتصلت بكلوزون، ومن ثم تواصلت مع جوستافسون.

•••

وبعد أسابيع قليلة –وتحديداً في يناير –1998 رتبت كامينجز للقاء جيمي في محطة للشاحنات خارج مركز للتسوق في إحدى ضواحي مدينة بوسطن. وكان اللقاء في السادسة صباحاً في أحد أيام الشتاء الذي تقشعر من برودته الأبدان، حيث اجتمع جوستافسون وزوجته في سيارة كامينجز الدافئة. وقد جلبت كامينجز شريطاً مسجلاً عليه صوت جيمي يعود لعام 1948 وهو يغني أغنيته المفضلة، وبدأت في تشغيل الشريط:

خذني إلى لعبة الكرة.

خذني لأنضم إلى الحشد.

واشترِ لي بعض الفول السوداني والمقرمشات.

فلا يهمني إن كنت سأعود أم لا.

استمع جوستافسون إلى صوته والدموع تملأ عينيه، أما كامينجز وزوجة جيمي فقد جَلَسَا في السيارة وعيناهما تفيض أيضاً بدموع صامتة.

وفي وقت لاحق من ذلك الشهر، توجهت كامينجز إلى نيو سويدن، وهي مدينة ذات جمال أخَّاذ بولاية ماين الشمالية، وبها مجموعة من المنازل مثلثة متناهية البساطة في أحضان مشهد طبيعي أكثر بساطة. ويتذكر أهل البلدة القدامى أيضاً رحلات جوستافسون إلى بوسطن لتلقي العلاج

الكيميائي، حيث كان يسافر من وإلى بوسطن في السيارات والشاحنات الكبيرة والصغيرة في أي وقت يغادر فيه أحد البلدة بسيارته متوجهاً صوب الساحل؛ فقد تضافرت جهود البلدة بأسرها لإنقاذه. وأثناء جلوس كامينجز في مطبخ جوستافسون تسلل جوستافسون إلى الطابق العلوي، وعاد بصندوقٍ من الورق المقوى، وداخل الصندوق يوجد زي للبيسبول ملفوف كان قد أعطاه فريق بوسطن بريفز Boston Braves إلى جيمي في ليلة البث الإذاعي لإدواردز، ولم تكن كامينجز بحاجة إلى دليل آخر.

وفي مايو 1998 –أي بعد ما يقرب من خمسين عاماً بالضبط من رحيله من البلدة الصغيرة في ولاية ماين إلى مستشفى الأطفال للقاء ذلك الطبيب غريب الأطوار ذي الهيئة الرسمية بحلته ذات القطع الثلاث– عاد جيمي في جو من الصخب إلى صندوق تمويل جيمي. لقد توفي زملاؤه في عنبر المستشفى – توأم ساندلر Sandler المصاب بلوكيميا عنيفة التهمت طحاله، وجيني الصغيرة المصابة بلوكيميا.. تلك الفتاة ذات الضفائر الصفراء بجوار التلفاز– تُوفوا ودفنوا منذ أمد طويل في مقابر صغيرة داخل مدينة بوسطن وحولها. دخل جوستافسون إلى مبنى صندوق تمويل جيمي[1]، صاعداً درجات السلم الطويلة إلى الغرفة حيث كان العمل يجري على قدم وساق مثل القطار في حركته المنتظمة عبر النفق الجبلي، فتجمع المرضى والممرضات والأطباء حوله. وكمن أفاق في

(1) بدأ جيمي العلاج الكيميائي في مستشفى الأطفال في عام 1948، لكن تمت متابعته وعلاجه بعد ذلك في مبنى صندوق تمويل جيمي في عام 1952.

زمــن غير زمنه، اكتشف أن الحاضر قد صار غامضاً، وتعذَّر التعرف عليه، وتتذكر كلوزون قوله: (لقــد تغير كل شيء: الغرف والمرضى والعقاقير). والأكثر من هذا كلــه، تغير مفهوم البقاء على قيد الحياة. وتابعت كلوزون قائلــة: (تذكّــر إينار عنبر مرضــى السرطان كمكان تحيط بــه ستائر كثيرة، وعندمــا يشعر الأطفــال بتحسن تكون الستائر مفتوحــة، لكن سرعان ما تُغلــق الستائر لتُفتح مرة أخرى بعد أن تكــون الغرفة أصبحت خاوية من الأطفال).

تواجــد جوستافســون في المكان عينه، بعــد خمسين عامــاً، عائداً إلى تلــك الممرات الطويلــة ذات اللوحات الكرتونية المتلاشيــة على الجدران والستائــر الممزقــة. ومن المستحيل معرفة مــا إذا كان جيمي قد نجا بسبب عمليــة جراحيــة، أو العلاج الكيميائي، أو لأن مرض السرطان لديه كان حميــداً. لكن حقائق تاريخــه الطبي اتسمت بانعــدام الصلة بمرضه؛ فقد كانــت عودته رمزيــةً، وتم اختيار جيمــي على نحو عفــوي ليصبح رمزاً للطفــل المصاب بمرض السرطان، في حين أن إينــار جوستافسون –البالغ من العمر حاليّاً 63 سنة– عاد كرمز لرجل تعافى من الإصابة بالسرطان.

•••

أشار كاتب المذكرات الإيطالي بريمو ليفي Primo Levi –والذي نجا من معسكــرات الاعتقال ثم أبحر في طريقه عبر ألمانيا المحطمة قاصداً مسقط رأســه تورينو Turin– في كثير من الأحيان إلى أنه من بين صفات المعسكر القاتلة هي قدرته على محو فكرة وجود حياة خارج حدوده، حيث يتعرض الماضــي والحاضر لإبادة بطبيعة الحال. فالتواجد في المعسكرات يعد تخلّياً

أو تنـازلاً عن التاريخ والهوية وسمـات الشخصية، لكن محو المستقبل هو الشيء الأكثر إيلاماً وتقشعر له الأبدان. ويصحب هذا الدمار –كما كتب ليفي– فكرة الموت الأخلاقي والروحي التي تخلّد الوضع القائم للحبس، فـإذا لم تكن هناك حياة خـارج حدود المعسكر، فسيصبـح المنطق المشوه للمعسكر هو الحياة المعتادة.

لا يعد السرطان معسكراً للاعتقال، لكنه يشاركه في خاصية الفناء؛ فهو ينفـي احتمال وجود حياة خـارج حدوده، ويعمل علـى تصنيف جميع الكائنـات الحيـة. وتبدو الحيـاة اليومية للمريض مشغولـة بشكل مكثف بمرضـه حتـى يتلاشى العالم من حولـه، ويهدر كل ما تبقـى لديه من طاقة لاستمالـة هذا المرض. كتب الصحفـي ماكس ليرنـر Max Lerner عن سرطـان الغدد اللمفاويـة الذي تفشَّى في طحاله يقـول: (أصبحت كيفية التغلب على المرض هي شغلي الشاغل. إذا تحول الأمر إلى نزال، فإنه يتعين علـيَّ المشاركة فيه بكل ما لديَّ من معـارف وحيل، وطرق سرية وأخرى علنية).

بالنسبة لكارلا –وفي خضم أسوأ مراحل علاجها الكيميائي– استبعدت الطقوس اليومية المعتادة تماماً أية فكرة للبقاء على قيـد الحياة على المدى الطويل. وعندمـا سألتُ امرأة مصابة بنوع نـادر من ساركوما العضلات عـن حياتها خارج المستشفى، أخبرتني أنهـا تمضي أيامها ولياليها تتصفح الإنترنـت لمتابعة أخبار هذا المرض، وقالت: (أنـا في المستشفى حتى وإن كنـت خارجها). وكتب الشاعر جيسون شينـدر Jason Shinder يقول: (السرطـان فرصة رائعة لكي توجه وجهك صـوب المرآة التي لا ترى من

خلالهـا سوى الموت). لكن مـا يراه المرضى عبر هذه المـرآة لا يخرجهم من عـالم السرطان، وإنما يجعلهم ماكثين في عـالم استحوذ عليه السرطان، فالسرطان ينعكس حولهم إلى ما لا نهاية كما لو كانوا في قاع المرايا.

لم أكن في مأمن من هذا الانشغال القهري إطلاقاً، ففي صيف عام 2005 – ومـع اقتراب نهاية منحتـي الجامعية – عاصرتُ حدث التحول الأوحد في حياتـي ربما؛ ألا وهو ولادة ابنتي، فقد ولدت ابنتي المتوهجة والجميلة والملائكيـة ليـلا Leela، في ليلة دافئة في مستشفـى ماساتشوسيتس العام Massachusetts General Hospital، حيـث لُفت في بطانيات لتنتقل إلى وحـدة حديثي الولادة في الطابـق الرابع عشر. وتقع الوحدة على الجانب الآخـر مباشرة مـن عنبر السرطـان. (تواجد الوحدتين في المـكان عينه لا يمكن اعتبـاره مجرد مصادفة؛ إذ تعد الولادة –كإجـراء طبي– هي العملية الأقل اشتمالاً على مضاعفات مُعْدية. وبالتالي فهي الجار الأكثر أماناً لعنبر العـلاج الكيميائـي، حيث يمكن لأي عدوى أن تتحـول فيه إلى حالة من الثـوران الفتّاك، وكما هو الحال في كثير مـن الأمور في مجال الطب، فإن التجاور والقرب بين أي جناحين ينبغي أن يكون قائماً على أساس وظيفي بحت، وأن يَتَّسمَا بالدرجة ذاتها من الأهمية والخطورة).

لَكَـمْ أود أنَ أرى نفسي بجوار زوجتـي في انتظار لحظة معجزة ولادة ابنتـي كما يفعل معظـم الآباء، لكنـي في الحقيقة كنت قـد ارتديت رداء الجراح وقفازه، وامتدت أمامي ورقة معقمة زرقاء اللون، وأمسكت يداي بمحقنـة طويلـة، استعداداً لتجميـع تدفق الدم من الحبـل السري. وعندما قطعـت الحبل شعرت في جزء مني بمشاعـر الأب، أما نصفي الآخر فكان

يتعامل كطبيب للأورام، فقد كان دم الحبل السري يحتوي واحد من أغنى المصادر المعروفة بالخلايا الجذعية المكونة للدم، وهي الخلايا التي يمكن حفظها بعيداً في بنوك التجميد cryobanks لحفظ الخلايا الجذعية من الحبل السري واستخدامها في عميلة زراعة نخاع العظم، لعلاج اللوكيميا في المستقبل. فيا لها من مورد ثمين وافر يجري التخلص منه في كثير من الأحيان في أحواض المستشفيات بعد الولادة.

شعرت الممرضات بالملل، وسألني طبيب النساء –وهو صديق قديم لي– مازحاً عما إذا كنت قد توقفت عن التفكير في العمل، بَيْدَ أنني كنت غارقاً للغاية في دراسة الدم لدرجة أنني أعرضت عن رغباتي. ورُحت أجوب بنوك الأنسجة في مختلف أنحاء البلاد بحثاً عن خلايا جذعية لإنقاذ حياة المرضى القابعين في غرف زرع نخاع العظام عبر هذه الردهة نفسها، حتى في لحظات الحياة الأكثر إلحاحاً، كانت أشباح الورم الخبيث –والموت– تحوم حول نفسي وتترصد بي دوماً.

•••

لكن الأمور لم تكن لتتعقد وتؤدي في النهاية إلى الوفاة؛ فقد كان هناك نوع من التحول الملحوظ أيضاً في عيادات الزملاء في صيف عام 2005، حيث بدأ العديد من مرضاي –ممن كانت وجوههم لا تَرى خلال المرآة سوى الموت– في تكوين لمحة عن الحياة الآخرة بعد السرطان.

وقد شهد شهر فبراير –كما أشرت من قبل– نقطة فاصلة في الانحدار الكبير للإصابة بمرض السرطان؛ فقد بلغ السرطان ذروته، كما كان هذا الشهر موعد تفتح الأزهار القاتلة. فكل أسبوع تقريباً يجلب أنباء

الحصيلة المتزايدة من الوفيات، والتي بلغت ذروتها مع وصول ستيف هارمون Steve Harmon إلى غرفة الطوارئ ودوامة المرض المدمرة التي أودت بحياته بعد ذلك. حتى إنني كنت أشعر برهبة في بعض الأيام من السير بجوار أجهزة الفاكس خارج مكتبي، حيث كانت ترقد كومة من شهادات الوفيات في انتظار توقيعي.

لكن بعد ذلك –ومثل انحسار موجة المد السامة– انحسرت الأخبار السيئة، فقد توقفت فجأة المكالمات الهاتفية الليلية: (نتصل لنعلمك بوصول المريض الخاص بك إلى هنا مساء هذا اليوم مصاباً بدوار وصعوبة في التنفس) من المستشفيات أو من غرف الطوارئ ERs ووحدات المستشفيات في جميع أنحاء بوسطن عن نقل أنباء المزيد من حالات الوفيات، كما لو كان حجاب الموت قد ارتفع، وظهر الناجون من تحته.

شُفي بن أورمان Ben Orman نهائيّاً من مرض هودجكين، لكن الرحلة لم تكن هينةً؛ فقد انخفضت كريات الدم لديه على نحو مخيف في منتصف دورة العلاج الكيميائي، وخلال بضعة أسابيع بَدَا أن الورم الليمفاوي قد توقَّف عن الاستجابة، وهو ما يُعَدُّ مؤشراً سيئاً يُنذر بمقاومة العلاج، ليلعب دور البديل القاتل للمرض. لكن في النهاية ذابت جميع التجمعات الورمية في عنقه، والمجموعة الأكبر من التجمعات في صدره، واختفت، مخلِّفةً وراءها بقايا طفيفة فقط من نسيج ندبي scar tissue. وأصبح سلوكه الرسمي أقلَّ حدةً، وعندما التقيت به في صيف 2005 حدثني عن الانتقال بعيداً عن بوسطن إلى لوس آنجليس Los Angeles للعمل بمكتب للمحاماة، وأكد عودته للمتابعة. لكنني لم أقتنع بذلك، فلقد أعطى أورمان ملخصاً

لحيـاة ما بعد السرطان بما يكون فيها من لهفـة لنسيان العيادات بطقوسها الكئيبة، والتي تعد مثل رحلة سيئة لبلد غريب.

كمـا تمكنـت كاثريـن فيتـز Katherine Fitz مـن التطلع لحيـاة ما بعد السرطـان، وكانـت أكبر عقبة بالنسبـة لفيتز هي السيطـرة الموضعية على السرطـان، خاصـةً أن ورم الرئة كان ملتفّاً حول قصبتهـا الهوائية بشكل سيـئ، لذا فقد تم استئصـال التكتل في عملية جراحيـة متناهية الدقة على نحـو لا يصـدق. وانتهت فيتز بعـد ذلك من تنـاول العـلاج الكيميائي والإشعاعـي المساعد، وبعد ما يقرب من اثني عشر شهراً من إجراء العملية الجراحيـة لم يظهـر أي مؤشر على الانتكاس الموضعـي. ولم تعد المرأة التي كانـت تأتي إلى العيـادة قبل عدة أشهر يطويها الخـوف على نفس الحال، فقـد تم استئصال الورم والانتهاء من العلاج الكيميائي، وبعده الإشعاعي، وبـدأت الحياة تدب في روح فيتز مـن جديد وهي ترى نفسها تخرج من عنـق الزجاجة. وهذا ما يوضح لماذا كان الإغريق ينظرون إلى المرض على أنه حصار لروح الدعابة.

عادت كارلا لرؤيتي في شهر يوليو 2005 وجلبت معها صوراً لأطفالها الثلاثـة، ورفضت السماح لطبيب آخر بأخذ عينة نخاع العظام لها، ولذا فقـد خرجت من المختبر في صباح يوم دافـئ للقيام بهذا الإجراء. وبدت عليهـا علامـات الارتياح عند رؤيتـي، وحيتني بنصـف ابتسامة يشوبها القلق، فلقد تطورت بيننا علاقة لها طقوس خاصة. كشفت العينة عن عدم وجـود إصابة بمرض اللوكيميا في نخاع العظام، ومـا تزال حالة سكون المرض لديها مستمرة.

وقد اخـترت هذه الحالات لا لأنها (معجزة)؛ بـل بالعكس تماماً، فهي طيفٌ روتينيٌّ لأولئـك الباقين على قيد الحياة؛ شفاء من مرض هودجكين باستخـدام العلاج الكيميائي بعقاقير متعـددة، والتحكم في سرطان الرئة المتقـدم موضعيّـاً باستخـدام الجراحـة والعـلاج الكيميائـي والإشعاع، وكذلك التعافي من مرض لوكيميا الخلايا الليمفاوية بعد العلاج الكيميائي المكثف. كانت هذه المعجزات كافيةً بالنسبة لي، فكانت الشكوى القديمة من ممارسة الطب هي أنه يغرس لديك فكرة الموت، أما إذا بدأ يغرس لديك فكـرة الحياة والبقاء على قيد الحياة، فإنه يفشل فشلاً ذريعاً. كتب الروائي توماس وولـف Thomas Wolfe متذكـراً صراعه الطويـل مع المرض في رسالتـه الأخـيرة، قائلاً: (لقد قمت برحلة طويلـة إلى بلد غريب، ورأيت رجل الظـلام قريباً جدّاً، ولم أقم بالرحلة بنفسي، لكني رأيت الظلام فقط ينعكـس في عيـون الآخرين، لكن كانت أسمى لحظـة في حياتي المرضية بالتأكيـد هي مشاهدة تلك الرحلـة في الاتجاه المعاكس؛ لقاء رجال ونساء عائديـن من البلـد الغريب.. رؤيتهم عن قرب شديـد وهم يتجمعون مرةً أخرى).

•••

لقد استطاع التقدم الكبير أن يحدث تحولاً ملحوظاً، ففي عام 2005 ركّز سيـل من المقالات المتتالية عبر المؤلفـات العلمية على رسالة واحدة متسقة مفادهـا أنه قد حدث تغـير دقيق وجذري في الملامـح الرئيسة للسرطان؛ فقـد انخفضت معـدلات الوفيات تقريبـاً بالنسبة لكل صـورة من صور السرطان –سرطـان الرئة والثدي والقولـون والبروستاتا– بشكل مستمر

ولمدة خمسة عشر عاماً على التوالي. ولم يكن هناك تحول جذري واحد، بل استنزاف مستمر وقوي، فتراجعت معدلات الوفيات بنسبة حوالي 1 في المئة سنوياً. وربما يبدو هذا المعدل متواضعاً، لكن تأثيره التراكمي كان ملحوظاً، فبين عامي 1990 و2005 انخفضت معدلات الوفيات الناجمة عن السرطان بنحو 15 في المئة، وهو انخفاض لم يسبق له مثيل في تاريخ هذا المرض. وما تزال إمبراطورية السرطان مترامية الأطراف بلا شك، فقد تعرض أكثر من نصف مليون من الأمريكيين رجالاً ونساءً إلى الوفاة الناجمة عن الإصابة بالسرطان عام 2005، لكنها بدأت في فقد السيطرة ونشبت المعارك على حدودها.

ما الدافع وراء هذا الانخفاض المطرد؟ ليس هناك سبب واحد، بل العديد من الأسباب، وبالنسبة لسرطان الرئة يرجع باعث الانخفاض في المقام الأول إلى المنع –التراجع البطيء– للتدخين والتي أشعلت فتيله دراسات دول وهيل Doll–Hill ووايندر وجراهام Wynder–Graham، بمساعدة تقرير الجراح العام. والثورة الكاملة التي أحدثتها الفعالية السياسية (الإجراءات التي اتخذتها لجنة التجارة الفيدرالية FTC بوضع الملصقات التحذيرية)، والتقاضي المبتكر (قضايا Banzhaf وCipollone)، والدفاع الطبي، والتسويق المضاد (الإعلانات المعارضة للتبغ).

بالنسبة لسرطان القولون وعنق الرحم، من المؤكد أن الانخفاضات تعود تقريباً لنجاح الوقاية الثانوية التي تتمثل في (فحص الكشف عن السرطان). فتم الكشف عن سرطانات القولون في مراحل مبكرة من التطور، وغالباً في مرحلة ما قبل التحول إلى ورم خبيث، وتم علاجها

باستخدام عمليات جراحية بسيطة نسبيّاً. وجرى الكشف عن سرطان عنق الرحم باستخدام تقنية مسحة بابانيكولاو Papanicolaou في مراكز الرعاية الأولية في جميع أنحاء البلاد. وكما هو الحال مع سرطان القولون، جرى استئصال الآفات قبل مرحلة التحول إلى ورم خبيث باستخدام العمليات الجراحية البسيطة نسبيّاً.

أما بالنسبة للوكيميا وسرطان الغدد اللمفاوية وسرطان الخصية، فإن تراجع الأعداد يعكس نجاحات العلاج الكيميائي، وبلغت معدلات الشفاء الروتينية 80 في المئة بالنسبة لمرض اللوكيميا الليمفاوية الحادة لدى الأطفال ALL. وكان مرض هودجكين Hodgkin قابلاً للشفاء على نحو مماثل، وهكذا أيضاً كانت بعض الخلايا اللمفاوية العدوانية الكبيرة. وبالنسبة لمرض هودجكين وسرطان الخصية وسرطانات الدم في الأطفال فلم يتعلق السؤال الملح بمقدار العلاج الكيميائي الشافي، لكن بمدى إمكانية تخفيض جرعته: فقد أُجريت تجارب لإمكانية تحقيق الجرعات الأكثر اعتدالاً والأقل سمية من العقاقير، والمأخوذة من البروتوكولات الأصلية، لمعدلات شفاء مكافئة.

ويرمز التراجع في معدلات الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي إلى طبيعة هذه الانتصارات مجتمعة، وتوضح أهمية مهاجمة السرطان باستخدام أدوات مستقلة ومتعددة. تضاءلت معدلات وفيات سرطان الثدي على نحو غير مسبوق فيما بين عامي 1990 و2005 لتصل إلى 24 في المئة، وهناك ثلاثة تدخلات أدت إلى هذا الانخفاض في معدلات وفيات سرطان الثدي، وهي التصوير الإشعاعي للثدي (الفحص المبكر

للعثور على سرطـان الثدي، وبالتالي تجنب انتشـار الإصابة)، والجراحة، والعـلاج الكيميائي المساعد (العلاج الكيميائي بعد الجراحة للتخلص من بقايا الخلايـا السرطانية). خطَّط دونالد بيري Donald Berry –وهو خبير إحصائـي في هيوسـتن Houston، بولاية تكساس Texas– للإجابة عن سؤال مثير للجدل وهو: ما مدى إسهام كل من التصوير الإشعاعي للثدي والعلاج الكيميائي، كل على حدة، في رفع معدلات البقاء؟ وإلى من نعزو هذا الانتصار؟ هل نرجعه إلى الوقاية أو إلى التدخل العلاجي؟[1].

جاء جواب بيري ليحتوي الخلافات بين المؤيدين للوقاية وأنصار العلاج الكيميائـي، فعندما قام بيري بتقييم تأثـير كل جانب على حدة باستخدام النمـاذج الإحصائيـة، وصل إلى نتيجة متعادلة مُرضيـة: فقد أدى كل من الوقاية مـن السرطان والعـلاج الكيميائـي إلى تضاؤل معـدلات وفيات سرطـان الثدي بالتسـاوي (12 في المئـة للتصوير الإشعاعـي للثدي و12 في المئـة للعـلاج الكيميائي).بما أضاف إلى نسبـة الانخفاض الملحوظ في معـدلات الوفيـات البالغة 24 في المئة. يقول بـيري في إعادة صياغة لنص الكتاب المقدس: (لا يضيع عمل أحد سدًى).

•••

لقـد كانت هذه الانتصـارات جميعاً انتصـارات عميقة وجريئة وذات مغزى محمول على أعناق مجهودات كبيرة وذات مغزى، بيد أنه في حقيقة

(1) لا يمكننا إصدار الحكم على مدى إسهام الجراحة بما أن الجراحة تواجدت قبل عام 1990، وخضعت جميع النساء تقريباً للتدخل الجراحي.

الأمـر تخص هذه الانتصارات جيـلاً آخر، فهي نتـاج الاكتشافات التي تم التوصـل إليها إبّان الخمسينيـات و الستينيات. فقـد سبقت التطورات الأساسية للمفاهيم –التي برزت منها هذه الإستراتيجيات العلاجية تقريباً– جميع الأعمال المهمة و المتعلقة بالتكوين البيولوجي لخلايا السرطان. وفي طفـرة مذهلة خلال أقل من عقدين كشـف العلماء النقاب عن عالم خيالي جديـد من الجينات الورمية و الجينات المثبطة للورم و التي تعمل على تباطؤ وتسارع النمـو لإطلاق العنـان للسرطان و الكروموسومـات التي يمكن التخلص منها و نقلها لخلق خيمرات chimeras وراثية جديدة، و المسارات الخلويـة التالفـة لإحـداث اضطـراب بوفـاة السرطان. لكـن التطورات العلاجيـة المؤدية إلى استنـزاف بطيء لمعدل وفيـات السرطان جعلت من التكويـن البيولوجـي للسرطان غـير ذي قيمة. كان هنـاك علم جديد من جانـب، وطب قديم على الجانب الآخر، فقـد بحثت ماري لاسكر ذات مرة عن تحـول تاريخي في السرطان، لكن يبدو أن التحول الحادث ينتمي إلى عصر آخر.

توفيـت ماري لاسكر إثر هبـوط بالقلب عـام 1994 في منزلها المنسق بعنايـة في ولاية كونيتيكت Connecticut بعدما أبعدت نفسها عن المراكز الرئيسـة لأبحاث السرطان و صناعة السياسـات في واشنطن، ونيويورك، وبوسطـن. وقد توفيت عـن عمر يناهز ثلاثة وتسعـين عاماً، وقد امتدت حياتها تقريباً لتشهد معظم هذا القرن الذي تميز بحدوث تحول و اضطراب في مجـال العلوم الطبيـة الحيوية. وقد خبـت شعلة حماستهـا المتوقدة في عقدهـا الأخـير؛ إذ نادراً ما تحدثـت عن إنجازات (أو خيبـة أمل) الحرب

على السرطان. لكنها توقعت أن يحقق علاج السرطان أكثر من ذلك أثناء بقائها على قيد الحياة، أي أن يتخذ خطوة أكثر حزماً تجاه (العلاج الشامل) الخاص بفاربر تجاه السرطان وأن يجسد انتصاراً أكثر حسماً في هذه الحرب. لقد أضفت صلابتها ومثابرتها –والقوة الرزينة المطلقة للسرطان– على أكثر منافسيها التزاماً وحزماً، فأضفت نوعاً من الحذر والتواضع.

وفي عام 1994 وبعد أشهر قليلة من وفاة لاسكر، سيطر على اختصاصيي علم وراثة السرطان إد هارلو Ed Harlow نشوة تلك الحقبة وعذابها. وفي ختام مؤتمر استمر على مدار أسبوع في مختبر كولد سبرينج هاربور Cold Spring Harbor Laboratory في نيويورك، ساده شعور متلهف بترقب الإنجازات الرائعة لبيولوجيا السرطان. تقدَّم هارلو بتقييم واقعي قائلاً: (إن معلوماتنا عن العيوب الجزيئية في السرطان هي محصلة عشرين عاماً من الأبحاث في مجال البيولوجيا الجزيئية.. ما تزال هذه المعلومات جامدةً ولم تُترجم لأي علاجات فعالة أو لفهم أسباب نجاح أو فشل العديد من العلاجات الحالية، ومن ثم فالوضع محبط).

وبعد أكثر من عقد من الزمان تملكني نفس الشعور بالإحباط في العيادة في مستشفى ماساتشوسيتس العام. وبعد ظهر أحد الأيام شاهدت توم لينش Tom Lynch، طبيب سرطان الرئة، يشرح ببراعة وإيجاز معنى التسرطن، ووراثيات السرطان، والعلاج الكيميائي لمريضة جديدة، وهي امرأة في منتصف العمر مصابة بالسرطان القصبي السِّنخي bronchoalveolar. كانت هذه المريضة أستاذةً للتاريخ لها أسلوب

رزيـن، وعقل حاد وجريء، فجلس لينش أمامهـا وهو يرسم صورة أثناء حديثـه. وبدأ حديثه باشتمال الخلايا في قصباتها الهوائية على طفرات في الجينات أتاحت لها النمـو ذاتيّاً ودون حسيب ولا رقيب، فشكلت ورماً موضعيّـاً. وتميل هذه الخلايا لاكتساب المزيد من الطفرات التي قد تسمح لهـا بالارتحال، وغزو الأنسجة، والانتشار النقيلي فيها. وسيؤدي العلاج الكيميائـي باستخـدام كربوبلاتـين Carboplatin وتاكسول Taxol —من عقاقـير العلاج الكيميائي القياسية، مضافـاً إليهما العلاج الإشعاعي— إلى قتل الخلايا، وربما منع ارتحالها إلى أعضاء أخرى لغرس النقائل. وفي أفضل السيناريوهات، ستموت الخلايـا التي تحمل الجينات المتحورة، وسيُكتب لها الشفاء التام من السرطان.

تابَعـتْ المريضـة طبيبهـا لينش وهو يضـع قلمه بنظـرات سريعة حادة، وبـدا التفسير منطقيّاً ومنظماً، لكنهـا التقطت بريق حلقة مفقودة في هذا التسلسل المنطقي، فما العلاقة بين هذا التفسير والعلاج المقترح؟ فهي تريد معرفة كيف يتسنى للكربوبلاتين أن (يُصلح) تحور الجينات لديها؟ وكيف يمكـن للتاكسـول أن يتعرف على الخلايـا التي تحمل الطفـرات من أجل القضاء عليها؟ وما العلاقة بين التفسير الآلي لمرضها والتدخلات الطبية؟

لقـد أدركت المريضة حالة التخبط التي باتت مألوفةً لدى أطباء الأورام، فعلى مدار عقـد من الزمان تقريباً، غدت ممارسة مهنة طب السرطان أشبه بالحيـاة داخل عبوة مضغوطـة، تدفعك —من ناحية— زيـادة قوة وضوح التكوين البيولوجي للسرطان، لكنك تتعرض بعد ذلك للاصطدام بجدار الركـود الطبـي الذي لم يسفـر عن عقاقـير حقيقية نتيجة لهـذا الوضوح

البيولوجـي. وفي شتاء عـام 1945، بعث فانيفار بوشـ Vannevar Bush برسالة إلى الرئيس روزفلت Roosevelt، جاء فيها: (لقد كان التقدم الطبي خلال الحرب ممكناً فقط نظراً لتوفر كمٍّ كبير من البيانات العلمية المتراكمة عـبر الأبحاث الأساسية في مجالات علمية عديدة في السنوات التي سبقت الحرب).

بلـغ (تراكم البيانـات العلمية) نقطة حرجة بالنسبـة للسرطان، فقد نتج عـن غليان العلم –كما يحلو لبوش Bosh تخيله– نوع من البخار الحتمي (ضغـط مُلِـحّ وحماسي لـن يتحرر إلا من خـلال التكنولوجيـا). فعلوم السرطان تتسول للعثور على تطبيق لها في نوع جديد من أدوية السرطان.

عقاقير جديدة لأمراض السرطان القديمة

(في قصة بطروكليوس:
لا أحد ينجو، ولا حتى أَخْيل الذي كان شبه إله.
فبطروكليوس يشبهه، فقد كان يرتدي الدرع نفسه)

لويز جلوك
Louise Glück

(لم يتطور العلاج المثالي بعد، ومعظمنا يعتقد أنه لن ينطوي على العلاج السام للخلايا، ولهذا السبب فإننا نؤيد أنواع الأبحاث الأساسية التي توجَّه إلى فهم أكثر عمقاً للتكوين البيولوجي للورم، لكن يجب علينا استغلال ما يتوفر في حوزتنا حاليّاً لأداء أفضل ما لدينا)

بروس تشابنر - إلى روز كوشنر
Bruce Chabner, Rose Kushner

تقول الأسطورة إن أَخْيل قد غطس سريعاً في نهر ستيكس Styx، وأُمسك من كعبه. فعندما تلامس جسده مع المياه المظلمة، غدا كل جزء في جسده على الفور محصناً ضد أقوى الأسلحة وأكثرها تدميراً باستثناء هذا الوتر الذي لم يُغمس في الماء، ومن شأن أي سهم بسيط يستهدف كعب أخيل الضعيف أن يقتله في نهاية المطاف وسط مسرح معارك طروادة.

قبل حقبة الثمانينيات من القرن العشرين بُنيت ترسانة علاج السرطان على اثنتين من نقاط الضعف الأساسية في الخلايا السرطانية، تتمثل نقطة الضعف الأولى في أن معظم أنواع السرطان تنشأ من أمراض موضعية قبل أن تنتشر

بشكل منتظم. وهكذا يستغل العلاج الإشعاعي والجراحة هذه الثغرة، فباستئصال الأورام المحددة موضعيّاً قبل انتشار الخلايا السرطانية –أو حرق الخلايا السرطانية باستخدام تدفقات طاقة قوية كالأشعة السينية– يحاول العلاج الإشعاعي والجراحي القضاء على السرطان المتكتل بالجسم.

تتمثل نقطة الضعف الثانية في ارتفاع معدل نمو الخلايا السرطانية، وتستهدف معظم عقاقير العلاج الكيميائي التي تم اكتشافها قبل حقبة الثمانينيات من القرن العشرين هذه الثغرة الأمنية الثانية؛ حيث تعمل مضادات الفوليك، مثل أمينوبتيرين الخاص بفاربر، على اضطراب أيض حمض الفوليك وحرمان جميع الخلايا من المواد الغذائية اللازمة لانقسام الخلية، ويتفاعل خردل النيتروجين وسيسبلاتين كيميائيّاً مع الحمض النووي DNA، ويتعذَّر على الخلايا تالفة الحمض النووي مضاعفة جيناتها، وبالتالي يفشل انقسامها. كما يحبط فينكريستين Vincristine –وهو سم نبات العناقيَّة periwinkle– قدرة الخلية على بناء (التتابع والتجاور) الجزيئي اللازم لانقسام الخلايا.

لكن لا يتسنى سوى استهداف نقطتي الضعف التقليديتين للسرطان في الصميم، وهما النمو الموضعي والانقسام السريع للخلايا، فالجراحة والإشعاع في جوهرهما يعدان بمنزلة إستراتيجيات موضعية، تفشل في حالة انتشار الخلايا السرطانية خارج حدود ما يمكن إزالته جراحيّاً أو باستخدام الإشعاع، لذا فإن المزيد من الجراحة لا يؤدي إلى المزيد من العلاج، وذلك كما اكتشف جراحو العمليات الجذرية، وتسبب في يأسهم في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين. كما يصطدم استهداف النمو الخلوي بمانع التكوين البيولوجي؛ وذلك لأن الخلايا الطبيعية تنمو بالمثل، وقد يكون النمو سمةً مميزةً للسرطان،

لكنه سمة مميزة للحياة أيضاً. وفي نهاية المطاف، يهاجم السم الذي يستهدف النمو الخلوي –مثل فينكريستين أو سيسبلاتين– النمو الطبيعي، وتبدأ الخلايا التي تنمو بسرعة أكبر في الجسم في تحمل العواقب المباشرة للعلاج الكيميائي فيتساقط الشعر، ويتأثر الدم، وتبدأ بطانة الجلد والأمعاء في التساقط.

وقد اكتشف أطباء العلاج الكيميائي الجذري –إبّان فترة الثمانينيات من القرن العشرين– أن استخدام المزيد من العقاقير ينتج عنه سمية أكثر دون التوصل إلى علاجات، الأمر الذي أصابهم باليأس والإحباط.

ويحتاج العلماء والأطباء –لاستهداف الخلايا السرطانية بعلاجات جديدة– إلى اكتشاف نقاط ضعف جديدة فريدة من نوعها في مرض السرطان، وتقدم اكتشافات علم أحياء السرطان في حقبة الثمانينيات من القرن العشرين عرضاً أكثر دقة إلى حد بعيد لنقاط الضعف هذه، لذا فقد برزت ثلاثة مبادئ جديدة تمثل نقاط الضعف الثلاث الجديدة في السرطان:

أولاً: تنمو الخلايا السرطانية بسبب تراكم طفرات في الحمض النووي DNA. وتعمل هذه الطفرات على تنشيط طليعة الجينات الورمية الداخلية وتثبيط الجينات المثبطة للورم، وبالتالي إطلاق العنان (للمسرّعات accelerators) و(المكابح brakes) التي تعمل خلال الانقسام الطبيعي للخلية، ويتم استهداف هذه الجينات مفرطة النشاط، في حين يتم الإبقاء على سابقاتها الطبيعية المعدلة، الأمر الذي يعد كوسيلة جديدة لمهاجمة الخلايا السرطانية بدقة.

ثانياً: توجد طليعة الجينات الورمية والجينات المثبطة للورم عادة في مراكز مسارات إرسال الإشارات الخلوية، وتنقسم الخلايا السرطانية وتنمو لأنها

مدفوعة بإشارات مفرطة النشاط أو غير نشطة في هذه المسارات الحرجة. وهذه المسارات موجودة في الخلايا الطبيعية لكنها منظمة بإحكام، وتعد التبعية المحتملة لمثل هذه الخلايا السرطانية لتنشيط هذه المسارات بشكل دائم بمنزلة نقطة ضعف ثانية محتملة لإحدى الخلايا السرطانية.

ثالثاً: تخلق الدورة النشطة من الطفرات والانتقاء وبقاء الخلية خلية سرطانية اكتسبت خصائص إضافية عديدة إلى جانب النمو غير المنضبط، وتشمل هذه الخصائص القدرة على مقاومة إشارات الموت، والانتشار في جميع أنحاء الجسم، وتحفيز نمو الأوعية الدموية. وهذه (السمات المميزة للسرطان) ليست من اختراع الخلية السرطانية؛ بل إنها مستمدة عادةً من عمليات تلف تحدث في التكوين الفسيولوجي الطبيعي للجسم، ولذلك فإن اعتماد خلية السرطان على هذه العمليات يعد بمنزلة قابلية ثالثة محتملة للإصابة بالسرطان.

ولذلك يعد التحدي العلاجي الرئيس في طب السرطان هو البحث عن الاختلافات الدقيقة في الجينات، والمسارات، والقدرات المكتسبة، وذلك من بين الأعداد الهائلة من نقاط التشابه بين الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية، وبالتالي يتم توجيه ضربة قاصمة لنقاط الضعف هذه.

•••

تبقّى أمر واحد للتعرف على كعب أخيل، وآخر للعثور على سلاح لإصابته، وحتى أواخر حقبة الثمانينيات من القرن العشرين لم يتوافر أي عقار لإبطال تنشيط الجين الورمي أو لتثبيط كابت الورم، كما أن تاموكسيفين –وهو العقار الأكثر استهدافاً للسرطان حتى يومنا هذا– يعمل على مهاجمة اعتماد بعض الخلايا السرطانية بالثدي على هرمون الإستروجين، وليس عن طريق تثبيط

الجين الورمي أو مسار تنشيط الجين الورمي مباشرة. وفي عام 1986 أدى اكتشاف أول عقار يستهدف الجين الورمي إلى تحفيز طب السرطان على الفور، وعلى الرغم من العثور عليه بالمصادفة إلى حدٍّ كبير، فإن مجرد تواجد مثل هذا الجزيء سيمهد الطريق لجهود موسعة في عملية اكتشاف العقاقير خلال العقد المقبل. كانت اللوكيميا الحادة بالخلايا النخاعية الخديج acutepromyelocytic leukemia –أو ما يعرف اختصاراً بـ APL– بمنزلة مرض يقف في مفترق الطرق المحورية لعلم الأورام، فهو عبارة عن صورة مغايرة ونادرة من اللوكيميا. واكتُشف هذا المرض لأول مرة في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين باعتباره شكلاً مميزاً من لوكيميا في البالغين، ولهذا المرض سمة مميزة تتجسد في عدم انقسام الخلايا في هذا النوع من السرطان بسرعة فقط، بل إنها تتجمد على نحو لافت للنظر أثناء طور التطور غير التام. تخضع خلايا الدم البيضاء الطبيعية النامية في نخاع العظام إلى سلسلة من خطوات النضج؛ وذلك للوصول بها إلى خلايا وظيفية تامة البلوغ، ويطلق على هذه الخلايا الوسيطة اسم الخلايا النخاعية الخديج بالنخاع العظمي promyelocytes، وهي خلايا يافعة على وشك الانتقال إلى مرحلة النضج الوظيفي. ويمتاز مرض APL بالتكاثر الخبيث لهذه الخلايا النخاعية الخديج غير الناضجة، حيث يتم تحميل الخلايا النخاعية الخديج الطبيعية مع الإنزيمات والحبيبات السامة التي يتم إطلاقها عادةً بواسطة خلايا الدم البيضاء البالغة للقضاء على الفيروسات، والبكتيريا، والطفيليات. وفي لوكيميا الخلايا النخاعية الخديج يمتلئ الدم بهذه الخلايا النخاعية الخديج المحملة بالسموم. وفي حالة من التقلب، وعدم اتزان الحركة، والاهتياج، يمكن لخلايا APL إطلاق حبيباتها السامة سريعاً، فتتسبب

في حـدوث نزيف ضخم، أو تحفز حدوث تقيحـات في الجسم. وفي مرض APL يصاحب الانتشار المرضـي للسرطان تحوّل محموم، حيث تحتوي معظم أنـواع السرطـان خلايا ترفض التوقف عـن النمو، وفي مرضـ APL ترفض الخلايا السرطانية أيضاً التوقف عن النمو.

ومنـذ أوائل حقبـة السبعينيات من القرن العشرين دفـع إيقاف نضج خلايا APL العلمـاء إلى البحـث عن مادة كيميائيـة يمكنها إجبار هـذه الخلايا على النضـج. لذا فقد جـرى اختبار عشرات العقاقير على خلايـا APL في أنابيب الاختبـار، ليتمكـن واحد منهـا فقط من اجتيـاز الاختبـار، ألا وهو حمض الريتينويـك، وهو صـورة مؤكسدة من فيتامين (أ). لكـن حمض الريتينويك –كمـا اكتشف الباحثـون– هو مادة متفاعلة محيرة يتعـذر الوثوق بها، حيث يمكن لدفعة واحدة من الحمض العمل على نضج خلايا APL، في حين تخفق دفعـة أخرى من المادة الكيميائية نفسها في إحداث التأثير ذاته. فصرف علماء الأحيـاء والكيمياء اهتمامهم نتيجة الشعور بالإحباط حيال هذه الاستجابات المبهمـة والمضطربة، وذلك بعد شعور مبدئـي بالحماسة لهذه المادة الكيميائية التي تحدث النُّضج.

في صيـف عام 1985 سافر فريق من باحثـي اللوكيميا من الصين إلى فرنسا للقاء لوران ديجـو Laurent Degos، وهو اختصاصي أمراض الدم بمستشفى سانـت لويـس Saint Louis Hospital في باريـس وله بـاع طويل مع مرض APL. وكان الفريق الصيني بقيادة تشن يي وانج Zhen Yi Wang يعكف على علاج مرضى APL أيضاً في مستشفى رويجين Ruijin، وهو مركز إكلينيكي حضري يعج بالمرضى في شنغهاي بالصين.

أجرى كل من ديغو ووانج تجـارب على عوامل العلاج الكيميائي القياسي، وهي العقاقير التي تستهدف الخلايا سريعة النمو؛ وذلك بهدف تعزيز السكون لدى مرضى APL. لكن النتائج كانت محزنةً، وتحدّث وانج وديجو عن ضرورة وجـود إستراتيجية جديدة لمهاجمة هذا المرض الفتّاك غريب الأطوار، وكانوا مصريـن علـى العودة إلى عـدم النضج الغريـب لخلايا APL وعلـى البحوث السابقة عن عامل مكتمل لهذا المرض.

يأتـي حمضـ الريتينويـك retinoic –كمـا علم وانج وديجـو– في شكلين جزيئيين وثيقي الصلة، يُطلق عليهمـا حمض سيس–ريتينويك cis–retinoic وحمض ترانس–ريتيونيـك trans–retinoic. يتطابق الشكلان في التركيب، لكنهمـا يختلفـان على نحو طفيـف في بنيتهما الجزيئيـة. وتختلف أنماطهما السلوكيـة على نحو كبير فيما يتعلـق بالتفاعلات الجزيئيـة. (يشتمل حمض سيس–ريتينويـك وحمضـ ترانس–ريتيونيـك علـى الـذرات نفسهـا، مع اختـلاف ترتيب تلك الذرات في المادتين). ومن بـين الشكلين، كان حمض سيس–ريتينويـك هو الأكثر خضوعاً للاختبار بشـكل مكثف، وقد نتج عنه استجابـات مضطربـة وعابرة. لكن وانج وديجو تساءلا عمـا إذا كان حمض ترانس–ريتيونيـك هـو عامل الإنضاج الحقيقي أم لا، فهـل كانت الإجابات التـي لا يعول عليها في التجارب القديمة راجعة إلى مقدار منخفض ومتغير من صورة حمض ترانس–ريتيونيك الموجود في كل دفعة من حمض الريتينويك؟

كان وانج –الذي درس في مدرسة اليسوعية الفرنسية French Jesuit school في شنغهاي– يتحدث الفرنسية المتداولة في الغناء بلكنة ركيكة، فلقد اخترقت الحواجز اللغوية والجغرافيـة، وأبدى اختصاصيا الدم تعاوناً دوليّاً، وكان وانج

على علم بوجود مصنع للأدوية خارج شانغهاى يمكنه إنتاج حمض الترانس–ريتيونيك – دون مزج حمض سيس– ريتينويك. لذا عمد وانج إلى اختبار العقار على مرضى APL بمستشفى رويجين، وسيأتي فريق ديجو في باريس في المرحلة الثانية بعد الجولة الأولى من التجارب في الصين وذلك للتحقق كذلك من صحة هذه الإستراتيجية على مرضى APL في فرنسا.

وبدأ وانج تجربته في عام 1986 والتي شملت 24 مريضاً، وأبدى ثلاثة وعشرون منهم استجاباتٍ رائعةً، كما أبدت لوكيميا الخلايا النخاعية الخديج في الدم نضجاً سريعاً في خلايا الدم البيضاء، وكتب وانج يقول: (أصبحت النواة أكبر، وشوهدت حبيبات أولية أقل في السيتوبلازم، وفي اليوم الرابع من الاستنبات أدت هذه الخلايا إلى وجود خلايا نقوية تحتوي حبيبات محددة، أو ثانوية ... (توضح تطور) الخلايا المحببة granulocytes تامة النضج).

ثم وقع أمر لم يكن في الحسبان؛ فبعد اكتمال النضج، بدأت الخلايا السرطانية في التلاشي، وعند بعض المرضى اتخذ التمايز والتلاشي شكل ثورة بركانية، بحيث تضخم نخاع العظم وامتلأ بالخلايا النخاعية الخديج المتباينة ثم بدأت هذه الخلايا في الاختفاء ببطء على مدى أسابيع مع نضج الخلايا السرطانية وخضوعها لدورة التلاشي المتسارعة. نتج عن النضج المفاجئ للخلايا السرطانية فوضى في عملية الأيض لم تدم طويلاً، وتمت السيطرة عليها باستخدام الأدوية. وتجسد الأثر الجانبي الوحيد لحمض ترانس–ريتيونيك في جفاف الشفتين والفم وطفح جلدي في بعض الأحيان، واستمرت فترات السكون الناتجة عن حمض الترانس–ريتيونيك لأسابيع بل لشهور.

ما زال مرضى APL يعانون من حالة انتكاس امتدت إلى فترة تتراوح بين

نحـو ثلاثة إلى أربعـة أشهر في المعتاد بعد العلاج باستخـدام حمض ترانس–ريتيونيـك، وبعد ذلـك عمد فريق باريس وشنغهـاي إلى الجمع ما بين عقاقير العـلاج الكيميائي القياسي وحمضـ ترانس–ريتيونيك (مزيـج من العقاقير القديمـة والجديـدة) ودامت فترات السكـون لعدة أشهر إضافيـة. بدأت فترة سكـون اللوكيميـا عند نحو ثلاثة أربـاع المرضى تمتد إلى سنـة كاملة، ثم إلى خمسـ سنـوات. وبحلول عـام 1993 خلص كل من وانج وديجـو إلى أن 75 % مـن مرضاهـم المعالجين بمزيج مـن حمضـ الترانس–ريتيونيك والعلاج الكيميائي القياسي لن يتعرضوا للانتكاس، وهي نسبة لم يُسمع بها من قبل في تاريخ المرضى المصابين بمرض APL.

سيحتـاج اختصاصيـو علم أحياء السرطان إلى عقد آخـر من الزمان لتفسير استجابات رويجـين المذهلة على المستوى الجزيئـي. ويكمن لب التفسير في الدراسـات الرائعة التـي أجرتها جانيـت راولي Janet Rowley، وهي مختصة في علـم الخلايا cytologist في شيكاغو في عـام 1984، حيث حددت راولي إزفـاءً translocation فريداً من نوعه في كروموسومات خلايا APL؛ ألا وهو اندمـاج شظية من أحد جينات الكروموسـوم الخامسة عشرة مع أحد جينات الكروموسوم السابعة عشرة. وأدى هذا إلى خلق جين ورمي (خيمري) نشط يدفـع تكاثر الخلايا النخاعية الخديج ويعـوق نضجها، وبذلك يخلق متلازمة غريبة بمرض APL.

في عـام 1990 –وبعـد أربـع سنوات كاملة مـن تجربـة وانج الإكلينيكة في شانغهاي– تم عزل هذا الجين الورمي المسؤول عن المرض من قِبَل فرق مستقلة مـن العلماء مـن فرنسا، وإيطاليـا، وأمريكا. فقـد اكتشف العلمـاء أن الجين

الورمي لمرض APL مسؤول عن تشفير بروتين مرتبط على نحو وثيق بحمض ترانس–ريتيونيك، ويعمل هذا الارتباط على إخفاء إشارة الجين الورمي على الفور في خلايا APL، موضحاً بذلك حالات السكون السريعة والقوية التي لوحظت في شنغهاي.

•••

لقد كان اكتشاف رويجين ملحوظَ الأثر، فحمض ترانس–ريتيونيك يجسّد حلماً طال انتظارُه في علم الأورام الجزيئية كعقار للسرطان يستهدف الجين الورمي. لكن الاكتشاف كان كخيال يعيشه صاحبُه في الأيام الخوالي؛ فقد تعرف وانج وديجو في بادئ الأمر على حمض الترانس–ريتيونيك مصادفةً من خلال أعمال مستوحاة من التخمين، ولم يكتشفا أن الجزيء يستهدف الجين الورمي مباشرةً إلا لاحقاً.

لكن هل كان من الممكن عكس الرحلة، أي البدء بالجين الورمي ومن ثم التوصل إلى العقار؟ كان مختبر روبرت وينبرج Robert Weinberg في بوسطن قد بدأ بالفعل تلك الرحلة المقلوبة، على الرغم من أن وينبرج نفسه كان غافلاً عنها إلى حد بعيد.

وفي أوائل الثمانينيات، كان مختبر وينبرج قد برع في إتقان تقنية لعزل الجينات المسببة للسرطان مباشرةً من الخلايا السرطانية، وتمكن الباحثون –باستخدام تقنية وينبرج– من عزل الجينات الورمية الجديدة من الخلايا السرطانية. وفي عام 1982 أفاد العالم لاكشمي شارون بادهي Lakshmi Charon Padhy – من بومباي يعمل في مختبر وينبرج– بعزل جين ورمي آخر كذلك من ورم بفأر يسمى وَرَم الأوليّات العصبية neuroblastoma. وكان واينبرج أول من

استخدم الجين neu، وسماه باسم نوع السرطان الذي كان يؤوي هذا الجين.

وأُضيف الجين neu إلى قائمة متزايدة من الجينات الورمية، لكنه كان غريباً عنها؛ فخلايا هذا الجين محاطة بغشاء رقيق من الدهون والبروتينات التي تقوم بدور حاجز زيتي يقاوم اقتحام العديد من العقاقير. ثم يتم عزل معظم الجينات الورمية التي تم اكتشافها حتى الآن، مثل ras وmyc، داخل الخلية (يرتبط الجين ras بغشاء الخلية لكنه يكون في مواجهة الخلية)، مما يجعلها منيعةً ضد العقاقير التي لا تتمكن من اختراق غشاء الخلية. لقد كان إنتاج الجين neu –في المقابل– بمنزلة بروتين جديد غير خفي في عمق الخلية، لكنه مرتبط بغشاء الخلية من خلال شظية كبيرة معلقة خارجها يمكن لأي عقار الوصول إليها بحرية تامة.

توفر لدى لاكشمي شارون بدهي Lakshmi Charon Padhy (عقارٌ) عكف على اختباره، وفي عام 1981 وبينما كان يجري عملية لعزل الجين الخاص به، تمكن شارون من خلق جسم مضاد لبروتين neu الجديد، وما الأجسام المضادة إلا جزيئات صُممت لترتبط بالجزيئات الأخرى. وبمقدور هذا الارتباط أن يعوق البروتين المرتبط ويوقف نشاطه، ولا يمكن للأجسام المضادة أن تعبر غشاء الخلية وتحتاج إلى بروتين مكشوف خارج الخلية لترتبط به. عندئذ كان الجين neu هدفاً ممتازاً، به جزء كبير، و(قدم) جزيئية طويلة تبرز على نحو سهل المنال خارج غشاء الخلية. ولم يكن الأمر سيستغرق من بادهي سوى تجربة واحدة يجريها بعد ظهر اليوم لإضافة الجسم المضاد neu إلى خلايا ورم الخلايا الأولية العصبية لتحديد تأثير الارتباط، يتذكر وينبرج في وقت لاحق قائلاً: (لَكَم يؤرقني الشعور بالذنب، فلو أنني كنت تحليت بالجدية والتركيز

ولم يتملكني الهوس بأفكاري في ذلك الوقت، لتمكنت من التوصل إلى هذه العلاقة).

وعلى الرغم من الإغراء، إلا أن وينبرج وبادهي لم يتمكنا من إجراء التجربة، ومرت الأيام وبادهي غارقٌ في التأمل ومطالعة الكتب، يجوب مختبره في الشتاء بمعطف بالٍ، ويجري تجاربه الخاصة ولا يتفوه للآخرين عنها إلا بالقليل. وعلى الرغم من نشر اكتشاف بادهي في مجلة علمية رفيعة المستوى، إلا أن عدداً قليلاً فقط من العلماء هم الذين أدركوا إمكانية عثور بادهي على دواء محتمل مضاد للسرطان (وتم دفن الجسم المضاد المرتبط الجديد في شكل غامض في المقال). حتى إن وينبرج الغارق في دوامة الجينات الورمية الجديدة والمهووس بالبيولوجيا الأساسية للخلية السرطانية، قد نسي بسهولة أمر تجربة neu هذه[1].

تمكن وينبرج من اكتشاف جين ورمي وربما عقار لإعاقة الجين الورمي، لكنَّ الاثنين لم يلتقيا قط (في الخلايا أو الأجسام البشرية). ثارَ الجين neu وماجَ، وذلك بصورة أحادية لا تُقهر على ما يبدو، في خلايا ورم الأوليات العصبية التي تنقسم في الجسم الحاضن لها، ومع ذلك ما تزال قدمه الجزيئية تلوح خارج سطح غشاء البلازما، لتكون مكشوفة وعرضة للاستهداف مثل كعب أخيل الشهير.

(1) في عام 1986 أوضح جيفري دربين Jeffrey Drebin ومارك غرين Mark Greene أن العلاج باستخدام الأجسام المضادة للجين neu يعمل على إيقاف نمو الخلايا السرطانية، لكن احتمال تطوير هذا الجسم المضاد إلى عقار مضاد للسرطان في البشر راوغ المجموعات كافة وتملص منها.

مدينة من الخيوط

(لأجل إقامة علاقات تنعش الحياة بالمدينة، درج سكان إرسيليا Ersilia على مدّ خيوط تمتد من زوايا المنازل، بيضاء أو سوداء أو رمادية أو بالأبيض والأسود، حسبما يميزون تلك العلاقة سواء علاقة قرابة، أو تجارة، أو سلطة أو وكالة. وعندما تصبح الخيوط عديدة لدرجة أنه يتعذر عليك المرور من خلالها، يغادر السكان، فتغدو المنازل خاويةً)

إيتالو كالفينو[1]
Italo Calvino

قد يكون وينبرج Weinberg قد نسي الأبعاد العلاجية للجين neu، إلا أن الجينات الورمية بطبيعتها الخاصة لا يمكن أن تُنسى بسهولة.

في كتابه (مُدن غير مرئية) Invisible Cities، يصف إيتالو كالفينو Italo Calvino مدينة حاضرة خيالية يُرمز فيها لكل علاقة بين أي منزل والذي يليه بقطعة من الخيط الملون الممتد بين المنزلين. وعندما تكبر العاصمة، يغلظ شبك الخيوط وتتلاشى المنازل الفردية، وفي نهاية المطاف تصبح مدينة (كالفينو) Calvino مجرد شبكة منسوجة بينيّاً من الخيوط الملونة.

إذا قُدِّر لشخص ما أن يرسم خريطةً مماثلةً من العلاقات بين الجينات في خلية بشرية عادية، فلن يحتل قلب هذه المدينة الخلوية سوى طليعة الجينات الورمية ومثبطات الورم مثل myc، ras، وneu، وRb، حيث تطلق

(1) إيتالو كالفينو: كاتب وصحفي وناقد وروائي إيطالي (1923 – 1985) يمتاز كالفينو برواية الخيال التاريخي، والمزج الرائع بين الواقع والأسطورة، من مؤلفاته مدن لامرئية، حكايات إيطالية، الأغاني الصعبة.

بدورها شبكات من الخيوط الملونة في كل اتجاه. فطليعة الجينات الورمية Proto–oncogenes ومثبطات الورم tumor suppressors تمثل محاور جزيئية للخلية، فهم الحراس على بوابات انقسام الخلية. وهذا مركزي للغاية بالنسبة لتكويننا الفسيولوجي بحيث تتشابك الجينات والمسارات التي تنسق هذه العملية مع كل جانب آخر تقريباً من تكويننا الحيوي. ونطلق على هذه العملية قاعدة الدرجات الست للانفصال عن السرطان، فبمقدورك طرح أي سؤال بيولوجي، بغض النظر عن غرابة السوال ما الذي يؤدي إلى حدوث هبوط في القلب؟ أو لماذا تهرم الديدان؟ أو حتى كيف يتسنى للطيور أن تغرد؟ وتجد نفسك في نهاية المطاف –وفي أقل من ست خطوات جينية– تلتقي وجهاً لوجه بطليعة الجين الورمي أو مثبط الورم.

عندئذٍ لا ينبغي حتى أن تُدهش لكون الجين neu كاد يُنسى في معامل وينبرج، في حين أنه نهض من سباته في أخرى. وفي صيف 1984 اكتشف فريق من الباحثين من المشاركين مع وينبرج الند البشري لجين neu. ونظراً لوجود تشابه بينه وبين جين آخر معدل للنمو تم اكتشافه مسبقاً –وهو مستقبل EGF البشري (HER)– فقد أطلق عليه الباحثون اسم جين Her–2.

إن الجين مهما يحمل من تسميات فلن يكون إلا هو نفسه، بيد أن neu قد تعرض إلى تحول حاسم في مجريات حياته، لقد اكتُشف جين وينبرج في معمل أكاديمي، وانصب معظم اهتمام وينبرج على سبر أغوار الآلية الجزيئية لجين neu الورمي، بينما اكتُشف Her–2 على النقيض من السابق

في أروقة شركة جينينتك Genentech للأدوية مترامية الأطراف. إن الفرق بينهما في المكان والفرق الناتج في الأهداف من شأنه أن يغير مصير هذا الجين كليّاً. كان neu يمثل سبيلاً لفهم الجوهر البيولوجي للوَرَم الأَرُومِيّ العَصَبي neuroblastoma بالنسبة لوينبرج، أما بالنسبة لشركة جينينتك فكان Her–2 يمثل سبيلاً لابتكار عقار جديد.

•••

تقع شركة جينينتك –والاسم هو اختصار لتكنولوجيا الهندسة الوراثية Genetic Engineering Technology– في الحافة الجنوبية من سان فرانسيسكو San Francisco، وتحيط بها معامل الطاقة لشركة ستانفورد Stanford، وجامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو، وبيركيلي Berkeley، والشركات الناشئة المزدهرة لوادي السيليكون Silicon Valley. وقد خرجت هذه الشركة من طيات فكرة تشربت برمزية الكيمياء القديمة متأصلة الجذور.

في أواخر السبعينيات اخترع الباحثون في ستانفورد وجامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو تكنولوجيا أطلقوا عليها اسم (حمض DNA المصنّع). وقد أتاحت هذه التكنولوجيا هندسة الجينات وراثيّاً بطريقة مذهلة حتى الآن، فقد توصلوا إلى نقل الجينات من كائن حي إلى آخر، فأمكن تحويل جين البقرة إلى بكتيريا، أو تخليق بروتين بشري من خلايا كلب، كما أمكن ضم الجينات معاً لتكوين جينات جديدة، وخلق بروتينات لم توجد مطلقاً في الطبيعة. لقد استغلت جينينتك قدرة تكنولوجيا الجينات هذه لابتكار موسوعة صيدلانية لعقاقير جديدة. وحينما تأسست الشركة في

1976 حصلت على ترخيص بتكنولوجيا حمض DNA المصنّع من جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو، واستثمرت لذلك مبلغاً زهيداً يبلغ 200.000 دولار في مشروعات التمويل، وانطلقت تجمع غنائمها من هذه العقاقير الجديدة.

ويعني تعبير (عقار) drug –كمصطلح مجرد– أي مادة يمكن أن تحدث تأثيراً على وظائف أعضاء كائن حيواني. وقد يكون العقار مجرد جزيئات بسيطة، من ماء وملح، يمكن أن يقوم تحت تأثير ظروف مناسبة بوظيفة دوائية قوية، أو يمكن أن تتكون العقاقير من عوامل كيميائية معقدة ومتعددة –جزيئات مشتقة من الطبيعة– مثل البنسيلين، أو عوامل كيميائية مخلقة صناعيّاً مثل أمينوبترين aminopterin. وتُعد البروتينات من بين أكثر العقاقير تعقيداً في الطب، وهي جزيئات مخلَّقة بواسطة خلايا يمكن أن تُحدِث تأثيرات ضارةً على الفسيولوجيا البشرية. فالإنسولين المصنوع من خلايا البنكرياس هو بروتين ينظم السكر في الدم، ويمكن استخدامه للتغلب على مرض السكر، كذلك يعمل هرمون النمو –المصنوع من خلايا الغدة النخامية– على تعزيز النمو بزيادة أيض خلايا العضلات والعظام.

قبل بزوغ نجم جينينتك كان من العسير إنتاج عقاقير البروتينات على الرغم من إدراك إمكانية تحقيق ذلك. فالإنسولين، على سبيل المثال، كان يجري إنتاجه بطحن أحشاء البقرة والخنزير إلى مرق، ومن ثم يتم استخلاص البروتين من الخليط بمقدار رطل واحد من الإنسولين من كل ثمانية آلاف رطل من غدد البنكرياس. وكان يستخلص هرمون النمو

–المستخـدم في علاج إحدى صور القَزامـة– من الغدد النخامية المشرحة من آلاف الجثـث البشرية، وكانت عقاقير التجلط التي تستخدم في علاج اضطرابات النزف تأتي من لترات من الدم البشري.

لقد يسَّرت تكنولوجيا حمضـ DNA المصنّع لشركـة جينينتك تخليق البروتينـات البشرية من جديد، فبدلاً من استخلاص البروتينات من أعضاء حيوانية وبشريـة، تمكنت شركة جينينتك من (هندسـة) الجين البشري إلى بكتيريا، إن صح التعبير، واستخدام خلايا البكتيريا كمفاعل حيوي لإنتاج كميات هائلة من ذلك البروتين، وكانت التكنولوجيا المستخدمة تحويلية. وفي عـام 1982 أماطـت شركة جينينتك اللثـام عـن أول إنسولين بشري مصنّع، وفي عـام 1984 أنتجت عامل التجلط المستخدم في السيطرة على النزف لدى المرضى المصابين بمرض نزف الدم (الهيموفيليا) hemophilia. وفي عـام 1985 أنتجت جينينتك نسخةً مصنّعةً من هرمون النمو البشري، وقد تخلقت جميعها عن طريق الهندسة الوراثية لإنتاج البروتينات البشرية من الخلايا البكتيرية أو الحيوانية.

في أواخر الثمانينيات –وعلى الرغم من الطفرة المذهلة في نمو الشركة– نفـدت العقاقـير الموجودة لـدى جينينتك وتحولـت إلى الإنتاج بكميات ضخمة باستخدام تكنولوجيـا التصنيع. وقد كانت إنجازاتها الأولى نتاجاً لعمليـة وليس لمنتج؛ فلقد وضعت الشركـة أُسساً لطريقة جديدة في إنتاج الأدويـة القديمة. والآن وقد انطلقت جينينتك لاختراع عقاقير جديدة من البدايـة؛ اضطرت إلى تغيير إستراتيجيتها الرابحة، فقد احتاجت إلى إيجاد أهداف للعقاقير، ألا وهي بروتينات من الخلايا يمكن أن تلعب دوراً حيويّاً

في فسيولوجيا المرض والتي يمكن بدورها إيقافها أو تشغيلها بواسطة بروتينات أخرى منتجة باستخدام حمض DNA المصنّع.

وتحت رعاية برنامج (اكتشاف الهدف) هذا، تمكن أكسيل أولريخ Axel Ullrich –وهو عالم ألماني يعمل في جينينتك– من إعادة اكتشاف جين وينبرج المسمى Her–2/neu، والجين الورمي المرتبط بغشاء الخلية[1]. لكن بعد اكتشاف الجين لم تعرف جينينتك ماذا تفعل به!! لقد كانت العقاقير التي تمكنت جينينتك من تخليقها بنجاح حتى ذلك الوقت مصنَّعةً لعلاج الأمراض البشرية التي يكون فيها البروتين أو الإشارة إليه غائبةً أو منخفضةً مثل الإنسولين لمرضى السكر، وعوامل تجلط الدم لعلاج المصابين بنزف الدم، وهرمون النمو للأقزام. كان الجين الورمي على النقيض من ذلك؛ فهو ليس إشارةً مفقودةً، لكنه إشارة مفرطة، وتمكنت جينينتك من تصنيع بروتين مفقود في الخلايا البكتيرية، لكن ما يزال عليها بعد معرفة كيفية تعطيل البروتين مفرط النشاط في الخلايا البشرية.

•••

في صيف عام 1986 بينما لم تزل جينينتك في حيرة من أمرها حيال طريقة تثبيط نشاط الجينات الورمية، حضر أولريخ ندوةً في جامعة كاليفورنيا في لوس آنجليس، وارتدى أولريخ في حماس شديد حلته الرسمية السوداء ليكون المتحدث المؤثر في الندوة. وأذهل جمهور الحاضرين بقصته التي لا

(1) لقد اكتشف أولريخ فعليًّا التجانس البشري لجين neu من الفأر، وقد اكتُشفت مجموعتان أخريان من الجين نفسه بشكل مستقل.

تصدق عن عزل Her–2، ومصادفة التقارب بين ذلك الاكتشاف والعمل الـذي قام به وينبرج في السابق، لكنه تـرك مستمعيه في حيرة؛ فجينينتك شركة أدوية، لكن أين العقار؟

حضـر دنيـس سلامـون Dennis Slamon –وهو اختصاصـي الأورام في جامعـة كاليفورنيا، لوس آنجليس UCLA– محاضـرة أولريخ بعد ظهر ذلك اليـوم من عام 1986. وجاء سلامـون Slamon –وهو ابن لعامل في أحـد مناجم الفحم بولاية الآبالاش– إلى جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس كزميل في علم الأورام بعد دراسته للطب بجامعة شيكاغو University of Chicago، وكانت شخصيته مزيجاً غريباً من السلاسة والعناد، (كمطرقة مخمليـة) على حد وصف أحد الصحفيين. وفي بداية حياته العلمية توصل سلامون إلى مـا وصفه بـ(الحل الفتاك) لعلاج السرطـان، لكن الأمر كان مجرد حل دون نتيجة. وفي شيكاغو، أجرى سلامون سلسلة من الدراسات المتقنـة على فيروس تي–الليمفاوي البشري مـن النوع الأول HTLV–1، وهـو من نوع فيروسات (ريترفيروس) retrovirus المسؤولة عن الإصابة ببعض أنـواع السرطـان. لكن فيروس HTLV–1 ما هـو إلا سبب نادر للإصابـة بالسرطان، وقد علم سلامون أن قتـل الفيروسات لا يعد علاجاً للسرطان، فهو في حاجة إلى طريقة لقتل الجين الورمي.

توصـل سلامـون –بعد الاطلاع علـى تاريخ أولريخ مـع جين Her–2– إلى تكويـن علاقـة سريعـة وبديهيـة. كان لدى أولريـخ جين ورمي، أمـا جينينتك فهـي تريد تصنيع عقار، لكن الوسيـط بينهما مفقود؛ فعقار بـلا مرض هـو أداة لا طائل منها. ولتصنيع عقار جديـر بالاهتمام لعلاج

السرطـان، فنحـن في حاجة إلى سرطان يمتـاز فيه جـين Her—2 بالنشاط المفرط. ولدى سلامون مجموعة مـن السرطانات يمكنه من خلالها اختبار النشاط المفرط لجين Her—2، فعكف على تجميع مجموعة من الجرذان مثل Thad Dryja في بوسطن، وعمل على تخزين عينات أنسجة السرطان من المرضـى الذين خضعوا لإجراء عملية جراحية في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجليس، وتم حفظهـا جميعـاً في غرفة تجميد ضخمـة. واقترح سلامون نوعاً من التعاون مـع أولريخ، فإذا استطاع الأخير إرسال أبحاث الحمض النـووي الخاصة بجين Her—2 في شركـة جينينتك، سيتمكن سلامون من اختبـار هذه المجموعة من الخلايا السرطانية بحثاً عن عينات جين Her—2 مفرط النشاط، ومن ثم رأب الصدع بين الجين الورمي والسرطان البشري، ووافق أولريخ.

وفي عام 1986، بعث لسلامون بأبحاث Her—2 لاختبارها على عينات السرطان، وفي غضون أشهر قليلة أخطر سلامون أولريخ بالعثور على نمط واضح، على الرغم من عدم تمكنه من فهمه بشكل كامل. فالخلايا السرطانية التـي غدت معتادةً في نموها على التبعيـة لنشاط الجين يمكنها تضخيم هذا الجـين من خلال تكوين نسـخ متعددة منـه في الكروموسومات. ويُطلق على هذه الظاهـرة —مثل المدمن الذي يُشبع الإدمان لديه من خلال زيادة استخدام العقار— اسم تضخيم الجين الورمي oncogene amplification، فقد اكتشف سلامون ارتفاع معدل تضخيم جين Her—2 في بعض عينات سرطان الثدي وليس جميعهـا. واستناداً إلى نمط الاصطباغ، يمكن تقسيم سرطـان الثـدي بدقـة إلى عينات جـين Her—2 مضخمـة و Her—2 غير

مضخمة (عينات Her—2 موجبة وأخرى سالبة).

بعد شعوره بالحيرة تجاه نمط (التشغيل وإيقاف التشغيل) هذا، أرسل سلامون مساعداً له لتحديد ما إذا كانت الأورام الموجبة Her—2 تسلك نمطاً مختلفاً عن الأورام السالبة Her—2، فأسفر البحث في ذلك الوقت عن نمط آخر غير عادي؛ حيث تميل أورام الثدي التي تضخم الجين الذي اكتشفه أولريخ إلى أن تكون أكثر عدوانية وانتشارية وأكثر تدميراً. إن تضخيم جين Her—2 يعد سمةً مميزةً للأورام الأسوأ توقعاً.

وبدأت بيانات سلامون سلسلةً من ردود الفعل في مختبر أولريخ بشركة جينينتك، فقد دفعت العلاقة بين جين Her—2 ونوع فرعي من السرطان —سرطان الثدي العدواني— إلى إجراء تجربة مهمة. وتساءل أولريخ عما سيحدث إذا أمكن إيقاف نشاط جين Her—2 بطريقة ما.. هل (أدمن) السرطان حقّاً تضخيم جين Her—2؟ وإذا كان الأمر كذلك، هل يمكن إخماد إشارة هذا الإدمان باستخدام عقار مضاد لجين Her—2 لإعاقة نمو الخلايا السرطانية؟ كان أولريخ يتتبع على نحو حثيث خطوات تجربة المساء التي نسي وينبرج وبادهي إجراءها، وأدرك أولريخ أين يمكنه البحث عن عقار لإيقاف وظيفة Her—2.

وقبل منتصف حقبة الثمانينيات من القرن العشرين، تمكنت جينينتك من أن تتخذ لنفسها شكلاً مماثلاً للجامعة، وأصبح الحرم الجامعي في جنوب سان فرانسيسكو يضم إدارات ومؤتمرات ومحاضرات ومجموعات فرعية، وباحثين يرتدون الجينز الممزق ويلعبون الفريسبي على المروج. بعد ظهر أحد الأيام، زار أولريخ قسم علم المناعة في جينينتك الذي تخصص في

تصنيع جزيئات مناعية، وتساءل عن إمكانية تصميم عقار من قِبَل أحد متخصصي علم المناعة؛ وذلك بهدف ربط جين Her—2 ومحو إشارته.

فكر أولريخ في نوع معين من البروتين (جسم مضاد)، والأجسام المضادة antibodies عبارة عن بروتينات مناعية تربط أهدافها بواسطة الألفة affinity والخصوصية specificity بصورة دقيقة، يعمل النظام المناعي على تخليق أجسام مضادة لربط وقتل أهداف محددة من البكتيريا والفيروسات، فالأجسام المضادة هي الرصاصات السحرية للطبيعة. وفي منتصف حقبة السبعينيات من القرن العشرين، ابتكر اثنان من اختصاصيي المناعة بجامعة كامبريدج، وهما سيزار ميلشتاين Cesar Milstein وجورج كولر George Kohler طريقة لإنتاج كميات كبيرة من جسم مضاد فردي باستخدام خلية مناعية هجينة تم دمجها فعليّاً لتنصهر في خلية سرطانية. (تُفرز الخلية المناعية الجسم المضاد في حين تحوله الخلية السرطانية —وهي متخصصة في النمو غير المنضبط— إلى مصنع). جرت على الفور الإشادة بالاكتشاف كمسار محتمل لعلاج السرطان. ويحتاج العلماء —لاستغلال الأجسام المضادة علاجيّاً— إلى تحديد الأهداف الخاصة بالخلايا السرطانية، وقد ثبتت أنه يصعب التعرف عليها. اعتقد أولريخ أنه قد عثر على هدف واحد من هذا القبيل؛ فربما يكون جين Her—2 —الذي يجري تضخيمه في بعض أورام الثدي رغم عدم رؤيته بصورة واضحة في الخلايا الطبيعية— هو لب الحقيقة المفقودة لدى كولر.

في غضون ذلك، أجرى سلامون تجربة أخرى مهمة على أنواع السرطان التي تعبر عن جين Her—2 في جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس

UCLA، فقد غرس هـذه السرطانات في الفئران، حيث تحولت إلى أورام هشـة ونقيليـة، والتي تلخص أداء المرض العدواني مع البشـر. وفي عام 1988، أنتـج اختصاصيو المناعة بشركة جينينتك بنجاح جسماً مضاداً من فأر يرتبـط بجين 2–Her ويثبـط نشاطه. وأرسل أولريـخ لسلامون أولى القوارير التي تحتـوي الجسم المضاد، ليبدأ سلامـون سلسلةً من التجارب شديـدة الأهميـة.. وعندما عمـد إلى علاج خلايا سرطـان الثدي مفرطة التعبـير عن جـين 2–Her في طبـق باستخدام الأجسام المضـادة، توقفت الخلايـا عن النمـو، ثم التفت حـول بعضها، ثم ماتت بعـد ذلك. وعلى نحو أكـثر تأثيراً، عندما عمد سلامون إلى حقن الفـأر الحي الحامل للورم مستخدمـاً الجسم المضـاد لجين 2–Her، اختفـت الأورام أيضاً، وجاءت النتيجـة مثاليةً وفاقت آماله وآمال أولريخ، فقد نجح تثبيط جين 2–Her في النموذج الحيواني.

توفرت لدى أولريخ وسلامـون الآن جميع المكونات الأساسية الثلاث للعـلاج الموجه للسرطان: الجين الورمي، ونـوع من السرطان ينشِّط ذلك الجين الورمي على وجـه التحديد، والعقار الذي يستهدفه تحديداً. وتوقع كل منهمـا أن تقفـز جينينتك لتنتهـز الفرصة لإنتاج عقـار بروتين جديد للقضـاء علـى إشارة الجين الورمي مفرطـة النشاط. فَقَـدَ أولريخ –القابع بعيـداً في مختـبره مع جـين 2–Her– الاتصال مـع مسـار الشركة خارج المختـبر، واكتشف أن شركة جينينتك قد تخلـت عن رغبتها في اكتشاف عقار للسرطان. وخلال حقبـة الثمانينيات من القرن العشرين وأثناء لهث أولريـخ وسلامـون للبحـث عن هدف محـدد لخلايا السرطـان، حاولت

العديـد من شـركات الأدوية الأخرى تطوير عقاقـير مضادة للسرطان عن طريـق معرفة محدودة بالآليات التي تدفع نمـو الخلايا السرطانية. وكما هو متوقـع كانت العقاقير الجديدة عشوائيةً بشـكل كبير، فهي سامة لكل من الخلايـا السرطانية والخلايا الطبيعية على حد سواء، وكما هو متوقع أيضاً، فشلـت جميعهـا فشلاً ذريعـاً في التجـارب الإكلينيكة. لقـد كان منهج أولريـخ وسلامـون –المتمثل في البحـث عن جين ورمـي وجسم مضاد يستهـدف الجين الورمي– أكثر رقيّاً وتحديداً، لكن شركة جينينتك شعرت أن تدفق الأموال لتطوير عقار آخر معرض للفشل قد يشل قدرات الشركة ماليّـاً. وخشية تكرار أخطاء الآخرين، والتي وصفها أحد الباحثين بشركة جينينتك بـ(حساسية السرطان)، سحبت جينينتك التمويل بعيداً عن معظم مشاريع السرطان.

أحـدث القرار صدعـاً عميقاً بـين جنبات الشركـة، فاندفعت مجموعة صغـيرة مـن العلماء تؤيد بحماس برنامج السرطان. لكـن رغبة المديرين التنفيذيين بشركة جينينتك انصبت على عقاقير أبسط وأكثر ربحية، لينتهي الأمر بجين Her–2 إلى مهب الريح. غادر أولريخ جينينتك مكتئباً مُسْتَنْزَفاً لينضم في نهاية المطاف إلى مختبر أكاديمي في ألمانيا، حيث يمكنه العمل على الجينات السرطانية دون ضغوط متقلبة بشركة أدوية تقيد علمه.

وجاهـد سلامون –الذي يعمل بمفرده الآن في جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس– بقوة للإبقاء على مجهودات Her–2 على قيد الحياة في جينينتك، وذلـك على الرغم من توقفه عـن العمل لحساب الشركـة. ويتذكر المدير الطبـي بشركة جينينتك جون كـيرد John Curd، قائلاً: (لم يكترث للأمر

أحد سواه). فقد غدا سلامون شخصيةً منبوذةً في جينينتك، فصار مندفعاً ومزعجاً إلى الحد الذي كان يدفعه في أغلب الأحيان للطيران من لوس آنجليس ليختبئ في الأروقة سعياً لجذب انتباه أي شخص للجسم المضاد الفأري الخاص به. لكن معظم العلماء كانوا قد فقدوا الاهتمام، أما سلامون فما زال مؤمناً بمجموعة صغيرة من علماء جينينتك، وهي المجموعة التي تشعر بالحنين للأيام الخوالي للشركة عندما كان يجري التعامل مع المشكلات على نحو محدد لأنها كانت مستعصية على الحل. وقد كان اختصاصي علم الوراثة وخريج معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا MIT ديفيد بوتستين David Botstein، واختصاصي بيولوجيا الجزيئات آرت ليفنسون Art Levinson بشركة جينينتك؛ من أقوى أنصار مشروع جين Her—2. (أتى ليفنسون للعمل بجينينتك من مختبر مايكل بيشوب Michael Bishop في جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو، حيث كان يعكف على معالجة src بالفوسفوريل، فقد كانت الأورام السرطانية تشغل كل تفكيره). استطاع سلامون وليفنسون —من خلال الربط بين الأحداث، وجمع الموارد، وتكوين الصلات— إقناع فريق صغير لمبادرة دفع مشروع Her—2 قدماً.

وتقدم العمل تدريجيّاً رغم ضآلة التمويل، على نحو خفي تقريباً عن المسؤولين التنفيذيين في جينينتك. وفي عام 1989 طور مايك شيبرد Mike Shepard —اختصاصي المناعة في جينينتك— إنتاج الجسم المضاد Her—2 وتنقيته، لكن الجسم المضاد المنقى من فأر —كما أدرك سلامون— هو أبعد ما يكون عن التحول لعقار للبشر؛ حيث تثير الأجسام المضادة من الفئران

–لكونها بروتينات (غريبة)– استجابةً مناعيةً قويةً في البشر، أي عقاقير سيئة جداً للبشر. وللتحايل على هذه الاستجابة يتعين تحويل الجسم المضاد الذي توصلت إليه الشركة إلى بروتين يشبه إلى حد كبير جسم مضاد من البشر. فهذه العملية المسماة (أنسنة) humanizing الجسم المضاد (أي جعل الجسم المضاد متوافقاً مع البشر)، هي فن دقيق، أقرب ما يكون إلى ترجمة رواية؛ حيث لا تكمن الأهمية في المحتوى فقط، بل في شكل الجسم المضاد الذي يمثل الأهمية الكبرى للجسم المضاد.

وبول كارتر Paul Carter (مسؤول الأنسنة) المقيم في جينينتك شاب إنجليزي هادئ الطباع يبلغ من العمر 29 عاماً، تعلم هذه الحرفة في كامبردج Cambridge من سيزار ميلشتاين Cesar Milstein، وهو أول عالم يُنتج هذه الأجسام المضادة بدمج الخلايا المناعية والخلايا السرطانية. وبتوجيه من سلامون وشيبرد، شرع كارتر في أنسنة الجسم المضاد الفأري صيف عام 1990، وتمكن كارتر من إنتاج جسم مضاد Her–2 متوافق مع البشر بالكامل مُعد لاستخدامه في التجارب الإكلينيكة، وسوف تعاد تسمية الجسم المضاد –كعقار محتمل في الوقت الراهن– إلى هيرسبتين Herceptin، الناجم عن دمج الكلمات التالية: الجسم المضاد Her–2، والمعترض intercept، والمُثبط inhibitor[1].

هذه هي مرحلة الولادة المتعسرة والمؤلمة للعقار الجديد بحيث كان

(1) العقار معروف أيضاً باسمه الدوائي تراستوزوماب Trastuzumab، وتُستخدم اللاحقة (ab) للدلالة على حقيقة أن هذا هو جسم مضاد.

مــن اليسير نسيــان ضخامة ما تم إنجــازه. حدد سلامــون تضخيم Her–2 في أنسجــة سرطان الثــدي في عام 1987، وأنتج شيــبرد وكارتر جسماً مضادّاً متوافقاً مــع البشر بحلول عام 1990، فقد انتقلوا من مرحلة اكتشاف السرطان، إلى البحث عن هدف، ثم التوصل إلى عقار مثير للدهشة في ثلاث سنوات، بوتيرة لا مثيل لها في تاريخ السرطان.

في صيــف عام 1990 اكتشفت باربرا برادفيلد Barbara Bradfield –وهي سيــدة في الثامنــة والأربعين من العمر، من بوربانــك Burbank كاليفورنيا– كُتلة في ثديها وتكتُّلا تحت إبطها، وأكدت العينة شكوك السيدة؛ فهي مصابة بسرطان الثدي الذي انتشر في غددها الليمفاوية، وجرى علاجها باستئصال للثديــين تلاه سبعة أشهر تقريباً من العــلاج الكيميائي. وتتذكر السيدة قائلة: (عندما انتهيت من كل ذلك، شعرت كما لو أنني قد عبرت نهراً من المأساة).

لكــنَّ هنــاك نهراً آخر يجــب عليها اجتيــازه؛ فقد أصيبت حيــاة برادفيلد بمأساة أخرى غير متوقعة، ففــي شتاء عام 1991 تعرضت ابنتها الحامل البالغة مــن العمر 23 عامــاً –أثناء قيادة السيــارة على طريق سريــع لا يبعد كثيراً عن منزلهمــا– إلى القتل في حــادث شنيع. وبعــد بضعة أشهر، وأثنــاء جلوسها بخشــوع في صباح أحــد الأيام داخل أحد فصول دراســة الكتاب المقدس، تحركت أصابع برادفيلــد لتلامس حافة رقبتها، فلاحظت ظهور تكتل جديد بحجم حبة العنب فوق عظمة الترقوة بالضبط.. إن سرطان الثدي لديها كان قد انتكــس وانتشر، وكان هذا مــن المؤكد نذيراً للموت. لــذا فقد أخضعها طبيب الأورام في بوربانــك Burbank إلى العلاج الكيميائي، لكنها رفضت ذلك، والتحقت ببرنامج للعلاج البديــل بالأعشاب واشترت العصير النباتي

وخططت لرحلة إلى المكسيك. وعندما سأل طبيب الأورام الخاص بها عن إمكانية إرسال عينات من سرطان الثدي إلى مختبر سلامون في جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس للحصول على رأي ثانٍ، وافقت على مضض، فهي تعلم أن وجود طبيب بمكان بعيد يُجري اختبارات غير مألوفة على عينة الورم الخاصة بها ربما لن يعود عليها بأي أثر يُرجى.

في صيف عام 1991 وفي أحد الأيام بعد الظهيرة، تلقت برادفيلد مكالمةً هاتفيةً من سلامون. قدَّم نفسه إليها باعتباره باحثاً يعمل على تحليل شرائح العينات الخاصة بها، وأخبرها عن Her–2، وتتذكر كلماته قائلة: (تغيرت نبرة صوته). فالورم لديها –كما أخبرها– يحتوي أعلى مستويات تضخيم Her–2 والتي لم يَرَ لها مثيلاً من قبل. وأخبرها سلامون بإجرائه تجربة على جسم مضاد يرتبط بـ Her–2، وأنها ستكون مرشحة مثالية للعقار الجديد، فرفضت برادفيلد قائلة: (أنا في نهاية الطريق)، وتابعت: (ولقد تقبّلت ما يبدو أنه لا مفر منه). حاول سلامون إقناعها جاهداً، لكنه عجز عن إثنائها عن رأيها، ولذلك شكرها وأنهى الاتصال.

ورغم ذلك، وفي وقت مبكر من صباح اليوم التالي، عاد سلامون للاتصال بها مرة أخرى، واعتذر عن التدخل في شؤونها، لكن قرارها أشعره بالاضطراب طوال الليل. فمن بين كافة الصور المغايرة لتضخيم Her–2 التي واجهها، كان التضخيم لديها غير عادي حقّاً؛ فقد كان الورم لدى برادفيلد مكتظّاً بـ Her–2، ويكاد يكون ثملاً كما لو كان منوماً مغناطيسيّاً على الجين الورمي، وتوسل إليها مرةً أخرى للانضمام إلى تجربته.

كتب جوان ديديون Joan Didion، يقول: (ينظر الناجون إلى الوراء ويرون

بشائـر ورسائل قد غابت عنهـم). بالنسبة لبرادفيلد، كانـت مكالمة سلامون الهاتفية الثانية فأل خير، ليخترق شيء ما في تلك المحادثة الدرع الذي احتمت بـه. ففي صباح يوم دافئ في شهر أغسطـس 1992، زارت برادفيلد سلامون في عيادتـه في جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليـس، وقابلها سلامون في الردهة، وقادهـا إلى غرفـة في الجـزء الخلفي من البنـاء، وتحت المجهـر جعلها تشاهد سرطان الثـدي الذي تم استئصاله من جسدها، مـع الحليقات الداكنة للخلايا المرمـزة بـ Her—2. وعلى السبورة رسم صورة للرحلة العلمية الملحمية خطوة بخطـوة، بدأت باكتشاف neu، ثم إعـادة اكتشافه في مختبر أولريخ، والنضال من أجل إنتاج عقار، وبلوغ الذروة في تجميع الجسم المضاد معاً بعناية بواسطة كل من شيبرد وكارتر.

نظـرت برادفيلد إلى الخط الذي يمتد مـن الجين الورمي إلى العقار، ووافقت على الانضمام لتجربة سلامون. لقـد كان القرار محظوظاً للغاية؛ ففي الأربعة الأشهـر بين مكالمـة سلامون الهاتفيـة وأول مـرة تتناول فيـه برادفيلد عقار هيرسبتـين، ثار بـركان الورم في جسدهـا، لينشر ستة عشر تكتـلاً جديداً في رئتيها.

•••

التحقـت خمس عشرة سيدة —من ضمنهـن برادفيلد— بتجربة سلامون في جامعـة كاليفورنيـا، لوس آنجليس في عام 1992. (وقفـز هذا العدد لاحقاً إلى سبعة وثلاثين) وقد أُعطي العقار لمدة تسعة أسابيع، بالاشتراك مع سيسبلاتين، وهـو عامل كيميائـي تقليدي يستخدم لقتل خلايا سرطـان الثدي، يعطى كل منهمـا في الوريد. وكان من تخطيط سلامون أن يجري علاج السيدات كافة

في اليـوم نفسه وفي الغرفة ذاتها حسب الضرورة.. كان المشهد مسرحيّاً؛ فقد كان الموقـف يمثل خشبة مسرح يعلوهـا مجموعة محاصرة من الممثلين المصابين. وأصبحـت السيـدات يسعين بـكل وسيلة من خـلال الأصدقـاء والأقارب ليشاركـن في تجربة سلامـون، بينما كان يتم التوسل لأخريـات مثل برادفيلد ليلحقن بها. تقول برادفيلد عن ذلك: (تعلمنا جميعاً أننا كنا نعيش في الوقت الضائـع، فمـا برحنا أن شعرنـا بأننا نحيا مرتين ونعيش ضعـف قوة حياتنا). وكانـت سيدة صينيـة في الخمسينيات من عمرها قد جلبـت حزمة مخبأة تلو الأخرى من الأعشـاب والمراهم التقليدية أقسمت أنها أبقتها على قيد الحياة. وقـد عزمت على ألا تتناول أحدث عقار للأورام وهو هرسبتين إلا إذا تمكنت من تناول العقاقير الأقدم لديها معه. وكانت سيدة هزيلة ضعيفة في الثلاثينيات مـن عمرها تنزوي في أحد أركان الغرفة، كان قد انتكس لديها سرطان الثدي مؤخـراً بعـد عملية زرع نخـاع العظم، وهي تحـدق فيما حولهـا بصمت، واكتفـت بعضهـن بعلاج مرضهـن بالتعجب من حالهـن. وفي حين انتابت الحـيرة بعضهن، أخذت الحسرة من البعض كل مأخذ، وراحت أمٌّ من بوسطن في منتصف الخمسينيات تثرثر بالنكات المقذعة حول السرطان الذي داهمها. وقـد أصابتهن الحركة الدؤوبة طوال اليوم من إعطاء المحاليل واختبارات الدم بالإرهاق. وفي وقت متأخر مساء ذلك اليوم، بعد انقضاء جميع الاختبارات، عادت السيدات أدراجهن، وعادت برادفيلـد إلى منزلها وصلَت، واحتست سيدة أخرى المارتيني حتى الثمالة.

أصبـح التكتل الورمي في عنق برادفيلـد –وهو الورم الوحيد في المجموعة الذي يمكـن لمسه، وقياسـه، ومشاهدته ماديّاً– هو الموجـه الأوحد للتجربة.

وفي صباح أول دفعة في الوريد بالجسم المضاد Her–2، بدأت جميع النساء في الشعور بالتكتل الورمي، واحدة تلو الأخرى، وذلك من خلال تمرير أيديهن على عظمة الترقوة في عنق برادفيلد. كان الإجراء كطقوس حميمية تتكرر كل أسبوع، وبعد أسبوعين من أول جرعة من الجسم المضاد، وعندما حاولت المجموعة تكرار ما قامت به مع برادفيلد، بلمس العقدة الليمفاوية مرة أخرى، كان التغيير لا يقبل الجدل، فقد لان الورم لدى برادفيلد وتقلص بشكل ملحوظ. وتتذكر ذلك برادفيلد قائلة: (لقد بدأنا نعتقد بأن هناك شيئاً ما يحدث هنا، وفجأة أحسسنا بقوة بحسن حظنا). لم يكن جميعهن محظوظات مثل برادفيلد، فمع الشعور بالإعياء والغثيان في إحدى الليالي، عجزت السيدة الشابة المصابة بمرض السرطان النقيلي المنتكس عن إبقاء السوائل اللازمة لترطيب جسمها، وظلت تتقيأ طوال الليل. وبعد ذلك استغرقت في نوم عميق بعدما ضاقت من ويلات الاستمرار في الشرب وإعياء فهم العواقب، فماتت من جراء الإصابة بفشل كلوي في الأسبوع التالي.

لم تتوقف استجابة برادفيلد غير العادية، وعند تكرار عمليات المسح المقطعي على مدى شهرين من التجربة، تلاشي الورم في عنقها فعليّاً، وتقلصت الأورام النقيلية بالرئة هي الأخرى من حيث العدد والحجم، إلا أن الاستجابات لدى الكثير من السيدات الثلاث عشرة الأخريات كانت أكثر غموضاً. ففي منتصف التجربة في الشهر الثالث منها، عندما راجع سلامون البيانات مع شركة جينينتك ومراقبي التجربة الخارجيين، كان الأمر يحتاج بوضوح إلى اتخاذ قرارات صارمة، فقد ظلت الأورام بلا تغيير في الحجم لدى بعض السيدات ولم تتقلص، بل كانت ثابتةً بلا تغيير، فهل يعد ذلك استجابةً إيجابيةً؟ فقد

لاحظت بعض السيدات اللاتي تعانين من ورم نقيلي بالعظام تراجعاً في آلام العظام، بيد أنه تعذَّر الحكم على الألم بشكل موضوعي. وبعد جدال طويل ومرير، اقترح منسقو التجربة استبعاد سبع سيدات من الدراسة لأنه لم يتسنَّ تحديد مدى استجابتهن، وقد توقفت إحدى السيدات عن تناول العقار من تلقاء نفسها. ولم يواصل العمل سوى خمس سيدات من المجموعة الإحصائية الأصلية، بما في ذلك برادفيلد، فقد واصلن التجربة حتى نهايتها بعد ستة شهور. وبعد شعورهن بالمرارة وخيبة الأمل، عادت الأخريات إلى المتابعة لدى أطباء الأورام المحليين، وقد تبددت لديهن الآمال في التوصل إلى عقار معجزة مرة أخرى. أنهت باربرا برادفيلد ثمانية عشر أسبوعاً من العلاج في عام 1993 وهي على قيد الحياة اليوم. وتعيش هذه السيدة ذات الشعر الأشيب والعينين البلورتين ذات اللون الرمادي الأزرق في بلدة بويالوب Puyallup الصغيرة قرب سياتل، تتنزه في الغابات القريبة، وتقود مجموعات المناقشة في الكنيسة القريبة منها. وتسترجع الأيام التي قضتها في عيادة لوس آنجليس كأنما تتجلى أمامها الغرفة نصف المضاءة في الخلف، حيث كانت الممرضات تعد جرعات العقاقير لإعطائها، واللمسة الحميمة على نحو غريب من السيدات الأخريات وهن يتحسسن عقدة الورم في عنقها. وتتذكر سلامون بالطبع قائلة: (دينيس هو بطلي، لقد رفضت أول مكالمة هاتفني فيها، بينما لم ولن أرفض له أي شيء منذ ذلك الحين). كان صوتها المفعم بالحيوية والطاقة ينطلق عبر خط الهاتف كما لو كان تياراً كهربائياً، وقد لاحقتني بالأسئلة حول بحثي، فشكرتها على وقتها، غير أنها بدورها اعتذرت عما شغلتني به، وقالت وهي تضحك: (عُد إلى عملك، فهناك من الناس من ينتظرون اكتشافاتك).

العقاقير والأجسام والدليل

(لا يوجد لدى المحتضرين وقت أو طاقة، ولا يسعنا أن نقوم بهذا مع سيدة واحدة وعقار واحد وشركة واحدة في الوقت نفسه)

جراسيا بوفليبين

Gracia Buffleben

(يبدو الأمر كما لو أننا دخلنا عالماً جديداً يتحلى بالشجاعة لتجربة العلاجات المشتركة التي تتسم بأنها موجَّهة بدقة وأقل سمية وأكثر فعالية).

النشرة الإخبارية لمكافحة سرطان الثدي، 2004

Breast Cancer Action Newsletter

بحلول صيف عام 1993 كانت أخبار المرحلة المبكرة من تجربة سلامون قد انتشرت كالنار في الهشيم من خلال جمعية مرضى سرطان الثدي. وقد ذاعت أنباؤها من خلال القنوات الرسمية وغير الرسمية وفي غرف الانتظار ومراكز الحقن في الوريد ومكاتب أطباء الأورام، كان المرضى يتحدثون إلى بعضهم واصفين الاستجابات المتقطعة لكنها غير مسبوقة وحالات زوال المرض. وقد أسهمت النشرات الإخبارية التي تطبعها مجموعات دعم مرضى سرطان الثدي في نشر موجة من الضجيج والأمل حول عقار هرسبتين، وحتماً كانت هناك موجة عارمة من التوقعات على وشك الانفجار.

كانت القضية هنا تكمن في برنامج (الاستخدام الرحيم) compassionate use، إذ كان سرطان الثدي موجب الاستجابة لـ2—Her يمثل أحد أكثر

الصـور المصيرية والمتطـورة سريعاً للمرضـى. وكانت لـدى المرضى إرادة نحـو تجربة أي علاج يمكن أن يؤدي إلى فائدة إكلينيكية، وقد داهم نشطاء مجموعات سرطان الثدي أبواباً لحثهم على الإفراج عن العقار إلى السيدات المصابـات بسرطان موجب لـ2–Her ممن أخفقن في تحقيق تقدم بعلاجات أخـرى. وقد ناشد هؤلاء النشطاء الشركة بأنـه ليس بمقدور هؤلاء المرضى الانتظار حتـى يخضع العقار للاختبارات التـي لا تنقضي. وقد طلبوا من الشركـة تقـديم دواء يحتمل أن ينقـذ حياة أولئك في حينـه، كما ألمح أحد الكتاب إلى ذلك في 1995، بقوله: (إن النجاح الحقيقي لا يتحقق إلا عندما تدخل هذه العقاقير الجديدة في أجساد المرضى).

ومع ذلـك فإن (النجاح الحقيقي) بالنسبة لشركـة جينينتك كان يتجلى في الحتميـات المختلفـة تماماً. لم تقم هيئـة الأغذيـة والأدويـة الأمريكية باعتمـاد عقار هرسبتين؛ فقـد كان جزيئاً في مراحلـه الأولى، وقد رغبت شركـة جينينتك أن تنفذ التجـارب في المرحلة الأولى بعنايـة، لا أن يكون الأمر مجرد عقاقـير جديدة تدخل أجساد المرضى، وإنما عملت على مراقبة العقاقـير وهي تدخل أجساد المرضى مراقبة حذرة في تجارب تُجرى بعناية. وبالنسبة للمرحلة التالية من تجارب هرسبتين التي بدأت في 1993، أرادت جينينتـك أن تظل ضئيلـة ومركزة. وقد أبقت عـدد السيدات المسجَّلات في هـذه التجارب عنـد أدنى مستـوى (سبع وعشرون مريضـة في سلون كيترينـج Sloan–Kettering؛ وسـت عشرة في سـان فرانسيسكو، وتسع وثلاثون في جامعة كاليفورنيـا، لوس آنجليس). وهو عدد إحصائي ضئيل قصـدت الشركة من ورائه أن تتابع بعمق وبدقـة تطوره مع الوقت، حيث

قـال كيرد لأحـد الصحفيين: (إننا لا نقدم برامـج استخدام رحيمة). وقد وافق على ذلك معظم الأطباء الذين شاركوا في تجارب المرحلة الأولى. قال ديبو تريفاثي Debu Tripathy أحد مسؤولي التجربة في جامعة كاليفورنيا، سـان فرانسيسكـو: (إذا بدأت في اتبـاع سياسة الاستثنـاءات وانحرفت عـن البروتوكول الذي تتبعه، حينئذ يتوفـر لديك الكثير من المرضى ممن لا تساعدك نتائجهم في فهم ما إذا كان العقار يعمل أم لا، فكل ما تقوم به إنما تؤخر إظهار تلك النتائج إلى الجمهور).

وكان المجتمـع خارج معامل جينينتك التي تعمل في صمت يضطرم من الجدل، ولم تكن سان فرانسيسكو بطبيعة الحال بعيدةً عن هذه القضية المتعلقة بالاستخدام الرحيم مقابل الأبحاث المركزة. وفي أواخر الثمانينيات، كان الإيـدز قد بدأ يثور وينتشـر في المدينة، وامتلأ عنبر 5B بمعهد بول فولبيردنج Paul Volberding بعشـرات مـن المرضـى. وتحالَـفَ المثليـون جنسياً في مجموعـات مثـل ACT UP للمطالبـة بالوصول إلى العقاقـير بشكل أسرع جزئيـاً من خلال برامج الاستخـدام الرحيم. وقـد رأى ناشطو جمعيات سرطان الثدي انعكاساً محبطاً لكفاحهم في هذه المعارك المبكرة. كما عبرت عـن ذلك إحدى النشرات الإخبارية بقولها: (لمـاذا تعاني السيدات اللاتي يترقبن الموت من سرطان الثدي من تلك الصعوبة في الحصول على العقاقير التجريبية التي يمكن أن تطيل حياتهن؟ على مدى أعوام كان ناشطو مرضى الإيـدز يتفاوضون مع شركات العقاقير وهيئـة الأغذية والأدوية الأمريكية للحصـول على عقار جديد لمرض HIV، في حـين كانت الطرق العلاجية ما تـزال خاضعةً لتجارب إكيلينيكية. لا ريب أنه من حق السيدات اللاتي

يعانين مـن سرطان ثدي نقيلـي أَخْفَقتْ في شفائه العلاجـاتُ القياسيةُ أن يتعرفـن على برامـج الاستخدام الرحيـم للعقاقير التجريبيـة وأن يحصلن عليها). وتناول الأمرَ كاتبٌ آخر قائلاً: (ليس الشك العلمي مبرراً للوقوف مكتوفي اليدين.. لا يسعنا الانتظار حتى نعثر على دليل دامغ).

•••

وكانـت مارتـي نيلسـون Marti Nelson من أولئك اللاتـي لم يستطعن انتظـار الدليل الدامغ، فهي امـرأة مرحة واختصاصيـة أمراض وراثية من كاليفورنيا ذات شعر أسـود داكن، اكتشفت كتلة ورم خبيث في ثديها في 1987، بينمـا لم يتجاوز عمرها ثلاثةً وثلاثين عامـاً. وقد أجرت استئصالاً للثـدي وخضعت لعدة دورات من العـلاج الكيميائي، وبعد ذلك عادت لممارسـة الطب في عيـادة إكلينيكية بسـان فرانسيسكـو، واختفى الورم لديهـا، وشفيت من الندبات، واعتقدت نيلسون أنها ربما تكون قد شفيت تماماً.

في 1993، بعـد مـرور ستـة أعوام علـى الجراحة الأوليـة لها، لاحظت نيلسون أن الندبة الموجودة في ثديها قد بدأت تتصلب، فتجاهلتها، غير أن خـط النسيج المتصلب على ثدييها من الخارج أصبح سرطان ثدي منتكساً، حيث تملص من إيجاد سبيل له بطول خطوط الندبة وقد التحمت مكوناته لتشكل تكتلات صغيرة متشابكة في صدرها. نيلسون –التي اضطرت إلى متابعـة المراجع الإكلينيكية حول سرطـان الثدي– نما إلى سمعها أنباء الجين Her–2. وبعـد تفكـر في أن الورم لديها ربما يكون موجـب الاستجابة لـ Her–2، حاولت أن تختبر عينة من ورمها للتأكد من استجابته لهذا الجين.

غـير أن نيلسون سرعان مـا وجدت نفسها تعايش كابوسـاً دراميّاً، وقد أصرت هيئة المحافظة على الصحة التي تتبعها على أنه نظراً لأن هرسبتين ما يـزال في تجارب بحثية، فإن اختبار الورم للتأكد من استجابته لجين Her—2 لا يجـدي نفعاً. وقد أصرت جينينتك على أنه بدون التأكد من حالة Her—2، لا يتسنـى الحصول على هرسبتين. وفي صيـف 1993، ومع تقدم حالة السرطـان لدى نيلسون يوميّاً إذ تنبث منـه الأورام النقيلية في الرئتين والمخ العظام، اتخـذ كفاحها منحًى عاجلاً وسياسيّـاً. اتصلت نيلسون بمشروع مكافحـة سرطـان الثـدي BCA Breast Cancer Action project، وهـي منظمـة محلية بسـان فرانسيسكو متصلة بـACT UP، لمساعدتها في توفير من يختبر ورمها، ولتحصل على هرسبتين للاستخدام الرحيم. وقد طلبت جمعية سرطان الثدي BCA —التي تعمل من خلال شبكات نشطائها— من العديد من المختبرات في سان فرانسيسكو وحولها أن تختبر ورم نيلسون، وفي أكتوبـر 1994 تم اختبـار الورم في النهاية للتأكد من إظهار جين Her—2 في جامعـة كاليفورنيـا، سـان فرانسيسكو. وقد كانـت بشكل مدهش حقّـاً موجبة الاستجابة لجـين Her—2، فصارت مرشحـةً مثاليةً للحصول علـى العقار، إلا أن تلك الأخبـار وصلت بعد فـوات الأوان، فبعد تسعة أيـام —وهي ما تزال في انتظار موافقـة جينينتك للحصول على هرسبتين— انهارت مارتي نيلسون في غيبوبة وتوفيت، ولم تبلغ من العمر سوى واحد وأربعين عاماً.

•••

كانـت وفاة نيلسون حدثـاً فاصلاً بالنسبة لناشطـي جمعية BCA، فقد

اقتحمت مجموعة من السيدات الغاضبات واليائسات من جمعية BCA مبنى جينينتك في 5 ديسمبر 1994، لإقامة (موكب جنائزي) من خمس عشرة سيارة لأجل نيلسون، حاملات لافتات تظهر نيلسون وعلى رأسها عمامة تخفي الصلع الناتج عن العلاج الكيميائي قبل موتها. وصاحت السيدات وأطلقن أبواق سيارتهن وقدن السيارات عبر المروج المشذبة، وأوقفت جراسيا بوفليين –الممرضة التي تعاني من سرطان الثدي وإحدى أبرز القيادات المتحدثة عن جمعية BCA– سيارتها خارج أحد المباني الرئيسة وقيدت نفسها في عجلة القيادة، فصاح بها أحد الباحثين الغاضبين خارجاً من أحد مباني المختبرات قائلاً: (أنا عالم أعمل هنا للعثور على علاج لمرض الإيدز. ففيم أنتِ هنا؟ إنك تتسببين في إحداث الكثير من الضوضاء). وكان هذا بياناً يوضح مدى الصدع الهائل والمتنامي بين العلماء والمرضى.

لقد أفاقت جينينتك من (جنازة) مارتي نيلسون على واقع جديد، فقد هدد الغضب العارم الذي بلغ أوْجه بالتصاعد ليتحول إلى كارثة في العلاقات العامة. ولم يكن لدى جينينتك سوى خيار صعب، فهي غير قادرة على إسكات النشطاء، بل إنها مضطرة إلى الانضمام إليهم، حتى إن كيرد Curd أقر بذلك قائلاً بأن جمعية BCA كانت (جماعة صعبة المراس وأن نشاطهم لم يكن مضللاً).

في عام 1995، سافرَ وفدٌ صغير من علماء جينينتك ومسؤوليها التنفيذيين إلى واشنطن للقاء فرانسيس فيسكو Frances Visco، رئيسة التحالف القومي لمكافحة سرطان الثدي (NBCC)، وهو تحالف قومي قوي لناشطي

مكافحة السرطان، على أمل أن يستعين الوفد بتحالف NBCC كوسيط محايد بين الشركة وناشطي مكافحة سرطان الثدي المحليين في سان فرانسيسكو. وكانت فيسكو المدعية السابقة سيدة براجماتية لديها كاريزما ودهاء، وقد قضت قرابة عقد من الزمان منغمسة في السياسات المضطربة المتعلقة بسرطان الثدي. وقد قدمت فيسكو اقتراحاً لشركة جينينتك، غير أن شروطها لم تكن مرنة، فلم يكن أمام جينينتك بدٌّ من تقديم برنامج فرص موسعة للحصول على هرسبتين، فقد كان من شأن هذا البرنامج أن يتيح لاختصاصي الأورام علاج مرضاه من غير المسجلين في التجارب الإكلينيكية، وفي المقابل يتولى التحالف القومي لمكافحة سرطان الثدي القيام بدور الوسيط لجينينتك ومجتمع مرضى السرطان الذين يناصبونها العداء والنفور. عرضت فيسكو الانضمام إلى لجنة التخطيط لتجارب المرحلة الثالثة على هرسبتين، والمساعدة في تعريض المرضى للتجربة باستخدام شبكة تحالف NBCC الواسعة. وبالنسبة لجينينتك كان ذلك درساً طال انتظاره، فبدلاً من إجراء التجارب على سرطان الثدي، تعلمت الشركة إجراء التجارب مع مرضى سرطان الثدي. وأخيراً صار بمقدور جينينتك أن تستعين بمصادر خارجية لبرنامج إمكانية الوصول الرحيم للعقاقير بنظام سحب تجريه وكالة مستقلة. وتقدمت السيدات إلى السحب و(فزن) بالحق في العلاج، الأمر الذي جعل الشركة في حِل من اتخاذ أي قرار صعب أخلاقيّاً.

كان ذلك يمثل مثلثاً صعب المراس من القوى يضم الباحثين الأكاديميين، وصناعة الأدوية، والمدافعين عن حقوق المرضى، يوحِّد هدفهم مرض مميت. اشتملت المرحلة التالية من تجارب جينينتك على دراسات عشوائية

على نطاق واسع على الآلاف من السيدات اللاتي يعانين من سرطان نقيلي موجب الاستجابة لجين 2–Her، لمقارنة العلاج باستخدام العقار هرسبتين مقابل العلاج باستخدام عقار وهمي placebo (أي عقار خالٍ من المادة الفعالة). أرسلت فيسكو نشراتٍ إخباريةً من تحالف NBCC إلى المرضى الذين يستخدمون قوائم البريد الإلكتروني الضخمة للتحالف. وقد انضمت كاي ديكرسون Kay Dickersin –عضوة بالتحالف وخبيرة في علم الأوبئة– إلى لجنة سلامة البيانات ومراقبة التجربة، الأمر الذي يؤكد الشراكة الجديدة بين جينينتك وتحالف NBCC، وبين الطب الأكاديمي والنشطاء. وتجمع فريق من كبار أطباء أورام الثدي لإجراء التجربة: لاري نورتون Larry Norton من سلون كيترينج، وكارين أنتمان Karen Antman من كولومبيا Columbia، ودانيال هايز Daniel Hayes من جامعة هارفارد Harvard، وبالطبع سلامون من جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس.

وفي عام 1995 أطلقت جينينتك –مفوضةً من قبل تلك القوى التي قاومتها لفترة طويلة– ثلاث تجارب مستقلة في المرحلة الثالثة لاختبار هيرسبتين، وكانت التجربة رقم 684 هي التجربة بالغة الأهمية من بين التجارب الثلاث. وتتمثل في الاختيار العشوائي لسيدات مصابات حديثاً بسرطان الثدي النقيلي، وإخضاعهن لعلاج كيميائي قياسي فقط في مقابل العلاج الكيميائي مع إضافة هيرسبتين. وبدأت التجربة رقم 648 في 150 عيادةً لعلاج سرطان الثدي في جميع أنحاء العالم، وشاركت في التجربة 469 سيدة، وبلغت تكلفتها التي تحملتها جينينتك 15 مليون دولار أمريكي.

وفي مايو 1998 توافد ثمانية عشر ألف متخصص في أمراض السرطان إلى

لوس آنجليس لحضور الاجتماع الرابع والثلاثين للجمعية الأمريكية للأورام الإكلينيكة، حيث كشفت جينينتك النقاب عن البيانات التي توصلت إليها من التجارب التي أُجريت على هيرسبتين، بما في ذلك التجربة رقم 648.

وفي يوم الأحد الموافق 17 مايو –أي اليوم الثالث للاجتماع– تكدَّس آلاف الحاضرين المترقبين في مدرج مركزي مغلق بمركز المؤتمرات لحضور جلسة استثنائية مخصصة للحديث عن Her–2/neu في سرطان الثدي. وكان من المقرر أن يكون سلامون هو آخر المتحدثين حيث ارتقى سلامون المنصة وهو يشعر بالإثارة.

تكون العروض الإكلينيكة في المعتاد داخل الجمعية الأمريكية للأورام الإكلينيكية ASCO مصقولة، وتستخدم شرائح برنامج باور بوينت PowerPoint باللونين الأزرق والأبيض، حيث تصف رسالة في الأسفل باستخدام منحنيات البقاء على قيد الحياة والتحليلات الإحصائية. ومستمتعاً بهذه اللحظة الفارقة؛ بدأ سلامون حديثه ليس بأرقام وإحصاءات، بل بالكلام عن تسع وأربعين عصابة ملطخة موضوعة على هلام كان أحد طلابه بالجامعة يشرف عليها في عام 1987، وتمهل أطباء الأورام في التدوين، وركز الصحفيون نظرهم لمشاهدة العصابات الموضوعة على الهلام.

ذكَّر سلامون جمهور المستمعين بأن معظمهم يمكنه التعرف على الجين الذي ليس له أصل، أي لا تاريخ، ولا وظيفة، ولا آلية؛ فلا يعدو أن يكون الأمر أكثر من مجرد إشارة معزولة، ومكبرة في جزء بسيط من حالات سرطان الثدي. وقد راهن سلامون على أهم سنوات حياته العلمية

بتلـك العصابات. وانضم آخرون إلى تلك المقامرة وهم: أولريخ، وشيبرد، وكارتـر، وبوتستـين، وليفنسـون، وفيسكـو، والنشطـاء، والمسؤولـون التنفيذيـون، والأطبـاء، وشركة جينينتـك. وجسدت نتائـج التجربة التي أعلنـت بعد ظهر ذلك اليوم نتيجة تلك المقامرة، لكن سلامون لم يقفز –أو بالأحـرى لم يتمكن من القفز– إلى النتيجة النهائية لتلك الرحلة دون تذكير الجميع في الغرفة بالتاريخ الحافل والمرير للعقار.

صمت سلامون في وقفة مسرحية قبل متابعة الكشف عن نتائج التجربة، وفي هـذه الدراسة المحورية رقم 648 تلقـت 469 سيدة العلاج الكيميائي القياسـي السـام للخلايـا (إمـا أدريامايسـين Adriamycin وسيتوكسـان Cytoxan معـاً في توليفـة، أو تاكسـول Taxol) وتم تقسيمهـن عشوائيّـاً ليتناولـن إما هيرسبتـين أو علاجاً وهميّـاً. وفي كل مؤشـر استجابة ممكن تصـوره، أظهـرت السيـدات الخاضعـات للعـلاج باستخـدام هيرسبتين إضافي مزايـا واضحة وقابلة للقياس؛ حيـث ارتفعت معدلات الاستجابة للعـلاج الكيميائـي القياسي لتبلغ 150 %، وتقلصـت الأورام إلى النصف في السيـدات الخاضعـات للعلاج باستخدام هيرسبتـين مقارنة بثلث عدد السيـدات في المجموعـة المقارنة. وتأخّـر تطور سرطان الثـدي من أربعة أشهـر إلى سبعـة أشهـر ونصـف الشهـر، وفي المرضـى المصابين بـأورام تتحـدى بشدة نظام العلاج القياسي باستخـدام أدريامايسين وسيتوكسان. كانت الفائـدة ملحوظة جدّاً؛ فقد رفعت توليفـة هيرسبتين وتاكسول من معدلات الاستجابة إلى 50 % تقريباً، وهو معدل غير مسبوق في التجارب الإكلينيكـة الأخيرة، وتلاه معدل البقاء علـى قيد الحياة، فقد طالت أعمار

السيـدات الخاضعـات للعلاج باستخـدام هيرسبتين لمدة أربعـة أو خمسة أشهر عن غيرهن في المجموعة المقارنة.

وبالنسبـة للقيمة الفعلية، تبدو بعض هذه المكاسب ضئيلةً بمعناها المجرد؛ حيـث تطول الحياة لأربعة أشهر فقط، غير أن السيدات المسجلات في هذه التجارب الأولية كُنَّ مريضات بسرطـان الثدي النقيلي في مرحلة متأخرة، وقد خضعـن لعلاج كيميائي مكثف من قبل – فهـن سيدات يحملن أسوأ صور سرطان الثـدي وأكثرها شراسة. (ويعد هذا النمـط معتاداً؛ ففي طب السرطان تبـدأ التجارب في الغالـب بأكثر الحالات المتقدمـة والمستعصية، حيث تفوق المزايا الضئيلة للعقار المخاطر المحتملة). ويكمن المقياس الفعلي لفعالية هيرسبتـين في علاج مريضات مصابات بسرطـان الثدي في مرحلة مبكرة، ولم يحصلن من قبلُ على أي علاج.

وفي 2003 انطلقت دراستان هائلتان متعددتا الجنسيات لاختبار هيرسبتين في سرطـان الثـدي في مرحلة مبكرة في مرضى غـير مطلعين على العلاج. وفي إحـدى هـذه الدراسات، رفع العـلاج بهيرسبتين من معـدلات البقاء على قيد الحياة للمصابات بسرطـان الثدي لأربع سنوات بنسبة تبلغ 18 % لتفوق مجموعـة العلاج الوهمي. وأظهرت الدراسة الثانية –على الرغم من توقفهـا في مرحلة مبكرة– مقـداراً مشابهاً من الفائـدة. وعندما تم الجمع بين التجربتـين إحصائياً، ارتفع إجمالي البقاء علـى قيد الحياة في السيدات الخاضعـات للعلاج بهيرسبتين بنسبة 33 %، وهو معدل لم يسبق له مثيل في تاريخ العلاج الكيميائي للسرطان موجب Her–2. كتب أحد أطباء الأورام يقول: (كانت النتائج مذهلةً.. فهي لم تكن نتاجاً للتطور، بل للثورة، حيث

يقودنا التطور الطبيعي للعلاجات التي تستهدف الجزيئات إلى التطوير المتواصل في علاج سرطان الثدي، وسيلي ذلك أهداف وعوامل أخرى).

وفي مساء يوم 17 مايو عام 1998، وبعد إعلان سلامون عن نتائج الدراسة رقم 648 على جمهور مشدوه باجتماع ASCO، نظمت جينينتيك Genentech احتفالاً ضخماً في مطعم Hollywood Terrace، وهو مطعم في الهواء الطلق في أحضان تلال لوس آنجليس. وجرى تقديم الشراب بشكل مفتوح، وكان الحوار خفيفاً ومرحاً، وقبل ذلك بأيام قلائل راجعت هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية البيانات الخاصة بتجارب هيرسبتين الثلاث، بما في ذلك دراسة سلامون، وكانت على وشك اتخاذ (المسار السريع) للموافقة على هيرسبتين. لقد كان هذا الانتصار نصراً مؤزراً بعد وفاة مارتي نيلسون، فقد أصبح العقار الذي كان من الممكن أن ينقذ حياتها متاحاً لجميع مرضى سرطان الثدي، وغير مخصص بعد الآن للتجارب الإكلينيكية أو الاستخدام الرحيم فقط. كتب الصحفي روبرت بازيل Robert Bazell يقول: (دعت الشركة الباحثين، فضلاً عن معظم فريق جينينتيك، وحضر الناشطون أيضاً وهم: مارلين ماكجريجور Marilyn McGregor وبوب إروين Bob Erwin (زوج مارتي نيلسون) من سان فرانسيسكو، وفرانسيس فيسكو من التحالف القومي لمكافحة سرطان الثدي).

كانت الأمسية رائعةً، ومذهلةً. (فقد جسد الوهج البرتقالي للشمس الغاربة الساقط على وادي سان فرناندو نغمة هذه الاحتفالات، حيث يحتفل جميع الحاضرين بنجاح مذهل، فالسيدات سينعمن بالحياة في حين سيجني الباقون ثروةً طائلةً).

إنهاء سباق الميل الواحد في أربع دقائق

(ما يزال المُركَّب العلاجي غير السام مجهول الهوية، بيد أنه يداعب الخيال)

جيمس ف. هولند

James F. Holland

(طُرح سؤال مفادُه: لماذا يتعثر الإمداد بعقاقير معجزة جديدة إلى هذا الحد، في حين ينتقل علم الأحياء من نجاح إلى آخر؟

ما يزال هناك تباينٌ واضحٌ بين البيولوجيا الجزيئية وعلاج سرطان الرئة على سبيل المثال)

- لويس توماس - (حيوات الخلية)، 1978

Lewis Thomas, The Lives of a Cell,

في صيف عام 1990، ومع بداية أولى تجارب عقار هيرسيبتين Herceptin، بدأ عقار آخر يستهدف الجين الورمي في شق طريقه الطويل تجاه الطب الإكلينيكي. وعلى نحو يفوق أي دواء آخر في تاريخ السرطان، وحتى أكثر من عقار الهيرسيبتين، سيكون تطور هذا العقار الجديد –في رحلته من السرطان إلى الجين الورمي إلى علاج موجَّه، ومن ثم إلى التجارب البشرية الناجحة– كإشارة إلى بداية عصر جديد في طب السرطان. ومع ذلك، ولكي نصل إلى هذا العصر الجديد، سيحتاج أطباء بيولوجيا السرطان مرةً ثانيةً إلى العودة إلى مراجعة الملاحظات القديمة، والرجوع إلى المرض الغريب الذي أطلق عليه جون بينيت John Bennett (تقيُّح الدم) suppuration of blood، والذي أعاد فيرتشو Virchow تصنيفَه

باسم الدم الأبيض weisses Blut في 1847، ثم أعاد الباحثون تصنيفه لاحقاً باسم اللوكيميا النقوية المزمنة CML.

عاش مرض الدم الأبيض weisses Blut لفيرتشو على الهامش في طب الأورام لما يزيد عن قرن من الزمان. وفي عام 1973، تم التركيز على مرض اللوكيميا النقوية المزمنة CML وتسليط الضوء عليه. وبفحص خلايا CML، تعرفت جانيت راولي Janet Rowley على خلل فريد في الكروموسومات يوجد في جميع خلايا سرطان اللوكيميا. كان هذا الانحراف، المسمى كروموسوم فلادلفيا chromosome Philadelphia، نتاجاً لعملية إزفاء translocation تم فيها الدمج ما بين (رأس) الكروموسوم الثاني والعشرين و(ذيل) الكروموسوم التاسع لتكوين جين جديد. أشار عمل راولي إلى أن خلايا CML تتسم باضطراب وراثي مميز وفريد، وربما يكون هو أول جين ورمي بشري.

•••

أدَّت ملاحظة راولي إلى بذل جهد طويل لقنص هذا الجين الخيمري الغريب الناتج عن دمج (9:22)، اتضحت هوية الجين شيئاً فشيئاً على مدار عقد من الزمان. وفي 1982 قام فريق من الباحثين الهولنديين في أمستردام Amsterdam بعزل الجين على الكروموسوم تسعة، وأطلقوا عليه اسم abl[1]. وتمكن الفريق ذاته –بالتعاون مع نظيره الأمريكي في ميريلاند

(1) تم اكتشاف الجين ABL أيضاً في فيروس، وتم مؤخراً اكتشاف وجوده في الخلايا البشرية كسي يعيد إلى الأذهان مرةً ثانية وبإيجاز قصة الجينين ras وsrc. ومسرة ثانية استولى الفيروس القهقري على جين السرطان البشري، وتحول إلى فيروس مسبب للسرطان.

Maryland، في عـام –1984 مـن عـزل شريـك جيني يسمـى abh على الكروموسـوم الثاني والعشرين –وهو الجين الـذي يُسمى Bcr. تم إطلاق اسـم Bcr–abl على الجين الورمي الناتج عـن دمج هذين الجينين في خلايا CML. وفي 1987 توصـل معمـل دافيد بالتيمـور David Baltimore في بوسطـن إلى (الهندسة الوراثية) الخاصة بفأر يحتوي الجين الورمي النشط Bcr–abl في خلايـا الـدم. لقد تطور لدى هـذا الفأر سرطـان اللوكيميا الأساسـي الخانـق للطحال والذي شاهـده بينيت في طبقـة slate–layer الأسكتلندية، وشاهده فيرتشو في الطاهي الألماني منذ أكثر من قرن مضى، ليثبت أن Bcr–abl يدفع بالتكاثر المرضي لخلايا CML.

وكمـا هو الحال مـع دراسة أي جين ورمي، تحـول مجال طب السرطان حاليّـاً من التركيز على الصيغة البنائيـة إلى الوظيفة: كيف يؤدي Bcr–abl إلى الإصابـة بسرطـان اللوكيميا؟ عنـد قيام معمل بالتيمـور ومعمل أوين ويـت Owen Witte ببحث وظيفة الجين الورمي الشاذ، اكتشفا أنه –مثله في ذلك مثل جين src– عبارة عن إنزيم كيناز آخر، أي بروتين يقوم بوَسْم البروتينـات الأخرى باستخـدام مجموعة فوسفات، وبالتـالي يطلق العنان لسلسلة مـن الإشارات داخل الخلية. يوجد الجينـان Bcr وabl في الخلايا الطبيعيـة على نحوٍ منفصـل، وكلاهما يخضع لتنظيم محكـم أثناء انقسام الخليـة. ففي خلايا CML يخلـق إزفاء الخلايا ورماً خيمريّـاً جديداً يطلق عليـه Bcr–abl، وهو عبارة عن إنزيم كينـاز مفرط النشاط والغزارة يعمل على تنشيط مسار يجبر الخلايا على الانقسام بلا توقف.

•••

في منتصف حقبة الثمانينيات من القرن العشرين، ومع توافر معرفة محدودة بعلم الوراثة الجزيئي الناشئ للوكيميا النقوية المزمنة CML؛ حاول فريق من علماء الكيمياء في Ciba–Geigy –وهي شركة أدوية مقرها في مدينة بازل بسويسرا– تطوير عقاقير يمكنها أن تثبط نشاط إنزيمات كيناز. فالجينوم البشري يشتمل على حوالي خمسمئة إنزيم كيناز (ينتمي تسعون تقريباً منها إلى التصنيف الفرعي الذي يحتوي الجينات src و Bcr–abl)، ويعمل كل إنزيم كيناز على ربط علامات وَسْم بالفوسفات بمجموعة فريدة من البروتينات في الخلية. وبالتالي تقوم إنزيمات كيناز بدور التبديلات الرئيسة الجزيئية في الخلايا؛ وذلك كي تقوم بـ(تشغيل) بعض المسارات و(إيقاف تشغيل) الأخرى، وهكذا تمد الخلية بمجموعة منسقة من الإشارات الداخلية كي تنمو، أو تتقلص، أو تتحرك، أو تتوقف، أو تموت. وإدراكاً منه لهذا الدور المحوري لإنزيمات كيناز في الفسيولوجيا الخلوية؛ تطلَّع فريق شركة Ciba–Geigy إلى اكتشاف عقاقير يمكنها تنشيط إنزيمات كيناز أو تثبيطها على نحو انتقائي في الخلية، وعندئذ يتم التحكم في التبديلات الرئيسة بالخلية. كان هذا الفريق تحت قيادة طبيب الكيمياء الحيوية السويسري طويل القامة المتحفظ والحاد أليكس ماتر Alex Matter. وكان هناك طبيب للكيمياء الحيوية يعيش في مدينة ليدز Leeds في إنجلترا هو نيك ليدون Nick Lydon، وقد لحق بماتر عام 1986 في محاولة منهما لتتبع مثبطات إنزيم كيناز على نحو انتقائي.

غالباً ما يفكر علماء الكيمياء الصيدلانية في الجزيئات من حيث الأوجه والأسطح، فعالمهم تحكمه الطوبولوجيا؛ فهم يتخيلون أنهم يستطيعون

لمس الجزيئات مستعينين في ذلك بفرط حساسية اللمس لدى الكفيف. فإذا كان سطح البروتين رقيقاً بلا معالم، لا يمكن تمييزه، وعندئذ يكون البروتين (غيرَ قابل للعلاج بعقار). فالأسطح الطوبولوجية المسطحة والمراوغة تمثل أهدافاً سيئة للعقاقير. وإن كان سطح البروتين تميزه الشقوق والجيوب العميقة، عندئذ يمثل هذا البروتين هدفاً جذاباً للجزيئات الأخرى كي ترتبط به، وبهذه الطريقة يكون هدفاً (قابلاً للعلاج بعقار).

تمتلك إنزيمات كيناز -بالمصادفة- جيباً واحداً عميقاً على الأقل من الجيوب المذكورة. وفي عام 1976 اكتشف فريق بحثي ياباني في أثناء بحثه عن السموم في البكتريا البحرية بالمصادفة وجود جزيء يسمى ستوروسبورين staurosporine، وهو عبارة عن جزيء كبير على هيئة صليب مالطا مائل يرتبط بجيب يوجد في معظم إنزيمات كيناز. يثبط الجزيء ستوروسبورين عشرات من إنزيمات كيناز، فهو سُمٌّ رائع، بيد أنه عقار مُريع؛ فمن الناحية العملية هو لا يمتلك القدرةَ على التمييز بين إنزيمات كيناز النشطة أو غير النشطة، الجيدة أو السيئة، في معظم الخلايا.

استمد ماتر إلهامَه من وجود هذا الستوروسبورين، فإذا كان بإمكان البكتريا البحرية إنتاج عقار يمكنه إعاقة إنزيمات كيناز على نحو غير محدد، فبالتأكيد يستطيع فريق من الكيميائيين تصنيع عقار لإعاقة بعض إنزيمات كيناز المحددة في الخلايا. في عام 1986 اكتشف الطبيبان ماتر وليدون دليلاً فائق الأهمية، فبعد اختبار ملايين الجزيئات المحتملة، توصلا إلى مادة كيميائية هيكلية يمكنها أيضاً -مثل الجزيء ستوروسبورين- الاستقرار في شق بروتين إنزيم كيناز وتثبيط وظيفته. وعلى النقيض من ستوروسبورين،

كانــت هذه الصيغة الهيكلية عبارة عــن مادة كيميائية أكثر بساطة. وتمكن ماتــر وليدون من تصنيع عشرات الصور المتغـيرة من هذه المادة الكيميائية لتحديــد إذا كان لبعضهــا القدرة علــى الارتباط بصــورة أفضل بإنزيمات كيناز محددة. لقد كان الأمــر بمنزلة محاكاة واعية بالنسبة لبول إيرليخ Paul Ehrlich الذي تمكــن تدريجيّاً في حقبة التسعينيات من القرن التاسع عشر من انتزاع الخصوصية من أصباغ الأنيلين، وبالتالي تمكّن من إنتاج عالم من الأدويــة الجديــدة. وإذا كان التاريخ يعيد نفسه فــإن الكيمياء –كما أدرك ماتر وليدون– تكرر نفسها على نحو أكثر إلحاحاً.

كانــت اللعبة مضنية ومملــة (كيمياء عن طريق التجربــة والخطأ). تمكن يورغ زيمرمــان Jurg immermann –وهو عالم الكيميــاء الموهوب بفريق ماتــر– مــن إنتــاج آلاف الصــور المتغـيرة variants من الجــزيء الرئيس وتسليمهــا إلى عالِمــة بيولوجيــا الخلايــا إليزابيــث بتشدانجــر Elisabeth Buchdunger. اختــبرت بتشدانجــر هذه الجزيئات الجديــدة على الخلايا، واستأصلــت الجزيئات غير القابلــة للذوبان أو السامة، ثــم أعادتها سريعاً إلى زيمرمــان لإعادة إنتاجها، وإعادة ضبط سباق المراحل نحو التوصل إلى مــواد كيميائية أكــثر تحديداً وغير سامة. يقول زيمرمــان عن هذه التجربة: (لقــد كان الأمر أشبه بما يفعله صانع الأقفال عندما يريد مواءمة مفتاح ما، فأنت تغير شكل المفتاح وتختبره. هل هو مناسب؟ فإذا كان غير مناسب، تعمد إلى تغييره مرة ثانية).

وبحلول أوائــل التسعينيات، خلفت محاولات المواءمــة وإعادة المواءمة عشــرات الجزيئات الجديــدة ذات الصلة البنائية بمثبــط إنزيم كيناز الأصلي

لماتـر. وعندمـا اختبر ليدون هـذه المجموعة مـن المثبطـات على مختلف إنزيمات كينـاز التي تم العثور عليها بالخلايـا، اكتشف تمتع هذه الجزيئات بالخصوصيـة؛ أي يمكن لجزيء واحد تثبيط الجين src والإبقاء على جميع إنزيمـات كيناز الأخرى، في حين قد يعوق جزيء آخر هو abl ويُبقي على الجـين src. وقد حان الوقـت الآن لدى ماتر وليـدون للبحث عن مرض يمكـن إخضاعـه لتطبيق هذه المجموعـة من المواد الكيميائيـة (صورة من صـور السرطـان تُستحَـث بواسطة إنزيم كينـاز ثائر يمكـن التخلص منها باستخدام مثبط كيناز خاص).

في أواخـر حقبـة الثمانينيات مـن القرن العشرين سافـر نيك ليدون إلى معهـد دانا فاربر للسرطـان Dana–Farber Cancer Institute في بوسطن لبحث إمكانية أن يعمل أحد مُثبطات إنزيم كيناز المخلقة في بازل على الحد مـن نمو إحدى صور السرطان. والتقى ليـدون هناك ببرايان دراكر Brian Druker، وهـو شابٌّ مـن أعضاء هيئة التدريس بالمعهـد، أنهى لتوِّه زمالة طـب الأورام، وعلى وشك تدشين معمل مستقـل خاص به في بوسطن. كان دراكـر من المهتمين بشكل خاص باللوكيميـا النقوية المزمنة كصورة من صور السرطان المستحثة بواسطة إنزيم كيناز Bcr–abl.

سمـع دراكر عـن مجموعة المثبطـات الخاصة بإنزيم كينـاز لدى ليدون، وكان سريعـاً في التوصل إلى قفزة منطقيـة. ويتذكر قائلاً: (كطالب بكلية الطب، انجذبت إلى طب الأورام بعد قراءتي للبحث الأصلي لفاربر حول أمينوبتيريـن aminopterin، الأمـر الـذي كان له بالغ الأثـر عليَّ. حاول جيل فاربر استهداف الخلايا السرطانيـة تجريبيّاً، فباءت جميع المحاولات

بالفشل؛ نظراً للافتقار إلى آلية لفهم السرطان، فقد توصل فاربر إلى الفكرة الصحيحة، لكنها كانت في التوقيت الخطأ).

أما دراكر فقد توصل إلى الفكرة الصحيحة في الوقت المناسب. ومرةً ثانيةً، وكما حدث مع سلامون وأولريخ، التقى نصفا اللغز معاً، فبحوزة دراكر الآن مجموعة كبيرة من مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة CML المصابين بورم مستحث بإنزيم كيناز خاص مفرط النشاط. وتمكن ليدون وماتر من إنتاج مجموعة كاملة من مثبطات إنزيم كيناز مخزّنة حاليّاً في حجرة التجميد الخاصة بشركة Ciba–Geigy. ظن دراكر أنه في مكان ما من مجموعة Ciba يقبع عقاره المأمول المتجسد في مثبط كيميائي لإنزيم كيناز له ألفة ارتباط خاصة بالجين Bcr–abl، فاقترح إجراء تعاون طموح بين شركة Ciba–Geigy ومعهد دانا فاربر للسرطان، لاختبار مثبطات إنزيم كيناز على المرضى. بيد أن الاتفاق باء بالفشل، إذ لم تتمكن الفِرَق القانونية في بازل وبوسطن من التوصل لشروط متفق عليها، فالعقاقير يمكنها التعرف على إنزيمات كيناز والارتباط بها على نحو خاص، لكن العلماء والمحامين لم يتمكنوا من العمل معاً لتوفير هذه العقاقير للمرضى. ثم طُرح المشروع أخيراً بعدما أثار جدلاً واسعاً حول المذكرات القانونية، بيد أن دراكر ظل مثابراً ومتمسكاً بالأمر. وفي عام 1993 توجه إلى بوسطن لإنشاء معمله الخاص في جامعة ولاية أوريجون للعلوم والصحة Oregon Health and Science University OHSU في بورتلاند Portland. وأخيراً تمكن من التحرر من قيود المعهد التي أضنت تعاونه المأمول، واتصل على الفور بليدون لإعادة الصلات، فأطلعه ليدون على

قيـام فريق Ciba–Geigy بإنتاج مجموعة أكـبر بكثير من المثبطات والعثور علـى جزيء يمكنه ربـط Bcr–abl بخصوصية وانتقائيـة مرتفعة، وحمل هذا الجزيء اسـم CGP57148. توجه دراكر –بكل ما يستطيع من رباطة الجأش بعد استيعابه للدروس المستفادة في بوسطن جيـداً– نحو القسم القانـوني في OHSU. وكشـف للمحامين عن القليل مـن القوة المحتملة للمـواد الكيميائيـة، فوقّعوا على الاتفاق وهم في حالـة من عدم التركيز، ويتذكـر هذا الحدث قائلاً: (لقد لاطفني الجميع، ولم يفكر أي منهم –ولو لوهلـة– في احتمال نجاح هذا العقار). وفي غضون أسبوعين تلقى دراكر طـرداً من بازل به مجموعـةٌ صغيرةٌ من مثبطات إنـزيم كيناز لاختبارها في معمله.

•••

وفي هـذا الوقت كان العَالَم الإكلينيكي لمرض اللوكيميا النقوية المزمنة CML يعـاني من خيبة أمل تلو الأخـرى. وفي أكتوبر 1992 –وبعد أشهر قليلـة من عبور الجزيء CGP57148 للأطلنطي من معمل ليدون في بازل إلى أيـادي دراكر بولاية أوريجون– وصل فريق مـن خبراء اللوكيميا إلى مدينـة بولونيا Bologna التاريخية بإيطاليـا لعقد مؤتمر دولي حول مرض اللوكيميـا النقوية المزمنـة. وكان الموقـع متألقاً ومثـيراً للذكريات؛ فلقد ألقـى فيزاليوس Vesalius هنا ذات مرة محاضرة، ودرس في هذه الباحات رباعية الزوايـا والمدرجات، شارحاً ومفصلاً نظرية جالينوس Galen عن السرطـان. لم تكن الأخبـار بالاجتماع مثيرةً، ويتجسـد العلاج الرئيس للوكيميا النقوية المزمنة CML في زراعة نخاع العظم الخيفي allogeneic،

وهـو البرتوكول الـذي اكتشفه دونـال توماس Donnall Thomas في سياتل Seattle إبّان حقبة الستينيات. يمكن لزرع النخاع العظمي الخيفي –الـذي فيه يجري زرع نخـاع عظام غريب في جسـم المرضى– زيادة معـدلات بقاء مرضـى اللوكيميـا النقوية المزمنـة CML. لكن المكاسب تكـون متواضعةً في كثير مـن الأحيان؛ إذ يتطلب الأمـر تجاربَ ضخمةً للكشـف عنها. وفي بولونيا اعترف أطبـاء الزرع على نحو كئيب بضآلة المزايـا؛ فقد خلصت إحدى الدراسات إلى أنـه: (على الرغم من إمكانية الشفاء مـن سرطان اللوكيميا عن طريق عمليـات زراعة النخاع العظمي BMT فقـط، فإنه يتعذَّر الكشف عن التأثير المفيد لعمليات زراعة النخاع العظمـي على معدل البقاء الكلـي فقط إلا في مجموعة فرعية من المرضى. وقـد يتطلب الأمر عدة مئات مـن الحالات وعقداً من الزمان لتقييم ذلك التأثير على معدل البقاء).

كان دراكـر ملمّـاً تماماً بهذه الحقائـق المحزنة، كما هو الحـال بالنسبة لمعظـم خبراء سرطـان اللوكيميـا، (واصل الجميع إخباري بـأن السرطان مرض معقد كما لو أنني كنت أعتقد عكس ذلك).. أدرك دراكر العقيدة المتنامية التي تنظـر إلى CML كمرض مقاوم للعلاج الكيميائي على نحو فطـري. وإذا كان سرطان اللوكيميا يبـدأ من إزفاء لجين Bcr—abl، فبحلول الوقـت الـذي يتم فيه التعرف علـى المرض في صورتـه الكاملة في مرضى حقيقيين، يتمكن الجين مـن إحداث تراكم لمجموعة إضافية من الطفرات، وينتج إعصاراً وراثيّاً تعمُّه الفوضى التي لا يجدي معها سلاح طبيب العلاج الكيميائـي الفتّاك والمتمثل في عملية الـزرع. غلبت على إنزيم كيناز Bcr—

abl لفترة طويلة طفرات موجهة أكثر قوة، فخشي دراكر أن يكون استخدام مثبط إنزيم كيناز –في محاولة منه للسيطرة على المرض– كالنفخ بقوة في عود ثقاب لإطفائه بعد أن تسبب في إشعال حرائق الغابة لفترة طويلة.

وعندما وصل عقار ليدون إلى أيدي دراكر في صيف 1993، أضافه إلى خلايا CML في طبق بتري، آملاً –في أفضل الأحوال– حدوث تأثير ولو طفيف. لكن سلالات الخلية استجابت بصورة عجيبة، وعلى مدار الليل ماتت خلايا CML المعالجة بالعقار، وامتلأت قوارير مستنبت النسيج بقشور طافية من خلايا سرطان اللوكيميا المعقدة، فأصيب دراكر بالدهشة. وزرع خلايا CML في الفئران لتكوين أورام حية حقيقة، وعمد إلى علاج الفئران بهذا العقار، وكما هو الحال في التجربة الأولى، تراجعت الأورام في غضون أيام كما أوضحت الاستجابة الخصوصية؛ فقد ظلت خلايا الدم الطبيعية بالفئران كما هي دون أدنى تأثير. أجرى دراكر التجربة الثالثة، فقام بسحب عينات من نخاع العظام لدى بعض المرضى من البشر المصابين باللوكيميا النقوية المزمنة CML ووضع الجزيء CGP57148 على الخلايا في طبق بتري، فماتت خلايا سرطان اللوكيميا على الفور، في حين كانت الخلايا الوحيدة المتبقية في الطبق هي خلايا الدم السليمة. ونجح دراكر في علاج سرطان اللوكيميا في الطبق. وصف دراكر النتائج في مجلة (نيتشر ميدسين) Nature Medicine بأنها قوية وموجزة؛ فلم تستغرق سوى خمس تجارب نظيفة ومحكمة التصميم، وتقودنا في النهاية إلى خاتمة بسيطة مفادها: (قد يكون هذا المركب مفيداً في علاج اللوكيميا التي تحوي الجين Bcr–abl). كان دراكر هو المؤلف الأول، وليدون هو المؤلف الرئيس،

ومعهما بتشدانجر وزيمرمان كمساهمَيْن رئيسين.

•••

توقع دراكر أن تُسرَّ شركة Ciba–Geigy بهذه النتائج التي تعد بمنزلة (طفل طال انتظاره) طويلاً في طب الأورام (أي التوصل لعقار يتمتع بخصوصية بديعة لاستهداف الجين الورمي في الخلية السرطانية). بيد أن شركة Ciba–Geigy كانت تعاني من فوضى داخلية عارمة في بازل؛ فقد تم دمجها مع ساندوز Sandoz –عملاق شركات الأدوية وخصمها اللدود عبر النهر– لتطل علينا في ثوبها الصيدلاني الجديد تحت اسم نوفارتيس Novartis. شكّلت الخصوصية البديعة للعقار CGP57148 نقطةَ ضعف لنوفارتيس؛ حيث اشتمل تطوير CGP57148 وتحويله إلى عقار إكلينيكي للاستخدام البشري على مزيد من الاختبارات؛ أي دراسات على الحيوانات وتجارب إكلينيكية تتراوح تكلفتها من 100 إلى 200 مليون دولار أمريكي. إن بضعة آلاف من المرضى في أمريكا يتعرضون سنوياً إلى الإصابة بمرض اللوكيميا النقوية المزمنة CML، ولم يكن لدى نوفارتيس الشجاعة والثقة حيال احتمال إنفاق الملايين على جزيء يستفيد منه الآلاف فقط.

اكتشف دراكر أنه يعيش في عالم مقلوب يتعيَّن فيه على الباحث الأكاديمي التسول لإقناع شركات الأدوية للدفع بمنتجاتها إلى ميدان التجارب الإكلينيكية، أما نوفارتيس فقد توفرت لديها العديد من الأعذار المتوقعة: (لن ينجح العقار أبداً، سيكون شديد السمية، ولن يجني أي أموال). طار دراكر بين بازل وبورتلاند ذهاباً وإياباً فيما بين 1995 و1997، في محاولة منه لإقناع نوفارتيس بمتابعة التطوير الإكلينيكي لعقارها، وأصرَّ دراكر: (إما أن

تدفعوا بالعقار إلى التجارب الإكلينيكة أو تمنحوني ترخيصه. عليكم أن تبتوا في هـذا الأمر). ظن دراكر أنه في حالة رفض نوفارتيس تصنيع العقار، فإنه بالإمـكان العثور على كيميائي آخر يقوم بالمهمـة، ويتذكر قائلاً: (في أسوأ الأحوال، اعتقدت أنه بإمكاني تصنيعه في قبوي).

وأثنـاء التخطيط المسبق للأمر جمع دراكر فريقاً آخـر من الأطباء لإجراء تجربة إكلينيكية محتملة للعقار علـى مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة CML: وهـم: تشارلـز سويـرز Charles Sawyers مـن جامعـة كاليفورنيا–لوس آنجليس، وموشيه تالبـاز Moshe Talpaz طبيب أمراض الدم من هيوستن Houston، وجـون جولدمان John Goldman مـن مستشفى هامرسميث Hammersmith Hospital في لندن، وجميعهم من الشخصيات البارزة في التعامـل مع CML. يقول دراكر: (يوجد لـدي في العيادة مرضى مصابون باللوكيميـا النقوية المزمنة لا تتوفر لديهـم خيارات علاجية فعالة، وكل يوم أعود من العيادة إلى المنزل بوعد مني أن أحث نوفارتيس قليلاً).

وفي أوائل 1998 رضخت نوفارتيـس أخيراً، وقرَّرت العمل على تصنيع بضعـة جرامات من الجزيء CGP57148 وإطلاقها بما يكفي بالكاد لإجراء تجربـة على نحو مئة مريض. فقد وافقت الشركة على منـح دراكر فرصةً، لكنها الفرصة الوحيدة، أما بالنسبة لنوفارتيس فقد كان العقار CGP57148 وهو ناتج لأكبر برنامج طموح لاكتشافات العقاقير تم حتى ذلك التاريخ فقد اعتبرته فاشلاً بلاريب.

•••

تناهـت إلى مسامعي أخبار عقار دراكر لأول مرة في خريف 2002، وفي

هذه الفترة كنت أعمل كطبيب مقيم، ومهمتي هي تصنيف المرضى في غرفة الطوارئ بمستشفى Mass General، وذلك عندما استدعاني أحد الأطباء المتدربين لإخباري بحالة رجل في منتصف العمر مصاب باللوكيميا النقوية المزمنة CML أتى للمستشفى وبه طفح جلدي. دفعتني غريزتي إلى الاستماع إلى القصة، واستخلاص استنتاجات سريعة، وانتهيت إلى أن المريض أجرى عمليةَ زرع نخاع عظام غريب، وأن الطفح الجلدي هو أول النتائج المترتبة على الآثار الجانبية الرهيبة القادمة، فقد هاجمت الخلايا المناعية جسمه، وهو ما يعرف بداء الطعم حيال العائل graft–versus–host disease. كان تشخيص الحالة محبطاً، فالمريض في حاجة إلى الإستيرويدات، والعقاقير الكابتة للمناعة، والدخول الفوري إلى غرفة الزرع.

لكنني كنت مخطئاً، وبإلقاء نظرة على الملف الأحمر لم أرَ أي ذكر لعملية الزرع، وتحت أضواء النيون المبهرة في غرفة الفحص عندما رفع المريض يديه لفحصهما، كان الطفح متناثراً قليلاً، على هيئة حُطاطات papules غير مؤذية، ولم أعثر على شيء شبيه بضباب قاتم مرقش، والذي يُعد في أغلب الأحيان نذيراً سيئاً على تفاعل الطعم graft reaction. وأثناء البحث عن تفسير بديل، أدرت عيني سريعاً عبر قائمة الأدوية التي يتناولها، وعثرت من بينها على عقار واحد فقط، ألا وهو Gleevec، وهو الاسم الجديد لعقار دراكر Druker المسمى CGP57148[1].

(1) نستخدم في الكتاب الاسم جليفيك، وهو الاسم التجاري للعقار، لأنه أكثر العقاقير المألوفة لدى المرضى، والاسم العلمي لـ CGP57148 هو imatinib، كما يطلق على العقار أيضاً اسم STI571.

كان الطفح بمنزلة تأثير جانبي ثانوي للعقار، وأما التأثير الكبير للعقار فقد كان أقلَّ وضوحاً، لكنه أبلغُ تأثيراً. وبفحص مسحة من دم المريض تحت المجهر في معمل مسببات الأمراض بالطابق الثاني، ظهرت خلايا الدم بصورة طبيعية للغاية، فهمست لنفسي أثناء تحول عَيْنَيَّ ببطء بين السلالات الثلاث قائلاً: (خلايا الدم طبيعية، الصفيحات طبيعية، وخلايا الدم البيضاء طبيعية). كان من الصعب التوفيق بين هذا المجال من خلايا الدم أمام عَيْنَيَّ والتشخيص الذي توصلت إليه، فلم أتمكن من العثور على أي مظهر لتفشي اللوكيميا بهذه العينة. إذا كان هذا الرجل مصاباً باللوكيميا النقوية المزمنة CML، فالمريض في حالة سكون عميقة لدرجة أن المرض اختفى تماماً عن الأنظار.

بحلول شتاء 1998 شهد دراكر وسويرز وتالباز العشرات من حالات السكون المذكورة، فكان المريض الأول لدى دراكر لتلقي العلاج بعقار Gleevec هو سائق قطار متقاعد يبلغ من العمر ستين عاماً من ساحل أوريجون. قرأ المريض عن العقار في إحدى الصحف المحلية في مقالة تتحدث عن دراكر، فاتصل به على الفور، عارضاً أن يلعب دور (فأر التجارب). أعطاه دراكر جرعةً صغيرةً من العقار، وانتظر بجانبه في قلق بقية فترة ما بعد الظهر في انتظار ظهور أي مؤشرات على السمية toxicity. وبحلول نهاية اليوم لم تظهر أي آثار عكسية، فما يزال المريض على قيد الحياة، ويتذكر دراكر قائلاً: (إنها المرة الأولى التي يخترق فيها الجزيء جسماً بشريّاً، وكان من السهل أن يخلق فوضى، لكنه لم يفعل. إن شعوري بالارتياح لا يوصف).

تقـدم دراكر شيئاً فشيئاً نحـو استخدام جرعات أعلى بدءاً من 25، و50، و85، و140 مجـم، وعلى الوتـيرة ذاتها تنامت مجموعـة المرضى لديه، ومع تصاعـد الجرعات التـي يتلقاها المرضى أضحى تأثـير العقار Gleevec أكثرَ وضوحـاً. فجاءت إحدى مريضاتـه، سيدة من بورتلانـد، إلى العيادة وقد ارتفـع عدد كرات الـدم لديها إلى ثلاثين ضعف العـدد الطبيعي تقريباً؛ مع احتقان الأوعية الدموية لديهـا بسرطان اللوكيميا، وطحالها المنتفخ بخلايا سرطـان اللوكيميا. وبعد تنـاول جرعات قليلة من العقـار، اكتشف دراكر حـدوث انخفاض شديد في عدد كرات الدم، ثم وصل إلى المعدل الطبيعي في غضون أسبوع واحد. شوهـدت الاستجابة نفسها لدى مرضى آخرين أشـرف على علاجهم سويرز في جامعة كاليفورنيـا، لوس آنجليس، وتالباز في هيوسـتن، مع وصول عدد كـرات الدم إلى المعـدل الطبيعي في غضون أسابيع قليلة.

ذاعت أخبار العقار سريعاً، وصاحب تطور Gleevec مولد غرف دردشة المرضـى على شبكة الإنترنـت، وبحلول عـام 1999 كان المرضى يتبادلون المعلومات حول التجارب عبر الشبكة. وفي حالات كثيرة كان المرضى هم مـن يخبرون أطباءهم بعقار دراكر ليكتشفوا بعد ذلك أن أطباءهم لا تتوافر لديهم معلومات كافية عن العقار، بل ويشعرون بالريبة حياله، فيطيرون إلى أوريجون أو لوس أنجليس لتسجيل أنفسهم في تجربة العقار Gleevec.

ومن بين أربعة وخمسين مريضاً تلقوا جرعاتٍ كبيرةً من العقار في المرحلة الأولى مـن الدراسة، ظهرت لدى ثلاثة وخمسـين منهم استجابةٌ كاملةٌ في غضـون أيام مـن بداية العلاج بعقـار Gleevec. تابع المرضـى تلقي الدواء

لأسابيع ثم لشهور، ولم تعد الخلايا الخبيثة مرئيةً في نخاع العظام. ونظراً لترك مرض اللوكيميا النقوية المزمنة دون علاج، فإنه يوصف بأنه مرض (مزمن) بموجب مقاييس اللوكيميا. فمع تسارع المرض تسير الأعراض على هيئة قوس أكثر إحكاماً وسرعة، ويعيش معظم المرضى لمدة تتراوح من ثلاث إلى خمس سنوات فقط، في حين يشهد المرضى الخاضعون للعلاج بعقار Gleevec تراجعاً ملموساً في المرض، وتمت استعادة التوازن بين الخلايا الطبيعية والخبيثة، وكان الأمر بمنزلة إزالة للتقيُّح من الدم.

وبحلول شهر يونيو 1999 –ومع حالة سكون المرض التي ما تزال تعم الكثير من المرضى الأصليين– لاقى عقار Gleevec نجاحاً ملحوظاً، واستمر هذا النجاح، وأصبح Gleevec مقياساً للرعاية بالنسبة لمرضى CML. ويستخدم أطباء الأورام حاليّاً عبارات: (ما قبل عصر Gleevec) و(ما بعد عصر Gleevec) عند مناقشة هذا المرض المميت سابقاً. أوجز لنا مؤخراً هاكوب كانترجيان Hagop Kantarjian –طبيب سرطان اللوكيميا في مركز سرطان أندرسون MD Anderson Cancer Center في تكساس– تأثير العقار على مرضى CML: (قبل عام 2000 عندما كنا نرى مرضى مصابين باللوكيميا النقوية المزمنة، كنا نخبرهم بأنهم مصابون بمرض شديد السوء، وأن مصيرهم محتوم، وتشخيصهم سيئ، وأن متوسط معدل البقاء لديهم يتراوح من ثلاث إلى ست سنوات، وأن خط الدفاع العلاجي لهم يكمن في الزرع الخيفي allogeneic transplant، وأنه لا وجود لعلاج في المرحلة الثانية. واليوم عندما أشاهد مريضاً مصاباً بـCML أخبره بأنه مصاب بسرطان اللوكيميا بطيء الشفاء، وأن هناك بشائرَ جيدةً تلوح في الأفق، وأن

حياته مأمولة بشرط تناول دواء Gleevec عن طريق الفم طيلة حياته).

•••

وكما أوضحت شركة نوفارتيس، فإن سرطان CML ليس وبالاً على الصحة العامة فحسب، ولكن السرطان هو مرض الرموز، فبدأت الأفكار الابتكارية في أقصى أطراف بيولوجيا السرطان، وبعد ذلك ارتدت عائدةً إلى الصور الأكثر شيوعاً من المرض. وغالباً ما يُعد اللوكيميا —من بين جميع صور السرطان— هو بذرة الأطر النظرية الجديدة. بدأت هذه القصة باللوكيميا في عيادة سيدني فاربر عام 1984، ويتعين أن تعود أدراجها إلى اللوكيميا، فإذا كان السرطان قابعاً في دمائنا كما يذكرنا فارموس Varmus، فمن الأنسب فقط أن نتابع العودة —في دوائر متزايدة الاتساع— إلى سرطان الدم.

ترك نجاح عقار دراكر انطباعاً عميقاً في مجال طب الأورام، وكتب بروس تشابنر Bruce Chabner في إحدى المقالات الافتتاحية يقول: (عندما كنت شابّاً في إيلينوي Illinois في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين هزت عالم الرياضة صاعقة فوز روجر بانيستر، ففي السادس من مايو عام 1954 استطاع بانيستر كسر حاجز الدقائق الأربع في سباق الميل الواحد. وفي حين تخطى الرقم القياسي العالمي ببضع ثوان قليلة فقط، فقد أحدث تغييراً في سباق عدو المسافات في يوم واحد فقط، وتساقطت سجلات المضمار كثمار تفاح ناضجة في أواخر حقبة الخمسينيات والستينيات من القرن الماضي. فهل سنشهد مثيلاً لذلك في مجال علاج السرطان؟).

اختار تشابنر علاقة التشبيه بحرص شديد، فما يزال الميل الذي قطعه

بانيستر يمثل المحك في تاريخ الرياضة البدنية؛ وذلك ليس لأن بانيستر سجل رقماً قياسيّاً يصعب التفوق عليه؛ إذ بوسع أي عدَّاء حاليّاً قطع مسافة الميل في توقيت أقل من الرقم القياسي المسجل لبانيستر بمقدار خمس عشرة ثانية. بيد أن الدقائق الأربع –على مدار أجيال عديدة– جسدت حدّاً فسيولوجيّاً جوهريّاً، كما لو أن العضلات تعجز على نحو فطري عن التحرك بسرعة أكبر، أو أن الرئة تعجز عن التنفس بعمق أكثر. أما بانيستر فقد أثبت أن المفاهيم المذكورة حول الحدود الفطرية هي مجرد قيود أسطورية، وبالتالي لم ينجح بانيستر في كسر هذا الحد فحسب، بل تغلب على الفكرة الخاصة بالحدود إلى الأبد.

هكذا كان الأمر مع العقار Gleevec، حيث تابع تشابنر بقوله: (لقد عمل على إثبات المبدأ، وبرَّر المنهج، وأوضح أن وجود علاج مرتفع الخصوصية وغير سامٍّ أمرٌ ممكنٌ)، ففتح Gleevec بذلك باباً جديداً أمام عقاقير السرطان. وصادق التخليق العقلاني لجزيء يقتل الخلايا السرطانية –كعقار مصمم لتثبيط الجين الورمي على نحو محدد– على أحلام إيرليخ حول (ألفة الارتباط الخاصة). كان العلاج الجزيئي المستهدف ممكناً، ولسنا في حاجة سوى للبحث عنه عن طريق الدراسة المعمّقة لبيولوجيا الخلايا السرطانية.

ملحوظة أخيرة: ذكرت أن اللوكيميا النقوية المزمنة CML هي مرض (نادر)، وهذا كان صحيحاً في عصر ما قبل Gleevec، وما يزال ظهور مرض CML كما هو في الماضي، فبضعة آلاف فقط من المرضى يتم تشخيص حالتهم بهذه الصورة من اللوكيميا سنويّاً. لكن انتشار مرض اللوكيميا النقوية المزمنة (أي عدد المرضى الأحياء المصابين بالمرض حاليّاً)

اختلف كثيراً مع ظهور عقار Gleevec. واعتباراً من العام 2009 تمكن المرضى المصابون باللوكيميا النقوية المزمنة والخاضعون للعلاج بعقار Gleevec من البقاء على قيد الحياة لمدة ثلاثين عاماً في المتوسط بعد تشخيص إصابتهم بالمرض. وبناء على هذا الرقم المتعلق بالبقاء على قيد الحياة، يقدِّر هاكوب كانترجيان أنه في غضون العقد القادم سيتمكن 250000 شخص من التعايش مع مرض اللوكيميا النقوية المزمنة في أمريكا، وجميعهم من الخاضعين لعلاج موجَّه. سيغير عقار دراكر التشخيص القومي للسرطان، ويحول المرض –الذي كان نادراً– إلى مرض نسبي الانتشار. (يمزح دراكر مشيراً إلى أنه حقق تغييراً مثاليّاً في أهداف طب السرطان؛ حيث عمل عقاره على زيادة معدل انتشار السرطان في العالم). ففي ظل امتداد شبكاتنا الاجتماعية لتغطي في المعتاد نحو ألف شخص تقريباً، فكل منا يعرف في المتوسط شخصاً واحداً مصاباً باللوكيميا استطاع البقاء على قيد الحياة، مستعيناً في ذلك بعقار موجه مضاد للسرطان.

سباق الملكة الحمراء

تقـول (أليس)، وهي ما تزال تلهث قليلاً: (حسـناً، في بلدنا يمكنك بصـفة عامة الوصـول إلى مكان آخـر، وذلك إذا تمكنت من الجري بسرعـة كبيرة لفترة طويلة، كما كنا نفعل).

فترد (الملكة) قائلة: (يا لها من بلدة بطيئة! الآن هنا، كما ترين، يستغرق الأمر كل ما بذلتيه من ركض كي تحافظي على بقائك في المكان نفسـه، أما إذا أردت الانتقال إلى مكان آخر، فيتعين عليك مضاعفة سرعتك الحالية!).

لويس كارول - عبر المرآة

Lewis Carroll, Through the Looking-Glass

في أغسطس عـام 2000 بدأ جـيري مايفيلـد Jerry Mayfield –وهو شرطـي من لويزيانـا Louisiana مصـاب بمرض اللوكيميـا النقوية المزمنة CML، ويبلغ من العمر 41 عاماً– متابعة العلاج باستخدام عقار Gleevec، استجاب السرطان لدى مايفيلد بسلاسة في بادئ الأمر، وانخفضت نسبة خلايا اللوكيميا في نخـاع العظام لديه على مدار ستة أشهر، ووصل عدد كرات الدم لديه إلى المستـوى الطبيعي وتحسَّنت الأعراض، وشعر بتجدُّد شبابـه (كرجل جديد يتناول عقاراً رائعاً). بيد أن الاستجابة كانت قصيرة الأمد، ففي شتاء 2003 توقـف مرض CML لدى مايفيلد عن الاستجابة، فرفـع موشيه تالبـاز Moshe Talpaz –وهو طبيـب الأورام المسؤول عن عـلاج مايفيلد في هيوستن– جرعة العقـار Gleevec، ثم رفعها بعد ذلك مـرةً ثانيةً، آمـلاً في التغلب على اللوكيميا، لكن بحلـول شهر أكتوبر من

العام نفسه لم تكن هناك أية استجابة، فقد استعمرت خلايا اللوكيميا نخاع العظام والدم لديه بالكامل، وتابعت غزوها للطحال، وأضحى السرطان لدى مايفيلد مقاوماً للعلاج الموجَّه.

وفي العام الخامس لتجربتهما حول عقار Gleevec، كان تالباز وسويرز قد التقيا بحالات عديدة مثل حالة مايفيلد، (وكانت حالات نادرة، إذ كانت النسبة الأكبر من مرضى اللوكميا النقوية المزمنة قد احتفظت بفترات سكون طويلة ومدهشة أثناء متابعة العلاج بالعقار)؛ ولم يحتاجا إلى أي عقار آخر، بيد أن اللوكيميا لدى المريض كانت تتوقف أحياناً عن الاستجابة لعقار Gleevec، وبالتالي كانت خلايا اللوكيميا المقاومة لعقار Gleevec تعاود النمو من جديد، وبمجرد دخوله لعالم العلاج الموجَّه، انطلق سويرز مسرعاً طارقاً أبواب عالم العلاج الجزيئي الذي يتجاوز العلاج الموجَّه: كيف يتسنى للخلية السرطانية مقاومة العقار الذي يثبط مباشرة الورم الجيني الدافع لها؟

في عصر العقاقير غير الموجهة كانت الخلايا السرطانية تقاوم العقار مستعينةً في ذلك بمجموعة من الآليات البارعة. وتكتسب بعض الخلايا طفرات تعمل على تنشيط المضخات الجزيئية، وفي الخلايا الطبيعية تُفرز هذه المضخات سموماً طبيعية ونفايات من داخل الخلية. وفي الخلايا السرطانية تطرد هذه المضخات المنشطة عقاقير العلاج الكيميائي إلى الخارج من داخل الخلية، وتتزايد أعداد الخلايا المقاومة للعقار، التي لم يتغلب عليها العلاج الكيميائي، وتصبح أكثر من الخلايا السرطانية. وتعمل الخلايا السرطانية الأخرى على تنشيط البروتينات التي تعمد إلى

تدمير العقاقير أو التخلص من مفعولها، ومع ذلك تهرب أنواع السرطان الأخرى من العقاقير من خلال الارتحال إلى خزانات داخل الجسم لا يمكن للعقاقير اختراقها، كما في لوكيميا الخلايا الليمفاوية الأولية المنتكسة في المخ.

اكتشف سويرز أن خلايا CML قد أصبحت مقاومةً لعقار Gleevec مستخدمةً في ذلك آليةً أكثر مكراً؛ حيث تكتسب الخلايا طفرات تغيّر بنية Bcr—abl تحديداً، وتنتج بروتيناً ما يزال قادراً على دفع نمو اللوكيميا، لكنه لم يعد قادراً على الارتباط بالعقار، وعلى نحو معتاد ينزلق عقار Gleevec في شق ضيق وشبيه بالإسفين في مركز Bcr—abl، مثل (سهم يخترق مركز قلب البروتين) —على حد وصف أحد الكيمائيين.

تعمل الطفرات المقاومة لعقار Gleevec في Bcr—abl على تغيير هذا (القلب) الجزيئي لبروتين Bcr—abl، بحيث يتعذَّر على العقار الوصول إلى هذا الشق الحرج في البروتين، مما يجعل الدواء غير فعَّال.

في حالة مايفيلد يؤدي التبديل الوحيد في البروتين Bcr—abl إلى مَنْحِه مقاومةً شديدةً لعقار Gleevec، وما يترتب على ذلك من انتكاس مفاجئ في اللوكيميا، وللهروب من دائرة العلاج الموجَّه، قام السرطان بتغيير الهدف.

أما بالنسبة إلى سويرز، فتوضح هذه الملاحظات أن التغلب على المقاومة التي يلقاها عقار Gleevec باستخدام عقار من الجيل الثاني سيتطلب نوعاً مختلفاً تماماً من الهجوم، فلا طائل من زيادة جرعة عقار Gleevec أو اختراع صور متغيرة وثيقة الصلة بالعقار، فمع تغيير الطفرات للصيغة

البنائيـة للبروتـين Bcr—abl، سيتعـين على العقـار من الجيل الثـاني إعاقة البروتـين من خلال آلية مستقلة، وربمـا يكون ذلك من خلال حيازة نقطة دخول أخرى إلى الشق المركزي الأساسي به.

وفي عـام 2005، وفي إطـار التعاون مـع علماء الكيميـاء في Bristol—Myers Squibb؛ قـام الفريق الذي يشرف عليه سويـرز بتوليد مثبط إنزيم كيناز آخر يستهدف بروتين Bcr—abl المقاوم لعقار Gleevec، وكما توقع الفريق، لم يكن هذا العقار الجديد dasatinib نظيراً بنائيّاً بسيطاً لـ Gleeve؛ فهو يمكنـه اختراق (قلب) Bcr—abl من خلال شـق جزيئي منفصل على سطح البروتين.

عند اختبار سويرز وتالباز لعقار dasatinib على المرضى المقاومين لعقار Gleevec، كان التأثـير ملحوظاً؛ فقد تعقدت خلايـا اللوكيميا مرةً ثانيةً، وتم إجبـار مرضـى اللوكيميـا في حالة مايفيلـد —وهو المقـاوم تماماً لعقار Gleevec— على الدخول مرة ثانية في حالة سكون عام 2005، وعاد معدل عـدد كريات الدم لديـه إلى المستوى الطبيعي، وتبـددت خلايا اللوكيميا خارج نخاع العظام تدريجيّاً.

وفي 2009 مـا يـزال مايفيلد يتمتع بحالـة سكون، ويتابـع تناول عقار dasatinib.

إن العـلاج الموجَّه، المستخـدم بعد ذلك، لم يكن سـوى مناوشات بين قـط وفـأر، فبإمكاننا توجيه سهـام لا نهاية لها تستهـدف (كعب أخيل) السرطـان. بيد أن المرضـى يستطيع أن ينقل قدميـه، والتحول من ثغرة إلى أخـرى، فنحن محتجزون في دوامة معركة أبدية مـع مقاتل سريع التقلب،

فعندما قاومت خلايا CML عقار Gleevec، لم يمكن إلا لعامل متغير جزيئي مختلف القضاء عليها. وعندما تتمكن الخلايا من التفوق على ذلك العقار، نكون وقتها بحاجة إلى عقار من الجيل الثاني، وإذا تخلينا عن الحذر –ولو لدقيقة واحدة– فسيتغير ثقل المعركة.

في رائعة لويس كارول Lewis Carroll، عبر المرآة Through the Looking–Glass، تخبر (الملكة الحمراء) Red Queen الصغيرة (أليس) بأن العالم مستمر في الدوران أسفل قدميها بسرعة كبيرة. لذا، فعليها مواكبة هذه الحركة لمجرد الحفاظ على موقعها فقط. وهذا هو حالنا العصيب مع السرطان، فنحن مدفوعون بقوة إلى متابعة الركض لمجرد البقاء في موقعنا الحالي.

•••

في العقد الذي تلا اكتشاف عقار Gleevec، سجل المعهد القومي للسرطان أربعة وعشرين عقاراً جديداً كعلاجات تستهدف السرطان، وهناك عشرات العقاقير الأخرى قيد التطوير. أظهرت العقاقير الأربعة والعشرون فعاليتها في علاج سرطانات الرئة، والثدي، والقولون، والبروستاتا، والساركومة، والأورام الليمفاوية، وسرطانات اللوكيميا، وتوجَّه بعض العقاقير –من أمثال dasatinib– إلى تثبيط الجينات الورمية، في حين تستهدف عقاقير أخرى المسارات التي ينشطها الجين الورمي، ألا وهي (السمات المميزة للسرطان) والتي دوَّنها واينبرج Weinberg. ويعوق العقار أفاستين Avastin تولّد أوعية الورم وذلك بشن الهجوم على قدرة الخلايا السرطانية على تحفيز نمو الأوعية الدموية، أما عقار

Bortezomib، أو Velcade، فإنه يعوق الآلية الداخلية للتخلص من نفايات البروتين، والتي تكون مفرطة النشاط على نحو خاص في الخلايا السرطانية.

ويلخص الورم النقوي المتعدد (سرطان يصيب خلايا المناعة) تأثير هذه العلاجات الموجهة والمكتشفة حديثاً، أكثر من أي نوع أخر من السرطانات تقريباً.

يصيب الورم النقوي المتعدد multiple myeloma خلايا النظام المناعي، ويجسد –أكثر من أي شكل آخر تقريباً من أشكال السرطان– تأثير هذه العلاجات الموجهة حديثة الاكتشاف.

في حقبة الثمانينيات من القرن العشرين، خضع الورم النقوي المتعدد إلى العلاج باستخدام جرعات كبيرة من العلاج الكيميائي القياسي، وهو نوع من العقاقير القديمة والقاسية والتي تنتهي بإهلاك المرضى بنفس سرعة القضاء على السرطان، وعلى مدار عقد من الزمان، ظهرت ثلاثة علاجات مستهدفة جديدة لعلاج الورم النقوي، وهي فيلكيد Velcade، وثاليدومايد thalidomide، وريفليميد Revlimid، وجميعها تعمل على إحداث اضطراب بالمسارات النشطة في خلايا الورم النقوي. يشتمل علاج الورم النقوي المتعدد اليوم على خلط هذه العقاقير ومطابقتها بالعلاجات الكيميائية القياسية، وتبديل العقاقير في حالة انتكاس الورم، وتبديلها مرة أخرى عند التعرض للانتكاس مرة ثانية. فلا يتوافر عقار أو علاج وحيد يمكنه علاج الورم النقوي بمفرده؛ حيث ما يزال الورم النقوي مرضاً قاتلاً. لكن كما هو الحال مع مرض اللوكيميا النقوية المزمنة

CML، امتـدت مطاردة القط و الفأر مع السرطان إلى محاولة للحفاظ على حيـاة مرضـى الورم النقـوي، وذلك علـى نحو لافت للنظـر في بعض الحالات.

وفي عـام 1971، تـوفي ما يقرب مـن نصف المرضـى المصابين بالورم النقـوي المتعدد في غضـون أربعة وعشرين شهراً مـن تشخيص إصابتهم بالمرض، بينما توفي النصف الآخر في السنة العاشرة من التشخيص.

وفي عـام 2008، مـا يـزال نصـف المرضى المصابـين بالـورم النقوي و الخاضعين للعلاج على قيد الحياة، وذلك بإزاحة عتاد العقاقير الجديدة، لمدة خمسـ سنوات، وإذا استمرت توجهات البقاء هذه فسيظل النصف الآخـر علـى قيد الحياة لما يربو علـى عشر سنـين. وفي 2005 سألني أحد الرجال المصابين بورم نقوي متعدد عن إمكانية بقائه على قيد الحياة عندما تتخرج ابنته من المدرسة الثانوية في غضون أشهر قليلة. وفي 2009، شاهد تخـرج ابنته من الكليـة جالساً على كرسيه المتحـرك، ولا علاقة هنا بين كرسيـه المتحرك و السرطان، فلقد سقط الرجـل وأصيب في أثناء تدريب فريق كرة القاعدة الذي يشارك فيه ابنه الأصغر.

•••

وبلفظ أدق، تنطبق متلازمة الملكة الحمراء—المتمثلة في الركض المتواصل للحفـاظ على البقاء في المكان عينه—بصـورة مكافئة على جميع جوانب المعركة ضد السرطان، بما في ذلك الكشف عن السرطان و الوقاية منه.

في أوائـل شتـاء عام 2007 سافـرت إلى فرامنجهـام Framingham في ماساتشوسيتـس لزيـارة أحد مواقع الدراسة، والتي مـن المحتمل أن تغير

الطريقــة المتخيلة عن الوقاية من السرطــان. وفرامنجهام بلدة صغيرة تقع في الشمال الشرقي، ويتعذر عليك وصفُها، وتحدّها سلسلة من البحيرات المجمدة في منتصف الشتاء. ومع ذلك، فهي تمثل مكاناً رمزيّاً وموثقاً على نحــو ملحوظ في تاريخ الطب. ففي 1984، أشار أطباء الأوبئة إلى جماعة تتكون من زهاء خمسة آلاف رجل وامرأة يقطنون في فرامنجهام، وعمد هــؤلاء الأطبــاء إلى تسجيل النمــط السلوكي لهذه الجماعــة، وعاداتها، وعلاقاتها المتداخلة، والأمراض التي تعصف بها عاماً تلو الآخر بتفاصيل متقنــة، لتصل إلى أيدينا بذلــك مجموعة نفيسة ومطولة مــن البيانات عن مئات الدراسات الوبائية.

تستخــدم كاتبــة الروايــات البوليسية إنجليزيــة الأصل أجاثــا كريستي Agatha Christie قريــةً خياليــةً تحمل اسم سانت مــاري ميد St. Mary Mead كصــورة مصغــرة للبشرية جمعــاء. وفرامنجهام هــي تلك القرية الإنجليزية بالنسبة لأطباء الأوبئة الأمريكيين، وتحت العدسات الإحصائية الثاقبة عاش هذا المجتمع وتناسل وهرم ومات، ليمنحنا بذلك لمحةً نادرةً عن التاريخ الطبيعي للحياة، والمرض، والموت.

نتــج عن مجموعة بيانــات فرامنجهام تلك عددٌ مــن الدراسات المتعلقة بالمخاطــر والمرض، حيث تحــددت العلاقــة رسميّاً بــين الكولستيرول والنوبــات القلبية هنا. كمــا تم التوصل إلى العلاقة بــين السكتة الدماغية وارتفــاع ضغط الدم. ومؤخــراً، احتل التحول في مفاهيــم علم الأوبئة مركز الصدارة، فعمد أطباء الأوبئــة إلى تقدير عوامل الخطورة للأمراض المزمنة وغير المعدية، وذلك من خلال دراسة سلوك الأفراد. لكنهم طرحوا

مؤخراً سؤالاً مختلفاً تماماً مفادُه: ماذا لو كان موضع الخطر الحقيقي لا يكمن في الأطراف الفاعلة الفردية، بل في الشبكات الاجتماعية؟

وفي مايو 2008، استخدم اثنان من أطباء الأوبئة من جامعة هارفارد Harvard –وهما نيكولاس كريستاكيس Nicholas Christakis وجيمس فاولر James Fowler– هذا المفهوم لفحص آليات تدخين السجائر.

أولاً: وضع كريستاكيس وفاولر رسماً بيانيّاً لجميع العلاقات المعروفة في فرامنجهام (الأصدقاء، والجيران، والأقارب، والأشقاء، والزوجات السابقات، والأعمام والعمات) على هيئة شبكة مترابطة مكثفة، وبنظرة تجريدية بدأت الشبكة في اتخاذ أنماط مألوفة وبديهية. وفي بؤرة هذه الشبكات نجد بضعة رجال ونساء نطلق عليهم (محبي الاختلاط)، مرتبطين ببعضهم بعضاً من خلال العلاقات المتعددة. وفي المقابل، ظل آخرون على مشارف الشبكة الاجتماعية –ونطلق عليهم (المنعزلين)– بعلاقاتهم المحدودة والعابرة.

وعند قيام أطباء الأوبئة بمضاهاة سلوك التدخين في هذه الشبكة، وتتبع نمط التدخين على مدار عقود من الزمان، برزت ظاهرة جديرة بالملاحظة؛ فقد تم العثور على دوائر من العلاقات التي تمثل دلالات مستقبليةً قويةً على ديناميةِ التدخين أكثر من أي عامل آخر تقريباً. وأقلعت الشبكات برمتها عن التدخين بشكل توافقي على نحو أشبه بدوائر كاملة تفقد بصيص نورها، فالأسرة التي تجتمع لتناول طعام العشاء هي تلك التي أقلعت عن التدخين برمتها. وعند توقف (محبي الاختلاط) وثيقي الترابط عن التدخين، تتوقف الدائرة الاجتماعية الكثيفة المحيطة بهم أيضاً وببطء

بوصفها جماعة واحدة. وبناء عليه، يغدو التدخين محاصراً تدريجيّاً في أقصى أطراف الشبكات كافة، ومقتصراً على هؤلاء (المنعزلين) وصلاتهم الاجتماعية الضئيلة، لتتطاير أدخنته بعيداً في هدوء إلى أقصى الزوايا والأماكن البعيدة والمعزولة من البلدة.

تمثل دراسة شبكة التدخين –من وجهة نظري– تحدياً هائلاً للنماذج المبسّطة الخاصة بالوقاية من السرطان؛ فالتدخين –كما يشير هذا النموذج– متشابك مع الحمض النووي الاجتماعي بنفس كثافة وقوة تشابك الجينات الورمية مع المادة الوراثية. وربما نتذكر أن وباء التدخين ظهر كشكل من أشكال النمط السلوكي النقيلي كانتقال العدوى من موقع لآخر. فقد حمل الجنود هذا الوباء معهم إلى أوروبا بعد الحرب، وغدت النساء يقنعن بعضهن بالتدخين، وأصبحت صناعة التبغ وفرصة التلذذ والإعلان عن السجائر صورةً من صور الروابط الاجتماعية التي تربط الأفراد في مجموعات متماسكة.

إن القدرة على الانتشار النقيلي metastasis كامنة داخل التدخين، فإذا انطفأت شبكات كاملة من المدخنين بسرعة، فبإمكانها أن تنطلق وتومض بالسرعة ذاتها. وإذا قطعت الروابط بين غير المدخنين في فرامنجهام (أو –في سيناريو أسوأ– إذا زرعنا نواة مدخن مبشّر داخل شبكة اجتماعية ضخمة) فعندئذٍ قد تتغير الشبكة بالكامل على نحو كارثي cataclysmically.

هذا هو سبب توقف معظم الإستراتيجيات الناجحة للوقاية من السرطان بهذه السرعة، وعندما توقفت أقدام (الملكة الحمراء) عن الدوران المؤقت

بسرعة، فإنها لم تتمكن من الحفاظ على موضعها، فالعالم من حولها، بدورانه في اتجاه معاكس، يدفعها للخروج عن توازنها، وهكذا الحال مع الوقاية من السرطان؛ فعندما تفقد حملات التوعية ضد التدخين فعاليتها أو قوتها –كما حدث مؤخراً بين المراهقين في أمريكا أو آسيا– يظهر التدخين ثانية كطاعون قديم، فالسلوك الاجتماعي نقيلي الانتشار، ويتحرك على هيئة دوّامة، بدءاً من المركز متجهاً نحو أطراف الشبكات الاجتماعية، ويتبع ذلك بالتأكيد أوبئة مُصغرة لسرطانات وثيقة الصلة بالتدخين.

لم يكن المشهد العام لمسببات السرطان ساكناً أيضاً، فما نحن إلا قرود كيميائية، فبعد اكتشافنا لقدرتنا على استخلاص وتنقية وتفاعل الجزيئات لإنتاج جزيئات جديدة ورائعة، بدأنا في نسج عالم كيميائي جديد حول أنفسنا. وتتعرض أجسامنا وخلايانا وجيناتنا الوراثية للانغماس ومعاودة الانغماس في دفق متغير من الجزيئات (مبيدات حشرية، وعقاقير صيدلانية، ومنتجات بلاستيكية، ومستحضرات تجميل، وهرمونات أستروجين، ومنتجات غذائية، وهرمونات، وصور جديدة من نبضات فيزيائية، مثل الإشعاع والخصائص المغناطيسية). وبعض هذه الأشياء مسبب للسرطان حتماً، ونحن لا نتمنى زوال هذا العالم، بيد أن مهمتنا عندئذ هي التمييز بين مسببات السرطان الحقيقية والمتفرجين الأبرياء النافعين.

وهذه المهمة سهلة القول صعبة التنفيذ، ففي 2004 أشارت سلسلة من التقارير العلمية إلى أن الهواتف المحمولة –والتي تُنتج طاقة ترددات لاسلكية– قد تتسبب في صورة مميتة من سرطان المخ تسمى الورم الدبقي

glioma. وتظهر الأورام الدبقية في الجانب نفسه من المخ الذي يتم إمساك الهاتف مقابله، مؤكدة بذلك هـذه العلاقة الوثيقة. وكانت النتيجة سيلاً من الذعر بوسائل الإعلام، لكن هل اعتُبرت هذه التقارير تمثل اقتراناً زائفاً بـين ظاهرة شائعة ومرض نادر(أي استخدام الهاتف والورم الدبقي)؟ أم هل فقد أطباء الأوبئة بريق عصر التكنولوجيا الرقمية؟

في 2004 أجريت دراسة بريطانيـة ضخمة لتأكيد النتائج التي توصلت إليهـا هذه التقارير الأولية المنـذرة بالسوء، فجرت مقارنة بين (الحالات) –مرضى مصابين بأورام دبقية– و(حالات مقارنة) controls –من رجال ونسـاء غـير مصابين بأورام دبقيـة– وذلك في ضوء استخـدام الهواتف المحمولة. وَبَدَا أن الدراسة –التي نُشِرت في –2006 تؤكد في البداية زيادة خطورة سرطانات الجزء الأيمن من المخ في رجال ونساء يحملون الهواتف المحمولـة مقابل الأذن اليمنى، لكن عندما أجـرى الباحثون تقييماً دقيقاً للبيانـات، ظهر نمط مثير محير: فاستخدام الهاتـف المحمول قبالة الجانب الأيمـن من المخ يقلل مـن خطورة ظهور سرطان المـخ في الجانب الأيسر. كان أبسـط تفسير منطقـي لهذه الظاهرة هـو (انحياز التذكـر): أي أن المرضى الذين تم تشخيص حالتهم بالإصابة بأورام يبالغون على نحو غير واع في استخدام الهواتف المحمولة على الجانب نفسه من المخ، في حين ينسـون الاستخدام الانتقائي على الجانـب الآخر. وعند تصحيح العلماء لهذا التحيز اختفت العلاقة القابلة للكشف بين الأورام الدبقية واستخدام الهاتف المحمول تماماً.

ربمـا كان لهـذه النتائـج دورٌ في حـدوث مصالحـة بين خـبراء الوقاية

ومدمنـي استخدام الهواتف من المراهقين. بيـد أنها كانت مصالحةً لفترة وجيزة فقط؛ فبحلول وقت الانتهـاء من الدراسة دخلت هواتف جديدة إلى السوق لتكتسح تلك القديمة، لتجعل حتى النتائج السلبية مثار شك.

تعد قضية الهاتف المحمول بمثابة رسالةَ تذكيرٍ واقعيةً بالمنهجية المطلوبة لتقييم مسببـات السرطان الجديدة. فمن السهولة بمكان إثارة القلق بشأن السرطان، بيد أن تعريف مسبِّب فعلي للسرطان يمكن الوقاية منه، وتقدير حجـم الخطورة عند جرعات ومرات التعرُّض، وتقليل التعرض للخطر من خلال التدخل العلمي والتشريعي، وكذلك الحفاظ على إرث الجراح البريطاني بيرشيفال بوت Percivall Pott –كلها أمور أكثر تعقيداً بكثير.

وصـف طبيب الأورام هارولـد برستايـن Harold Burstein السرطان قائـلاً: (يستقر السرطان في النهاية في نقطة التلاقي بين المجتمع والعلم). وهـو لا يشكِّل تحدياً واحـداً فحسب، بل تحديـين: الأول هو (التحدي البيولوجـي) للسرطـان، والـذي يشتمل علـى (تسخير ذلـك الارتفاع الخيـالي في المعرفة العلمية لقهـر هذا المرض القديم والمريـع)، والثاني هو (التحدي الاجتماعـي) الذي يتسم بالحدة ذاتها، حيـث يدفعنا لمواجهة عاداتنـا وشعائرنـا وأنماطنا السلوكية. وهذه –لسـوء الحظ– ليست مجرد عـادات أو أنماط سلوكية تكمن في محيط مجتمعاتنا أو ذواتنا، لكنها تكمن في تعريفاتهـا الأساسيـة: متمثلة في عادات الأكل والشـرب، وما ننتجه ونستهلكه في بيئتنا، والوقت الذي نختاره لتكاثرنا، والطريقة التي نتقدم بها في السنِّ.

الجبال الثلاثة عشر

قال نوفاليس Novalis: (إن المرض مشكلة موسيقية، ولعلاجه يجب التوصل إلى حل موسيقي).

دبليو. آتش. أودن
W.H. Auden

(يمكننا إيجاز الثورة في أبحاث السرطان بجملة واحدة: السرطان في جوهره هو مرض وراثي)

بيرت فوجلستين
Bert Vogelstein

عندما شرعت في كتابة هذا الكتاب في أوائل صيف 2004 غالباً ما كنت أواجه سؤالاً حول كيفية إنهاء هذا الكتاب، في المعتاد كنت أتملص من السؤال أو أطرحه جانباً، وكنت أقول بحرص: إنني لا أعرف، أو إنني غير متأكد، لكنني في الواقع كنت متأكداً، على الرغم من أنه لم تواتنِ الشجاعة للاعتراف بهذا لنفسي، فقد كنت على يقين من أنني سأنهيه بانتكاس المرض لدى كارلا ووفاتها، وكنت مخطئاً.

ففي يوليو عام 2009 وتحديداً بعد خمس سنوات من إلقائي نظرة عبر المجهر على نخاع العظام لدى كارلا وتأكيد فترة سكون المرض الأولى، قُدت سيارتي إلى منزلها في إيبسويتش Ipswich، بولاية ماساتشوسيتس، حاملاً لها باقة من الزهور، لقد كان صباحاً ملبداً بالغيوم، مشبعاً برطوبة وحرارة لا تُطاق، وسماء داكنة اللون تُنذر بهطول الأمطار، لكنها لم

تفعـل، وقبـل مغادرتي للمستشفى بقليـل، ألقيت نظرةً سريعـةً على أول ملاحظة كتبتها عند دخول كارلا إلى المستشفى عام 2004، ولأنني كاتب هـذه الملاحظة، تذكـرت –وأنا أشعـر بالإحراج– كيف أننـي ظننت أن كارلا لن تحيا لتمـر بمرحلة الحـث induction phase بالعلاج الكيميائي. لكنها نجحت في ذلك، وأنهت لتوها حرباً مضنيةً وخاصةً.

وفي مرضـ اللوكيميـا الحـاد، يعد مـرور خمسة أعـوام دون التعرض لانتكاسـة مؤشـراً جيداً على العلاج. فقدمت لها باقـة من زهور الأزاليا، فَوَقَفَـتْ تتأملهـا في صمت، بَـدَتْ وكأنها قد تخدرت بفعـل الانتصار الرهيـب الذي حققتـه. ومع انشغـالي بالعمل الإكلينيكـي في أوائل هذا العام، انتظرت يومـين قبل الاتصال بها وإخطارها بالنتيجة السلبية لخزعة (عيّنـة bibosy) نخاع العظـام الخاصة بها، بيد أنهـا علمت من الممرضة بوصـول نتائجها. وكان تأخري في إعلامها بالنتائج قد زجَّ بها في دوامة مرعبة من الإحباط. ففي خلال أربع وعشرين ساعة أقنعتْ نفسها بزحف اللوكيميا مرةً ثانيةً، وبأن تردُّدي في إخبارها مؤشرٌ على عذاب وشيك.

يبـدو أن أطباء الأورام يرتبطون بمرضاهم بقوة كبيرة، فقد كانت النتائج تمثل انتصاراً لي أيضاً.

جلسـت علـى الطاولة مـع كارلا وراقبتها تصب لنفسهـا كوباً من ماء غـير نقي من صنبور الحوض مباشرة، توهج وجهها بعينين نصف مغلقتين وكأنما تمر أمامهـا قصة حياتها في السنوات الخمس الأخيرة مضغوطة عبر شاشة سينمائية داخلية خاصة بها وحدها. كان أولادها في الغرفة المجاورة يلعبـون مع كلب (التريـر) الأسكتلندي Scottish terrier، غيرَ مدركين في

سعادة لهوهم هذا التاريخ المميز في حياة والدتهم.. كل هذا كان للأفضل.

أنهت سوزان سونتاج كتابها (المرض كاستعارة) Illness as Metaphor، قائلةً: (إن الهدف من كتابي هو تهدئة الخيال وليس استثارته). وهكذا كان الأمر بالنسبة لزيارتي؛ فالهدف منها إخطارها بانتهاء مرضها، والعودة إلى حياتها الطبيعية، وتمزيق تلك القوة التي ربطتنا معاً لمدة خمس سنوات.

سألت كارلا عن كيفية نجاتها من هذا الكابوس، إن المسافة من المستشفى إلى منزلها بالسيارة قد استغرقت مني في هذا الصباح ساعةً ونصفاً حتى أجتاز الزحام المروري الكثيف، فكيف تسنى لها خلال أيام الصيف الطويلة الكئيبة هذه قيادة سيارتها إلى المستشفى والانتظار في الغرفة لساعات من أجل إجراء فحوصات الدم، ثم إخبارها بانخفاض عدد كراتّ الدم لديها بدرجة يتعذر معها الحصول على العلاج الكيميائي بأمان، ثم العودة من جديد في اليوم التالي لتكرار السيناريو ذاته؟

تقول كارلا وهي تراقب الغرفة التي يلعب فيها أولادها بطريقة لا إرادية: (لم يكن لدي خيار.. كان أصدقائي يسألونني كثيراً عن شعوري حيال هذا المرض الذي حوَّل مسار حياتي الطبيعي، وكنت أخبرهم بالشيء ذاته: هذا هو الوضع الطبيعي الجديد بالنسبة لشخص مريض).

حتى عام 2003 أدرك العلماء أن التمييز الرئيس بين (الحياة الطبيعية) للخلية و(شذوذ) الخلية السرطانية يكمن في تراكم الطفرات الوراثية من أمثال neu، Rb، myc، ras، وما إلى ذلك، والتي تطلق العنان لأنماط سلوكية مميزة للخلايا السرطانية. بيد إن وصف السرطان هذا يعاني من قصور؛ حيث أثار سؤالاً لا مفر منه مفادُه: كم إجمالي عدد الطفرات التي

تكون لدى السرطان الحقيقي؟

تم عـزل الجينات الورمية الفرديـة ومثبطات الورم، لكـن ما المجموعة الشاملة لتلك الجينات المطفَّرة التي تتواجد في أي سرطان بشري فعلي؟

اكتمـل مشـروع الجينـوم البشـري Human Genome Project، وهـو المتواليـة الكاملة للجينوم البشري الطبيعي في عام 2003، وظهر في أعقابه مشـروع أقل شهرةً بكثير، بيد أنه أكـثر تعقيداً إلى حد كبير، وهو مشروع المتوالية الكاملة للمجموع الجينـي للعديد من الخلايا السرطانية في البشر. وبمجـرد اكتماله سيعمـل هذا المشـروع المسمى أطلس جينـوم السرطان Cancer Genome Atlas علـى تقليصـ نطاق مشـروع الجينوم البشري، ويتضمـن مشروع تحضـير المتوالية عشرات الفِرَق مـن الباحثين في جميع أنحاء العالم، وتشمل القائمـة الأولية لأنواع السرطان المراد تحضير متوالية لها سرطان المـخ، والرئة، والبنكرياس، والمبيضـ، ويقدم مشروع الجينوم البشـري الجينـوم الطبيعي الذي يمكـن مضاهاته بجينـوم السرطان الشاذ ومقارنته به.

ستكون النتيجة –كما يصفها لنا فرانسيس كولينز Francis Collins قائد مشـروع الجينوم البشري– هي الحصول علـى (أطلس ضخم) للسرطان، أي خلاصـة كل جـين طافر في الصور الأكثر شيوعـاً من السرطان: (عند تطبيقـه علـى 50 نوعاً شائعاً مـن السرطان، يمكن لهـذا المشروع في نهاية الأمر أن يكافئ أكثر من 10 آلاف مشروع جينوم بشري فيما يتعلق بحجم الحمضـ النووي المطلوب تحضـير متوالية له. وبالتالي يتعـين مطابقة هذا الحلم بالتقييم الطمـوح والواقعي للفرص العلمية الناشئة لشن حرب أكثر

ذكاءً).

وتعد الاستعارة الوحيدة التي يمكننا استخدامها على نحو مناسب لوصف هذا المشروع هي ما يتعلق بالجيولوجيا، فبدلاً من فهم السرطان جيناً تلو الآخر، سيضع أطلس جينوم السرطان مخططاً لكامل إقليم السرطان: عن طريق تحضير متوالية الجينوم بالكامل للعديد من أنواع الورم، وسيتم تعريف كل جين طافر فردي، وسيمثل بدايات (خريطة) شاملة تنبأت بها ماجي جينكز Maggie Jencks في مقالها الأخير.

مضى الفريقان قدماً في جهودهم الرامية لتحضير متوالية جينوم السرطان. ويشمل أحد هذه الجهود –المسمى اتحاد أطلس جينوم السرطان– عدة فرق متصلة بينيّاً، تمتد عبر عدة مختبرات في دول عديدة، أما المجهودات الثانية فهي لمجموعة بيرت فوجلستين في جونز هوبكنز Johns Hopkins، والتي عمدت إلى تجميع وحدة تحضير متوالية جينوم السرطان، وجمع تمويلات خاصة لهذا المجهود، وتسابقت لإجراء متواليات أورام الثدي، والقولون، والبنكرياس.

وفي عام 2006 كشف فريق فوجلستين عن أولى المجهودات المميزة لتحضير المتوالية عن طريق تحليل ثلاثة عشر ألف جين في أحد عشر سرطاناً بالثدي والقولون، وعلى الرغم من أن الجينوم البشري يحتوي نحو عشرين ألفاً من مجموع الجينات، إلا أنه قد توافر لفريق فوجلستين في البداية أدوات لتقييم ثلاثة عشر ألف جين فقط.

وفي 2008 اتسع نطاق مجهودات مجموعة فوجلستين واتحاد أطلس جينوم السرطان، وذلك من خلال تحضير متوالية لمئات الجينات في

عشرات العينات الخاصة بأورام المخ. وبحلول عام 2009، تم تحضير متوالية للمجموع الجيني لسرطان المبيض، وسرطان البنكرياس، والورم النقيلي، وسرطان الرئة، وصور عديدة من اللوكيميا، لتكشف عن قائمة كاملة للطفرات في كل نوع من أنواع الورم.

ربما لم يعكف أحد على دراسة جينوم السرطان الجديد بمثل دقة أو تفاني بيرت فوجلستين. فبدأ هذا الرجل المرح، والمفعم بالحيوية والمتواضع، في بنطاله الجينز الأزرق وسترته المجعدة، مؤخراً، في إلقاء محاضرة حول جينوم السرطان في قاعة مكتظة بمستشفى Mass General Hospital في محاولة منه لشرح تلك المنظومة الضخمة من الاكتشافات في شرائح عرض قليلة. وكان التحدي الذي يواجه فوجلستين مشابهاً لذلك التحدي الذي يواجه فنان المناظر الطبيعية، وهو: كيف يتسنى للمرء نقل صورة متكاملة من الظواهر الطبيعية لإقليم ما –في هذه الحالة (إقليم) الجينوم– بلمسات قليلة وواسعة النطاق من الفرشاة؟ كيف يمكن للصورة وصف جوهر المكان؟

استوحى فوجلستين إجاباته عن هذه الأسئلة من النظرة المطولة والمألوفة لدى فناني المناظر الطبيعية الكلاسيكيين: يمكن استخدام الحيز السلبي لنقل الاتساع، في حين يستخدم الحيز الإيجابي لنقل التفاصيل، ولمشاهدة المنظر الطبيعي لجينوم السرطان على نحو بانورامي شامل، مدَّ فوجلستين الجينوم البشري الكامل كما لو أنه جزء من خيط متعرج عبر ورقة مربعة. (يواصل العلم الدوران في حلقة ماضيه: وتتردد هنا مرة ثانية كلمة mitosis (بمعنى الانقسام الفتيلي أو الخيطي للخلية) وهي المرادف اليوناني لكلمة (خيط).

في المخطـط البياني لفوجلستين، يشغل الجـين الأول على الكروموسوم الأول بالجينـوم البشـري الزاوية العلوية اليسرى مـن الورقة، في حين يقع الجـين الثاني أسفله. وهكـذا، متخذين خطّاً متعرجاً عـبر الصفحة، حتى يستقر الجين الأخـير بالكروموسوم الثالث والعشريـن في الزاوية السفلى اليمنـى من الصفحة، هذا هو المجموع الجيني الطبيعي غير الطافر والممتد بضخامة، وفي (خلفيته) يظهر السرطان.

وضع فوجلستين الطفرات مقابل خلفية هذا الحيز السلبي، وفي كل مرة يحـدث فيها طفرة جينية في أحد أمراض السرطان، يتم رسم حدود الجين الطافـر كنقطة على الورقة، ومع زيادة تكرار الطفرات في أي جين محدد، يتزايد ارتفاع النقاط مكونة بذلك تلالاً وهضاباً ثم جبالاً. وبالتالي تم تمثيل أكـثر الجينات الطافرة شيوعـاً في عينات سرطان الثدي عـن طريق القمم الجبلية، في حين تمـت الإشارة إلى الجينات نادرة التحور باستخدام التلال الصغيرة أو النقاط المسطحة.

عند النظر إليه بهذا الشكل يبدو جينوم السرطان للوهلة الأولى في صورة تبعـث على الاكتئاب.. إن الطفرات تعمل علـى بعثرة الكروموسومات. وفي الأنـواع الفردية مـن سرطان الثدي والقولون، يتحـور ما يقرب من خمسـين إلى ثمانين جيناً، بينما في سرطانات البنكرياس، يتحور ما يقرب مـن خمسين إلى ستين جيناً. وحتـى أورام المخ –والتي تتطور في المراحل الأولى مـن العمر، ومن ثم يكون مـن المتوقع أن تعمل على تراكم طفرات قليلة– فإنها تمتلك من أربعين إلى خمسين جيناً طافراً.

أنـوع قليلة فقط من السرطانات هي التـي تُعد استثناءات ملحوظة لهذه

القاعـدة، حيث تمتلـك طفرات قليلة نسبيّاً عبر الجينـوم، ومن بينها المتهم القـديم، اللوكيميا الليمفاوية الحادة: حيث تظهر خمسة أو عشرة تغييرات جينية فقط على الطبيعية الجينومية الأصلية[1].

بالفعـل قد تكـون النُّدرة النسبيـة للشـذوذ الجينـي في اللوكيميا أحد الأسبـاب في سهولة القضاء على هذا الـورم باستخدام العلاج الكيميائي السام للخلايا.

ويتوقـع العلماء أن الأورام البسيطة من الناحيـة الوراثية –أي تلك التي تحمـل طفرات قليلة– قـد تكون بطبيعتها سريعة التأثـر بالعقاقير، وبالتالي جوهريّـاً تكـون أكثر قابليـة للعـلاج، وإذا كان الأمر كذلـك، فإن هناك تفسـيراً بيولوجيّـاً عميقَ الأثر لذلـك التناقض الغريب بـين نجاح العلاج الكيميائي مرتفع الجرعة في علاج اللوكيميا وفشله في علاج معظم أنواع السرطانات.

ارتكـز البحث حول (عـلاج شامل) للسرطان علـى ورم لا يمكن بأي حال أن نصفه –من الناحية الوراثية– بأنه شامل.

وعلـى النقيض مـن مرض اللوكيميـا، كان المجمـوع الجينومي لصور السرطان الأكثر شيوعاً –من وجهة نظر فوجلستين– زاخراً بطفرات جينية متراكمة فوق بعضها. وفي إحدى عينات سرطان الثدي من سيدة تبلغ من العمر ثلاثة وأربعين عاماً تحوَّر 127 جيناً، بما يقرب من جين واحد في كل

(1) لم يكتمل تحضير المتوالية الخاصة بجينوم اللوكيميا الليمفاوية الحادة حتى الآن، والبدائل الموصوفة ما هي إلا حالات حذف أو تضخيم للجينات، وقد تكشف تفاصيل المتوالية عن زيادة في عدد الجينات الطافرة.

مئتـي جين في الجينوم البشري. وداخل النوع الواحد من الورم يعد انعدام التجانس بين الطفرات أمـراً مفزعاً، فإذا أجرينا مقارنةً لعينتين من عينات سرطان الثدي، لن نعثر على أي تطابق بين مجموعة الجينات الطافرة. وكما أوضـح فوجلستين قائلاً: (في النهاية توثِّقُ متواليةُ جينوم السرطان مئةَ عام مـن الملاحظـات الإكلينيكية، فالسرطان لدى كل مريض متفردٌ في نوعه نظـراً لتفرد جينوم كل سرطان، فانعدام التجانس الفسيولوجي ما هو إلا انعدام لذلك التجانس من الناحية الوراثية).

إن الخلايا الطبيعية تكون متطابقة، في حين تكتسب الخلايا الخبيثة ذلك النمط الخبيث بطريقة غير سارة وفريدة من نوعها.

ومـع ذلـك، وعلى نحو مميـز، فبينما يرى الآخـرون فوضى مفزعة في المشهد الوراثي المبعثر، يرى فوجلستين أنماطاً تتضافر خارج هذه الفوضى، فالطفـرات في جينوم السرطان –كما يعتقـد فوجلستين– تتخذ شكلين، فبعضهـا سالب، وعند انقسام الخلايـا تعمل على تراكم الطفرات، وذلك يرجـع إلى حوادث نسخ الحمض النـووي. بيد أن هذه الطفرات ليس لها أي تأثير على بيولوجيـا السرطان، فهي تلتصق بالجينوم ويتم حملها سلبيّاً مـع انقسام الخليـة، وذلك على نحو قابـل للتعريف، لكنه غـير أساسي. وهذه هي الطفرات (غير المشاركة في الأحداث)، أو الطفرات (العابرة أو المسافرة)، ويصفها فوجلستين بقوله: (إنها تلحق بالركب فقط).

والطفـرات الأخـرى ليست مجـرد مشـارك سلبي، فعلـى النقيض من الطفرات المسافرة، تحفز هذه الجينات المتبدلة نمو الخلايا السرطانية ونمطها السلوكي البيولوجـي، وهذه هي الطفرات (المحرِّكة)، أي الطفرات التي

تلعب دوراً رئيساً في بيولوجيا الخلية السرطانية.

تمتلك كل خلية سرطانية مجموعةً ما من الطفرات المحرِّكة والمسافرة، وفي عينة سرطان الثدي للسيدة البالغة من العمر ثلاثاً وأربعين عاماً والمحتوية على 127 طفرة، تسهم فقط عشرة من هذه الطفرات مباشرةً في النمو الفعلي وبقاء الورم لدى هذه السيدة، في حين تم اكتساب الطفرات الأخرى بسبب أخطاء في الاستنساخ الجيني بالخلايا السرطانية. وعلى الرغم من الاختلاف الوظيفي، يتعذر التمييز بسهولة بين شكلي الطفرات. ويتمكن العلماء من تعريف بعض الجينات المحركة والتي تحفز نمو السرطان مباشرة باستخدام جينوم السرطان. ونظراً لظهور الطفرات المسافرة عشوائيّاً، فهي تنتشر عشوائيّاً أيضاً عبر الجينوم. وعلى الجانب الآخر، تضرب الطفرات المحركة الجينات الورمية الرئيسة ومثبطات الورم، ويوجد عدد محدود فقط من الجينات المذكورة في الجينوم.. إن هذه الطفرات في جينات مثل rb، myc، ras يتكرر ظهورها في عينة تلو الأخرى. وتقف هذه الطفرات كالطود الشامخ في خريطة فوجلستين، في حين يجري تمثيل الطفرات المسافرة في صورة أودية. لكن عند ظهور طفرة ما في جين غير معروف من قبل، يستحيل التنبؤ بما إذا كانت تلك الطفرة أساسية أم غير أساسية، محركة أم مسافرة.

تتمتع (الجبال) في جينوم السرطان –أي الجينات الأكثر تحوراً على نحو متكرر في صورة معينة من السرطان– بخاصية أخرى، حيث يمكن تنظيمها في مسارات سرطانية رئيسة. وفي سلسلة حديثة من الدراسات، أعاد فريق فوجلستين في هوبكنز تحليل الطفرات الموجودة في جينوم

السرطـان مستخدماً في ذلـك إستراتيجية أخرى. فبـدلاً من التركيز على الجينـات الفردية في أنواع السرطـان، عدَّد الفريق المسـارات الطافرة في الخلايـا السرطانيـة. وفي كل مرة يتحـور الجين في أي مكـون من مسار Ras–Mek–Erk يتم تصنيفه ليحمل اسم طفرة (مسار Ras). وعلى نحو مماثل، إذا حملت الخليـة طفرة في أي مكون من مسار إرسال إشارة Rb، يتم تصنيفه باسم (طفرة مسار Rb)، وهكذا دواليك، حتى ينتهي تصنيف جميع الطفرات المحركة أو المحفزة في مسارات.

كم عدد المسارات المضطربة عادةً في الخلية السرطانية؟

اكتشف فوجلستين أنـه يوجد في المعتاد ما بين أحد عشر وخمسة عشر مساراً، بمتوسط ثلاثة عشر مساراً. كان التعقد الطفري ما يزال ضخماً على مستـوى الجينات، فكل ورم يحمل عشرات الطفرات الغائرة في الجينوم، بيد أن المسارات الرئيسة نفسها تكون مضطربةً أو مختلةً بشكل مميز في أي نوع من أنواع الـورم، حتى وإن كانت الجينات المحددة مسؤولةً عن كل مسار مكسور ومختلف من ورم لآخر.. يمكن تنشيط مسار Ras في إحدى العينـات، وتنشيط مسار Mek في عينة أخـرى، وErk في الثالثة، لكن في كل حالة يكون جزء رئيس من توالي Ras–Mek–Erk مضطرباً.

باختصـار يمكن القول: إن جينوم السرطان يمتـاز بالخداع، فإذا أنصتنا، يمكننـا اكتشاف مبادئ تنظيمية. فلغـة السرطان نحوية، ومنهجية، وأيضاً –وأتـردد في كتابتها– جميلة، فهناك حوار بين الجينات بعضها مع بعض، والمسـارات بعضهـا مع بعض بنغمة ممتـازة، ينتج عنهـا موسيقى مألوفة، بيـد أنها غريبة تتداخل سريعاً، لتتخذ صـورة الإيقاع القاتل، ونجد وحدة

جينيــة عميقة تغطي ما يمكن أن نطلق عليه تنوعاً شاملاً، فالسرطانات التي تبــدو مختلفةً إلى حدٍّ كبير بعضها عن بعض ظاهريّاً تشتمل في الغالب على المســارات ذاتها أو أخرى مشابهة غير مفصلية، وكما أوضح أحد العلماء مؤخراً: (فالسرطان في الواقع هو مرض المسار).

•••

هــذه الأخبار إما جيدة للغاية أو بالغــة السوء، فطبيب السرطان المتشائم ينظــر إلى العــدد 13 المشؤوم ويشعــر باليأس.. إن اختــلال أحد عشر إلى خمسة عشر مساراً رئيســاً تشكل تحدياً ضخماً لعلاجات السرطان. فهل سيحتــاج أطبــاء الأورام إلى ثلاثة عشر عقاراً منفصــلاً لشن الهجوم على ثلاثة عشر مســاراً مستقلاً (لتطبيع) خلية سرطانيــة؟ نظراً لطابع الانزلاق الخاص بالخلايــا السرطانية، وعندما تقاوم الخلية توليفةً من العقاقير الثلاثة عشر، هل سنكون بحاجة إلى ثلاثة عشر عقاراً إضافيّاً؟

أمــا طبيب السرطان المتفائــل فينظر إلى الرقم 13 كرقــم محدد، فهو يمثل إغاثــة. فحتى الوقت الذي عرف فيــه فوجلستين هذه المسارات الرئيسة، كان التعقيد الطفري لأنواع السرطان غير محدود تقريباً.

وفي الواقع، يشير التنظيم الهرمي للجينات في مسارات في أي نوع من الأورام إلى احتمــال وجود تسلسلات أكثر عمقاً، ربما لا يتعين استهداف جميع المسارات الثلاثة عشر لشن هجوم على الصور المعقدة من السرطان مثــل سرطان الثــدي أو البنكرياس. وقد تكون بعض المســارات الرئيسة مستجيبةً –على نحو خاص– للعلاج، وربما يكون أفضل مثال على ذلك ورم باربــرا برادفيلد Barbara Bradfield، وهــو السرطان المدمن لاختبار

البروتين Her—2 الذي باستهدافه لهذا الجين الورمي الرئيس يعمل على صهر هذا الورم ويدفعه إلى الدخول في حالة من سكون المرض لعقود طويلة. رُحنا نتعرف على جين تلو الآخر، والآن ندرك مساراً تلو الآخر، حتى أصبح لدينا فكرة غير عادية عن بيولوجيا السرطان، وسرعان ما ستكتمل الخرائط الكاملة للطفرات في الكثير من أنواع الأورام بتلالها، وأوديتها، وجبالها، كما سيكتمل تعريف المسارات الرئيسة الطافرة بالكامل، لكن كما يقول المثل القديم: هناك جبال خلف الجبال، وبمجرد الانتهاء من تعريف الطفرات، تحتاج الجينات الطافرة إلى أن يُعهد إليها بوظيفة في الفسيولوجيا الخلوية. وسنحتاج إلى شق طريقنا عبر دورة متجددة من المعرفة توجز باختصار دورة المعرفة التي سبقتها؛ بداية من علم التشريح، ومروراً بعلم وظائف الأعضاء، وانتهاءً بعلم المداواة.

وتمثل متوالية جينوم السرطان تشريحاً وراثياً للسرطان، وكما صنع (فيرتشو) قفزة رئيسة من تشريح فيزاليوس Vesalian إلى التكوين الفسيولوجي للسرطان في القرن التاسع عشر، يتعين على العلم القفز من التشريح الجزيئي إلى التكوين الفسيولوجي الجزيئي للسرطان. وسرعان ما سنعرف ماهية الجينات الطافرة، بيد أن التحدي الحقيقي يتمثل في فهم وظيفة الجينات الطافرة.

سيشير هذا الانتقال الإبداعي من البيولوجيا الوصفية إلى البيولوجيا الوظيفية للسرطان ثلاثة توجهات في طب السرطان:

أولها: توجه خاص بعلاج السرطان، فبمجرد التعرف على الطفرات المحركة في أي نوع معروف من السرطان، سنحتاج إلى الشروع في

البحث عن العلاجات الموجهة ضد هذه الجينات، وهذا ليس بأمل خيالي تماماً. فقد دخلت المثبطات الموجَّهة لبعض المسارات الثلاثة عشر الرئيسة الطافرة في الكثير من أنواع السرطان، دخلت بالفعل إلى العالم الإكلينيكي، وبالتالي كان لبعض هذه المثبطات –بوصفها عقاقيرَ فرديةً– معدلاتُ استجابةٍ معتدلةٌ. ويكمن التحدي حاليّاً في تحديد أي مكونات هذه العقاقير قد تثبط نمو السرطان دون قتل الخلايا الطبيعية.

نشرت صحيفة نيويورك تايمز New York Times في صيف عام 2009 مقالاً لجيمس واتسون James Watson المشارك في اكتشاف بنية الحمض النووي DNA، أحدث تحولاً ملحوظاً في الرأي، ففي شهادته أمام الكونجرس عام 1969، انتقد واتسون الحرب على السرطان، واصفاً إياها بأنها تدخلٌ في غير وقته ومثيرة للسخرية. وبعد مرور أربعين عاماً كان انتقاده أقلَّ حدةً قائلاً: (سنتعرف قريباً على جميع التغيرات الوراثية الكامنة وراء أنواع السرطان الرئيسة التي تعصف بنا. ونحن بالفعل نعرف معظم المسارات الرئيسة إن لم يكن جميعها، والتي تتحرك من خلالها الإشارات المحفزة للسرطان عبر الخلايا. وهناك ما يقرب من 20 عقاراً يعوق إرسال الإشارات، خاضع للاختبار الإكلينيكي بعد أن أظهر –ولأول مرة– إعاقة للسرطان في الفئران. ولقد حصلت القليل من هذه العقاقير –أمثال هيرسيبتين وتارسيفا Tarceva– على موافقة إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية Food and Drug Administration، وجارٍ استخدامُها على نطاق واسع).

•••

يتجسَّـد التوجه الثاني الجديد في الوقاية مـن السرطان: اعتمدت الوقاية مـن السرطان حتـى الآن على منهجـين متباينين ومستقطبـين، في محاولة لتعريـف مسببـات السرطـان والتي يمكـن الوقايـة منها. وكانـت هناك دراسـات إنسانية مكثفة وضخمـة في الغالب، تربط ما بين صورة خاصة من السرطان وعامـل الخطورة، مثل دراسة دول Doll وهيل Hill لتعريف السرطان كعامل خطورة للإصابة بسرطان الرئة. كما كانت هناك دراسات معملية لتعريف مسببات السرطان، وذلك على أساس قدرتها على إحداث طفرات في البكتريا أو تحفيز مقدمات السرطان في الحيوانات والبشر، مثل تجربـة بروس إميز Bruce Ames لالتقـاط المطفرات الكيميائية chemical mutagens، أو تعريف مارشال Marshall ووارينز Warrens لبكتريا المعدة الحلزونية H. pylori كسبـب في سرطان المعدة. بيد إن مسببات السرطان المهمـة والتي يمكن الوقاية منها قد تهرب مـن هذا الكشف باستخدام أي الإستراتيجيتـين، وقد تتطلب عوامل خطـورة السرطان دراسات ضخمة للعينة. وكلما كان التأثير متقناً، زادت الحاجة إلى عدد أكبر من مجموعات العينـة.. إن مثل هذه الدراسات التي تمتاز بالضخامة، والصعوبة، وتشكل تحديـاً منهجيّاً، يصعـب تمويلها وإطلاقها. وفي المقابـل ليس من السهولة بمـكان التقـاط العديد من العوامـل المهمة المحفـزة للسرطـان باستخدام التجارب المعملية.

اكتشـف إيفارتس جراهـام Evarts Graham –رغم استيائه– أن دخان التبـغ بوصفه مـن أكثر مسببـات السرطان شيوعـاً، لا يثير سرطـان الرئة بسهولة في الفئران، ولم يسجل الاختبار البكتيري الذي أجراه بروس إميز

مادة إسبستوس asbestos كمُطفر mutagen[1].

ألقت اثنتان من حالات الجدل الحالية الضوء –بشكل صارخ– على تلك النقاط المظلمة في علم الأوبئة. وفي عام 2000، أشارت الدراسة المعروفة باسم دراسة المليون سيدة، والتي أجريت بالمملكة المتحدة، إلى هرموني الإستروجين والبروجسترون، الموصوفين في علاج استبدال الهرمون لدى السيدات لتخفيف أعراض انقطاع الطمث؛ بوصفهما من عوامل الخطورة الرئيسة لوقوع حالات وفيات بسبب سرطان الثدي موجب هرمون الإستروجين.

يثير هذا الأمر الإحراج من الناحية العلمية؛ فلم يعرف بروس إيميز هرمون الإستروجين كمطفر في الاختبار الذي أجراه، ولم يتسبب الهرمون المذكور في إصابة الحيوانات بالسرطان عند إعطاء جرعات منخفضة منه. لكن كلا النوعين من الهرمون معروفٌ كمنشطات مرضية للنوع الفرعي من سرطان الثدي موجب ER منذ حقبة الستينيات من القرن العشرين.

تحفز جراحة بيتسون Beatson وعقار التاموكسفين حالات سكون المرض في سرطان الثدي، وذلك بإعاقة هرمون الإستروجين. وبالتالي فمن المنطقي أن هرمون الإستروجين خارجي المنشأ قد يكون السبب في إثارة سرطان الثدي. وقد يتنبأ نهج أكثر تكاملاً للوقاية من السرطان –وهو ذلك الذي يضم الرؤى السابقة لبيولوجيا السرطان– بهذا النشاط المحفز

(1) تستطيع الفئران ترشيح الكثير من المكونات المسرطنة للقطران، تحفز مادة الإسبست السرطان وذلك من خلال تكوين ندوب وردّ فعل التهابي في الجسم، بيد أن البكتريا لا تولد مثل رد الفعل هذا، وبالتالي تتميز بمقاومتها (المناعية) لتلك المادة.

للسرطان، ليستبق الحاجة إلى دراسة تضم مليون شخص، وربما كان سبباً في إنقاذ حياة آلاف السيدات.

تمتد جذور الخلاف الثاني أيضاً إلى حقبة الستينيات من القرن العشرين. فمنذ نشر كتاب راشيل كارسون Rachel Carson بعنوان (الربيع الصامت) Silent Spring في عام 1962، ثار جدل حاد بين الناشطين في مجال البيئة حول ما إذا كان الإفراط العشوائي في استخدام المبيدات مسؤولاً جزئياً عن ارتفاع معدلات الإصابة بالسرطان في الولايات المتحدة.

أحدثت هذه النظرية جدلاً شديداً، ونشاطاً وفعالية، وحملات توعية للجمهور استغرقت عقوداً من الزمان. لكن على الرغم من مصداقية الفرضية، فإن ظهور مجموعة من التجارب واسعة النطاق على البشر لإدانة التورط المباشر لمبيدات معينة كمسببات للسرطان اتسم بالبطء، ولم تكن الدراسات التي أُجريت على الحيوانات حاسمةً، فلقد اتضح تورط مبيد الـ DDT وأمينوتراي أزول aminotriazole في إصابة الحيوانات بالسرطان عند جرعات عالية منه. بيد أن الكثير من المواد الكيميائية المقترحة كمسببات للسرطان لم تخضع للاختبار.

مرة ثانية، نحن في حاجة إلى منهج متكامل. ومن الممكن أن يمدنا تعريف المسارات النشطة الرئيسة في الخلايا السرطانية بطريقة كشفٍ أكثرَ حساسيةً لاكتشاف مسببات السرطان في الدراسات الحيوانية. وربما لا تتسبب مادة كيميائية ما في ظهور السرطان بشكل علني في الدراسات الحيوانية، لكنها قد تُظهر تنشيطاً لجينات ومسارات ذات صلة بالسرطان، وبالتالي تنقل عبء دليل التسرطن المحتمل.

في عـام 2005 أشار طبيب الأوبئة دافيد هنـتر David Hunter في جامعة هارفارد، إلى أن تكامل علـم الأوبئة التقليدي، والبيولوجيا الجزيئية، وعلم الوراثة الخاص بالسرطان، سيـؤدي إلى إحداث طفرة في علم الأوبئة تتميز بقدرة أكبر على التحكم في قدرتها على منع السرطان. يقول هنتر: (ينشغل علـم الأوبئة التقليدي بالعلاقة بين حالات التعرُّض للمرض والنتائج المترتبة علـى السرطـان، والنظر إلى كل مـا يقع بـين السبب (التعرُّضـ) والنتيجة (السرطـان) وكأنه (صنـدوق أسود).. في علم الأوبئـة الجزيئي، (سيَفتَح) طبيب الأوبئـة (الصندوق الأسود)، وذلك بمعاينـة الأحداث الوسيطة بين التعرض وحدوث المرض أو التقدم).

ومثـل الوقاية مـن السرطان، سيجـري أيضاً تجديدُ فحصـ السرطان من خلال الفهم الجزيئي للسرطان، وبالفعل تم تنفيذ ذلك. ويوجز لنا اكتشاف جينـات BRCA في سرطان الثـدي تكامل فحص السرطـان مع علم وراثة السرطـان. وفي منتصـف حقبة التسعينيات من القـرن العشرين، وبناء على التطـورات في العقـد السابق، عزل العلماء اثنين مـن الجينات ذات الصلة، وهما BRCA–1 وBRCA–2، اللذان يعملان على إحداث زيادة هائلة في خطورة تطور سرطـان الثدي، فالسيدة التي يؤوي جسدها طفرة كامنة في BRCA–1 ترتفـع لديها نسبة تطور الإصابـة بسرطان الثدي من 50 إلى 80 % علـى مدار حياتها (كمـا يزيد الجين أيضاً من خطورة الإصابة بسرطان المبيض) بصورة أعلى من معدل الخطورة الطبيعي بثلاث إلى خمس مرات. ويُجرى اليوم دمج اختبارات الكشف عن هذه الطفرة الجينية ضمن جهود الوقايـة.. بدأ فحصـ السيـدات اللاتي تم اكتشـاف إصابتهـن بطفرة في

هذيــن الجينين بشكل مكثف أكثر عــن طريق استخدام تقنيات تصوير ذات حساسية أعلى، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي MRI للثدي. أما السيدات المصابات بطفرات BRCA فيمكــن إعطاؤهن عقار التاموكسيفين لتجنب سرطــان الثــدي، وهي الإستراتيجيــة التي أوضحت فعاليتهــا في التجارب الإكلينيكية. بخلاف ذلك، قد تختار السيدات المصابات بطفرات BRCA إجــراء استئصال جذري وقائي للثديين والمبايض قبل تفشي السرطان، وهي إستراتيجية أخرى تعمل على التقليص من فرص تفشي سرطان الثدي، لكن بشكل مأساوي.

لقــد أخبرتني إحدى السيدات الإسرائيليــات المصابات بطفرة BRCA–1 ممــن اخترن هــذه الإستراتيجية بعد تفشــي السرطان في أحــد الثديين أن جزءاً مــن اختيارها يتسم بالرمزية على الأقل. وقالــت: (أنا أطرد السرطان مــن جسدي، ولا يعــدو ثدياي بالنسبة إليَّ أن يكونــا مجرد موقع للسرطان، فلم أعد بحاجة إليهما الآن، فهما سبب الإضرار بجسدي، ومصدر تهديد لبقائي على قيد الحياة، ولقد ذهبت للجراح وطلبت منه إزالتهما).

أمــا الاتجاه الثالــث الجديد –وربما الأكثر تعقيــداً– في طب السرطان فهو الدمــج بــين فهمنا للجينــات والمســارات الشــاذة للتوصل لتفســير النمط السلوكــي للسرطــان ككل، ومن ثــم إحيــاء دورة المعرفــة، والاكتشاف، والتدخل العلاجي.

ويعد خلود هذه الخلايــا من بين أكثر الأمثلة المثيرة حول النمط السلوكي للخلايــا السرطانية، والذي يتعذر تعليله من خلال تنشيط أي جين أو مسار فردي. حيث يمكن تفسير التكاثر الخلوي السريع، أو كثافة الإشارات المعيقة

للنمـو، أو تكوين أوعية الورم، على نحـو كبير من خلال المسارات الشاذة النشطـة وغير النشطة من أمثـال ras، أو Rb، أو myc في الخلايا السرطانية. بيـد إنه يتعذر على العلماء تفسير كيف تتابـع السرطانات التكاثر على نحو غير نهائي.

تتكاثـر معظم الخلايا الطبيعية، وحتى الخلايـا الطبيعية سريعة النمو، على مدار أجيال عديدة، وبالتالي تستنفد قدرتها على متابعة الانقسام، فما الذي يتيـح لهذه الخلايا السرطانيـة متابعة الانقسام إلى غير نهايـة دون إرهاق أو استنفاد جيل تلو الآخر؟

تشـير إجابة جديدة ومثيرة للجدل عن هذا السؤال إلى أن خلود السرطان يرجع أيضاً إلى التكوين الفسيولوجي الطبيعي. فالأجنة البشرية، والكثير من أجهزة الجسم في البالغين تتمتع بمجموعة ضئيلة من الخلايا الجذعية القادرة علـى التجدد الخالد. فالخلايا الجذعية هي احتياطي التجدد بالجسم، ويمكن لجملـة الدم البشري –علـى سبيل المثال– أن تنشأ مـن خلية جذعية واحدة مكونة للدم وقوية للغاية (تسمى الخلايا الجذعية المكونة للدم)، والتي توجد مدفونة عادة داخل نخاع العظام.

وفي ظـل الظروف الطبيعية ينشـط جزء ضئيل من هـذه الخلايا الجذعية المكونـة للـدم، أما البقيـة فهي في سبات عميـق وهادئ. بيـد أنه في حالة الفقدان المفاجـئ للدم نتيجة التعرض للإصابـة أو للعلاج الكيميائي مثلاً، تستيقـظ الخلايا الجذعية وتبدأ في الانقسـام بخصوبة مذهلة، وتولد خلايا تعمـل على توليـد آلاف مؤلفة من خلايا الدم. وفي غضـون أسابيع، يمكن لخلية جذعية واحدة مكونة للدم تغذية الكائن البشري كله بدم جديد. وبعد

ذلك –ومن خلال آليات غير معروفة حتى الآن– تهدأ ذاتيًا مرةً ثانيةً وتعود للنوم.

هناك أمر شبيه بهذه العملية، كما يعتقد قلة من الباحثين، يحدث باستمرار في السرطان، أو على الأقل في اللوكيميا. وفي منتصف حقبة التسعينيات من القرن العشرين افترض جون ديك John Dick –وهو عالم بيولوجي كندي يعمل في تورنتو Toronto– أن مجموعةً صغيرةً من الخلايا في سرطانات اللوكيميا تتمتع بهذا السلوك المطلق للتجدد الذاتي. وتقوم (هذه الخلايا الجذعية السرطانية) بدور خزان دائم لتوليد السرطان وإعادة تجديده على نحو مطلق. وعندما يقتل العلاج الكيميائي معظم الخلايا السرطانية، يقوم عدد متبقٍ صغير من هذه الخلايا الجذعية –التي يُعتقد أنها أشد مقاومة للموت – ببعث الحياة من جديد في السرطان وتكرير الإصابة به، مما يسرّع حدوث الانتكاسات الشائعة في المرض بعد تلقي العلاج الكيميائي.

والواقع أن الخلايا الجذعية السرطانية اكتسبت سلوك الخلايا الجذعية السوية بتفعيل الجينات والسبل ذاتها التي تمنح الخلود للخلايا الجذعية السوية فيما عدا أنها– خلافاً للخلايا الجذعية السوية –لا يمكن تسكينها وإدخالها في سُبات فسيولوجي. إذن فالسرطان يحاول، بالمعنى الحرفي تماماً للكلمة، مضاهاة عضو يتجدد، أو لعله يحاول محاكاة الكائن الحي المتجدد، وهذا أشد إثارة للقلق. إن بحث السرطان عن الخلود يعكس بحثنا عن هذا الخلود، وهو البحث الكامن في أجنتنا وفي تجدد أعضائنا. وذات يوم سيُنتج السرطان –إذا نجح– كائناً أكثر من عائله كمالاً بكثير، سيُنتج كائناً مشرباً بالخلود وبدافع الانتشار. وقد يجادل المرء بأن خلايا ابيضاض

الـدم (اللوكيميا) النامية في مختبري والمأخوذة من المرأة التي ماتت منذ ثلاثة عقود بلغت بالفعل هذا الشكل من أشكال (الكمال).

على أقصى الفروض، تثير قدرة الخلية السرطانية على الاستمرار في محاكاة الفسيولوجيا السوية وإفسادها وتحريفها على هذا النحو سؤالاً ينذر بالسوء حـول ماهيـة (الحالة السوية). تقـول كارلا: (السرطان هـو حالتي السوية الجديـدة)، ومن الممكن تماماً أن يكون السرطان هو حالتنا السوية أيضاً وأن يكـون مقدّراً لنـا أصلاً أن نسير بتـؤدة نحو نهاية خبيثـة. والحقيقة أنه مع ازديـاد نسبة المصابـين بمرض السرطان في بعض البلـدان من شخص واحد من بين كل أربعة أشخاص إلى واحد من بين كل ثلاثة إلى واحد من بين كل اثنـين، سيكون السرطان في الواقع هو الحالـة السوية الجديدة، ولا فرار من ذلـك. ولن يكون السؤال حينئذ ما إذا كنا سنصادف هذا المرض الخالد في مرحلة ما من مراحل حياتنا، بل متى سنصادفه.

حرب أتوسا[1]

(نُعمر إلى مئة عام، ثم نتهاوى في ساعة، مثل سكتة دماغية).

آنا أخماتوفا من قصيدتها الشهيرة في ذكرى الحرب العالمية الأولى

Anna Akhmatova, In Memoriam, July 19, 1914

(لقد حان الوقت.. حان الوقت كي أرحل، كرجل عجوز تُوفي أقرانه ويشعر بالحزن والفراغ الداخلي. شعر كوستوجولتوف Kostoglotov مساء اليوم أن العنبر لم يعد منزله، على الرغم من وجود المرضى القدامى أنفسهم الذين يسألون الأسئلة القديمة ذاتها مراراً وتكراراً كما لو لم يطرحوها من قبل: هل بإمكانهم شفائي أو لا؟ ما العلاجات الأخرى التي بإمكانها مساعدتي؟)

ألكسندر سولجينتسين - رواية عنبر السرطان

Aleksandr Solzhenitsyn, Cancer Ward.

في 17 مايو لعام 1973 –بعد سبعة أسابيع من وفاة سيدني فاربر في بوسطن– وقف حيرام جانز Hiram Gans –صديق قديم– في حفل التأبين لقراءة بعض الأسطر من قصيدة للشاعر الإنجليزي سوينبرن Swinburne بعنوان (حديقة مهجورة AForsaken Garden):

هنا، الآن، في انتصاره حيث كل شيء يتداعى،

ممدداً فوق الغنائم التي نشرتها يداه،

(1) زوجة ملك الفرس داريوس، وقد ذكر هيرودتس أنها أصيبت بسرطان الثدي وأهملته إلى أن وصل إلى مرحلة التقرح (430 ق.م)

كإله مذبوح فوق مذبحه الغريب،
يستلقي الموت ممدداً.

ربما لاحظ المستمعون المنتبهون انعكاساً غريباً ومتعمداً للشعور باللحظة.. لقد كان السرطان هو الكائن الذي سرعان ما سيلقى حتفه، وسيُلقَى به مُمَدَّد الأيدي والأرجل فوق المذبح كالموت الممدد في القصيدة.

تنتمي هذه الصورة إلى فاربر وعهده، لكن عبقها ما يزال حيّاً بيننا حتى الآن. ففي النهاية يجب على كل سيرة ذاتية مواجهة موت صاحبها، فهل يمكن تصور نهاية السرطان في المستقبل؟ وهل من الممكن القضاء على هذا المرض من أجسادنا ومجتمعاتنا إلى الأبد؟

تكمن الأجوبة عن هذه التساؤلات في بيولوجيا هذا المَرض الرهيب.. لقد اكتشفنا أن السرطان يكمن في الجينات. وتنشأ الجينات الورمية oncogenes عن طفرات في الجينات الأساسية التي تنظم نمو الخلايا، ثم تتراكم هذه الطفرات في هذه الجينات عندما يتلف الحمض النووي DNA بواسطة مسببات السرطان، فضلاً عن الأخطاء العشوائية على ما يبدو في نسخ الجينات عند انقسام الخلايا. ويمكن الوقاية من المسببات، لكن الأخطاء العشوائية تتسم بالخطورة.

إن السرطان عبارة عن خلل في نمونا. وهذا الخلل راسخ في ذواتنا، لا يمكننا أن نخلص أنفسنا من السرطان إلا بقدر ما نستطيع تخليص أنفسنا من العمليات الفسيولوجية التي تعتمد في أجسامنا على النمو: التقدم في السن، والتجدّد، والاستشفاء، والتكاثر.

ويجسِّد العلم رغبة الإنسان في فهم الطبيعة، وتجمع التكنولوجيا بين

هذه الرغبة والطموح في السيطرة على هذه الطبيعة. وهذه دوافعُ متصلةٌ، فالمرء قد يسعى إلى فهم الطبيعة بغرض السيطرة عليها، لكن الدافع للتدخل يرتبط، على نحو فريد، بالتكنولوجيا. فالطب عبارة عن فن تقني في الأساس، ويستقر في جوهره رغبة لتحسين حياة البشر من خلال التدخل في الحياة نفسها.. إن المعركة ضد السرطان تدفع فكرة التكنولوجيا إلى أبعد مدى لها من حيث المفهوم، حيث إن الهدف الذي يتم التدخل من أجله يُعد بمنزلة الجينوم الذي نريده، لكن لا يتضح لدينا ما إذا كان من الممكن إحداث تدخل يميز بين النمو الخبيث والطبيعي. فربما كان من غير الممكن أن ينفصل السرطان، هذه الخلايا العدوانية الغزيرة التغلغلية المتكيفة المماثلة لخلايانا وجيناتنا العدوانية الغزيرة التغلغلية المتكيفة، عن أجسامنا، وربما يحدد السرطان الحد الخارجي الأصيل لبقائنا. وبينما تنقسم خلايانا وتتقدم أجسامنا في السن، تتراكم الطفرات على الطفرات بشكل رهيب. ومن الممكن أن يكون السرطان هو المحطة الأخيرة في تطورنا كأحياء.

ويمكن أن تكون أهدافنا أكثر تواضعاً.. في الطريق إلى مكتب ريتشارد بيتو في أوكسفورد توجد لافتة أعلى الباب تحمل إحدى المأثورات المفضلة لدى دول Doll: (الموت في سن الشيخوخة أمر لا مفر منه، لكن الموت قبل سن الشيخوخة ليس كذلك). تمثل فكرة دول هدفاً قريباً ومعقولاً جدّاً لتعريف النجاح في الحرب على السرطان، فمن الممكن أن نكون مرتبطين على نحو مهلِك بهذا المرض القديم، ومرغمين على الاشتراك في لعبة القط والفأر في المستقبل القريب لنوعنا البشري، لكن إذا أمكننا منع وفيات السرطان قبل سن الشيخوخة، وإذا أمكننا تمديد اللعبة المرعبة

للعـلاج والمقاومـة والتكرار ومزيد مـن العلاج، فقد تتغـير الطريقة التي ننظـر بهـا إلى هذا المرض القديم، وما نعرفه عن السرطـان قديمثل انتصاراً تكنولوجيّـاً منقطـع النظير في تاريخنا، فهو يمثل انتصـاراً على خصائصنا الحتمية، أي على جينوماتنا.

•••

ولتصوير ماهية هذا النصر، ننظر في تجربة ريكول أتوسا Recall Atossa، وهي ملكة فارسية كانت مصابةً بسرطان الثدي في عام 500 قبل الميلاد.[1] ولْنتخيل أنها سافرت عبر الزمن، وظهرت وعاودت الظهور في عصر بعد الآخـر، حيث تتحرك عـبر الدورات الزمنية للتاريـخ. ويبقى الورم الذي تحملـه كما هو ثابتاً على الوضع ذاتـه وفي المرحلة عينها. تلخص لنا حالة أتوسـا ما حدث من تطـورات في الماضي في عـلاج السرطان والنظر في مستقبله، وكيف حدثت التحولات في علاجها والتكهنات المرتبطة به في الأربعة آلاف سنة الماضية، وماذا سيحدث لها لاحقاً في الألفية الجديدة؟

أولاً: تعود حكايـة أتوسا لعيادة إمحوتب في مصر عام 2500 قبل الميلاد، وقد ابتكر إمحوتب اسماً لمرضها لا نستطيع نطقه حيث كتبه بالهيروغليفية، لقـد وصف تشخيصاً للمرض، لكنه أغلق ملف المرض قائلاً بتواضع: (لا يوجد علاج).

في عـام 500 قبل الميلاد –ومن داخـل بلاطها الخاص– تصف لنا أتوسا بنفسها أكثر شكل بدائي لعمليـة استئصال الثدي على يد عبدها اليوناني.

(1) كما وصفنا سابقاً ليس هناك معلومة موثوقة عن حالة أتوسا، لأن السرطان لم يعرف أو يشخص في عام 500 ق.م

وبعد مئتي عام، في تراقيا Thrace، حدَّد أبقراط اسماً لهذا الورم هو (كاركنيوس) karkinos، وهو ما منح مرضها اسماً ستتردَّد أصداؤه عبر التاريخ. وفي عام 168 بعد الميلاد، افترض كلاوديوس جالينوس Claudius Galen وجود سبب كوني هو: جرعة جهازية مفرطة من العصارة السوداء.. سوداوية melancholia محتجَزَة تفور على هيئة ورم.

وبعد ألف عام، تخلصت أتوسا من العصارة السوداء المحتبَسة، لكن بقي الورم على نموه، وانتكاسه، وتغلغله، وانتقاله. ولم يفهم جراحو القرون الوسطى الكثير عن مرض أتوسا، وكانوا يُعملون في سرطانها السكاكين والمباضع. وقدّم البعض دم الضفادع وألواح الرصاص وروث الماعز والمياه المقدسة وعجينة الكابوريا والمواد الكيميائية الكاوية كعلاجات.

وفي عام 1778 –وفي عيادة جون هنتر John Hunter في لندن– تم تشخيص المرحلة التي يمر بها مرض أتوسا بأنه سرطان ثدي موضعي في حالة مبكرة، أو سرطان غازي متقدم في مرحلة متأخرة. وبالنسبة للتشخيص الأول، أوصى هنتر بإجراء عملية موضعية، وبالنسبة للثاني لم يكن هناك سوى (التعاطف عن بُعد).

وعندما عادت أتوسا للظهور في القرن التاسع عشر، واجهت عالماً جديداً من الجراحة، ففي عيادة بالتيمور التابعة لهالستيد عام 1890، كان التعامل مع سرطان الثدي لديها هو الأجرأ والأكثر حسماً في ذلك الحين: الاستئصال الجذري باستئصال أكبر مدى للورم وإزالة عضلات الصدر العميقة والغدد الليمفاوية تحت الإبط والترقوة.

وفي أوائل القرن العشرين، حاول علماء الأورام الإشعاعي طمس الورم

موضعيّاً باستخدام الأشعة السينية. وفي الخمسينيات تمكّن جيل آخر من الجراحين من الجمع بين الإستراتيجيتين، مع الميل إلى الاعتدال، وتم التعامل مع سرطان أتوسا موضعيّاً باستئصال جزء بسيط من الثدي، أو استئصال الورم متبوعاً بالعلاج بالإشعاع.

وفي السبعينيات ظهرت إستراتيجيات علاجية جديدة، فقد أُتبِعت العملية الجراحية لأتوسا بعلاج كيميائي مساعد مشترك للحد من فرص حدوث انتكاسة. وأشارت اختبارات الورم لديها بأنه إيجابي لمستقبلات الإستروجين، وتم أيضاً استخدام عقار تاموكسيفين، وهو مضاد للإستروجين، لمنع الانتكاس.

وفي عام 1986 اكتُشف أن الورم لديها قد تضخم بسبب Her–2، وبالإضافة إلى الجراحة والإشعاع والعلاج الكيميائي المساعد وعقار تاموكسيفين، تم علاجها باستخدام عقار الهيرسيبتين.

من المستحيل أن نحصي التأثير الدقيق لهذه التدخلات في بقاء أتوسا.. إن المشهد المتغير للتجارب لا يسمح بعقد مقارنة مباشرة بين مصير أتوسا عام 500 قبل الميلاد ومصيرها في عام 1989. بيد أن الجراحة والعلاج الكيميائي والإشعاع، والعلاج الهرموني، والعلاج الموجَّه ربما قد أضاف ما بين سبعة عشر إلى ثلاثين عاماً إلى عمرها. وبتشخيص حالتها في سن الأربعين، من المتوقع على نحو معقول أن تعيش لتحتفل بعيد ميلادها الستين.

وفي منتصف التسعينيات، أصبح للتعامل مع سرطان الثدي لدى أتوسا منعطف جديد.. إن تشخيص حالتها في سن مبكرة وأصولها الأخمينية يثير مسألة ما إذا كانت تحمل طفرة في جينات BRCA–1 أو BRCA–2.

بـدأ تعقب جينوم أتوسا، وبالفعـل تم العثور على طفرة، ودخلت أتوسا في برنامـج فحص مكثف للكشف عن ظهور ورم في ثديها غير المصاب. وكذلك تم إجراء اختبارات لابنتيهـا أيضاً، وباكتشاف أن نتيجة الاختبار إيجابيـة بالنسبـة لجـين BRCA – 1، بـدأ إخضاعها لفحص مكثف، أو استئصـال ثنائـي وقائي، أو عقـار تاموكسيفين لمنع تطـور سرطان الثدي التغلغلـي. وبالنسبـة لابنتي أتوسـا، كانت الآثـار المترتبة علـى الفحص والعـلاج الوقائي مثيرةً؛ حيث كشف تصوير الرنين المغناطيسي MRI عن العثـور على كتلة صغيرة في إحدى البنتين، ووُجِد أنه سرطان ثدي. وتمت إزالتـه جراحيّـاً في مرحلته المبكرة قبل أن يتحول لـورم تغلغلي. أما الابنة الأخرى فاختارت الخضوع لاستئصال ثدي ثنائي، وبعد استئصال ثدييها وقائيّاً، ستعيش حياتها بدون سرطان ثدي.

والآن لننتقـل بأتوسـا إلى المستقبل، ففي عام 2050 سـوف تصل أتوسا في عيـادة طبيب الأورام حاملةً معهـا محرك أقراص محمولاً بحجم الإبهام يحتوي المتوالية الكاملة لجينوم السرطان المصابة به، الذي يحدد كل طفرة في كل جـين.. ستكون الطفرات منظمةً في مسارات رئيسة، ومن خلال طريقة حسـاب لوغاريتمية يمكن تحديد المسارات التي تسهم في نمو وبقاء السرطان لديها. وسيتم توجيه العلاجات ضد هذه المسارات لمنع انتكاسة الـورم بعد الجراحة، ثم تعطـى توليفةً واحدةً مـن العقاقير الموجهة. ومن المتوقـع أن يتم الانتقال إلى استخـدام توليفة أخرى عندما تحدث طفرة في سرطانهـا، ثم يتـم الانتقال مرةً أخرى عندما يطفـر السرطان مجدداً، ومن المحتمـل أن تتناول نوعاً من الأدوية سـواء للوقاية أو العلاج أو للتخفيف

من مرضها طوال حياتها المتبقية.

هذا بـلا شك هو التقدم، لكن قبل الانبهار الكبـير ببقاء أتوسا على قيد الحياة، فإنه يجب النظر إليها برؤية أشمل، فإذا قمنا بتعريض أتوسا لسرطان البنكرياس النقيلي في عام 500 قبل الميلاد، فإنه مـن غير المرجح أن تتغير حالتها خلال بضعة أشهر على مدار 25 قرناً من الزمان. وإذا أُصيبت أتوسا بسرطان المرارة الذي يستعصي على الجراحة، فإن بقاءها يتغير هامشيّاً على مر الزمن، بل إن سرطان الثدي نفسه يبدي تغايراً ملحوظاً في النتائج. وإذا انتشر الورم في جسد أتوسا أو كان سلبيّاً بالنسبة لمستقبلات الإستروجين، وسلبيّاً بالنسبة لـHer—2، وغير مستجيب للعلاج الكيميائي، فبالكاد تتغير فرص بقائها منذ زمن عيادة هنتر. وعلى النقيض من ذلك قم بتعريض أتوسا لمرض اللوكيميا النقوية المزمنة أو مرض هودجكين فسوف تمتد حياتها بمعدل ثلاثين أو أربعين سنة.

يكمن جزء من عدم إمكانية التنبؤ بمسار السرطان في المستقبل في أننا لا نعرف الأساس البيولوجي لهذا التغاير. كما أنه لا يمكننا حتى الآن، على سبيل المثال، فهم السبب في اختلاف سرطان البنكرياس أو سرطان المرارة اختلافاً ملحوظاً عن اللوكيما النقوية المزمنة أو سرطان الثدي لأتوسا. لكن المؤكد أنه من غير المحتمل أن تؤدي معرفتنا ببيولوجيا السرطان إلى القضاء التام على السرطان في حياتنا.

وكما يقول دول Doll، وجسدته أتوسا، فمن الممكن أن نركز على إطالة أمد الحياة بدلاً من الاستسلام للموت، ولعل من الأفضل (كسب) هذه الحرب على السرطان بإعادة تعريف معنى النصر.

•••

تثير الرحلة المضنية لأتوسا سؤالاً ضمنياً في هذا الكتاب: إذا كان فهمنا وعلاجنا للسرطان يتحول جذرياً وباستمرار عبر الزمن، فكيف يمكن استخدام ماضي السرطان للتنبؤ بمستقبله؟

في عام 1997 قام مدير المعهد القومي للسرطان ريتشارد كلاوسنر Richard Klausner بالردّ على تقارير تفيد بأن معدل الوفيات بحالات السرطان كان مخيباً للآمال خلال التسعينيات، وبرّر ذلك بأن الحقائق الطبية لعقد واحد من الزمن تحمل القليل للعقد الذي يليه، وكتب يقول: (إن عَدد المؤرخين المتميزين أكثر من الأنبياء العظام. ومن الصعوبة بمكان التنبؤ بالاكتشافات العلمية، التي غالباً ما يتم الدفع بها عن طريق رؤى ظاهرية مستقاة من اتجاهات غير متوقعة. فعلى سبيل المثال، لم يكن من السهولة بمكان التنبؤ باكتشاف فلمينج للبنسيلين على الخبز المتعفن والأثر الهائل المترتب عن هذا الاكتشاف غير المتوقع، مثله في ذلك مثل التوقف المفاجئ لتقنية الرئة الحديدية عندما سمحت التكنولوجيا المتطورة في تقنيات علم الفيروسات بنمو فيروس شلل الأطفال وإعداد لقاح.

إن أي استقراء للتاريخ في الأغراض المستقبلية يفترض بيئة من الاستكشاف الإستاتيكي وهذا تناقض.

إن كلاوسنر محق إلى حد ما، فعندما تظهر اكتشافات جوهرية، فغالباً ما تكون ذات تأثير تدريجي، لكنه تأثير عنيف وتحولي. فالتكنولوجيا تمحو ماضيها، وسرعان ما أثبت التاريخ أن المضاربين الذين اشتروا أسهم الشركة التي تعمل في مجال الرئة الحديدية قبل اكتشاف لقاح شلل الأطفال، أو

العلماء الذين اعتبروا التهاب الرئة البكتيري غير قابل للعلاج بعد اكتشاف البنسلين، كانوا مجرد حمقى.

لكن مع السرطان، حيث لا يلوح علاج بسيط أو عالمي أو نهائي في الأفق –وليس من المحتمل أن يلوح– فإن الماضي يتحاور دوماً مع المستقبل، وتتبلور الملاحظات القديمة على هيئة نظريات جديدة، ويندمج الماضي دوماً في طيات المستقبل.

لقد تمت إعادة تجسيد فيروس راوس Rous، بعد عقود، في صورة جينات مسرطنة داخلية المنشأ: إن ملاحظة جورج بيستون George Beatson بأن إزالة المبايض تُبطئ من نمو سرطان الثدي، والمستوحاة من حكاية لراعي أسكتلندي، تعود في صورة عقار بمليارات الدولارات يُدعى تاموكسيفين، ومرض (تقيح الدم) لبينيت Bennett، وهو السرطان الذي بدأ به هذا الكتاب، هو أيضاً السرطان الذي ينتهي به الكتاب.

هناك سبب وجيه وراء سرد هذه القصة، فعلى الرغم من تغير مضمون الطب باستمرار، فإن شكله –على ما أظن– ما يزال ثابتاً على نحو يثير الدهشة.. إن التاريخ يتكرَّر، بينما يردد العلم الأصداء. فالأدوات التي سنستخدمها لمحاربة السرطان في المستقبل ستتغير حتماً بشكل كبير، في الخمسين عاماً المقبلة، مما يجعل من الصعوبة بمكان معرفة جغرافيا علاج السرطان والوقاية منه. ومن الممكن أن يسخر أطباء المستقبل من خلطنا لتوليفات بدائية من السموم لقتل أكثر الأمراض الأساسية والتحكمية المعروفة لجنسنا البشري، لكنَّ هناك قيماً ثابتةً في هذه المعركة: الصرامة، والابتكار، والمرونة، والتأرجح بين الانهزامية والأمل، والبحث الدؤوب

عن حلول شاملة، وخيبة الأمل من الهزيمة، والغطرسة.

استخدم الإغريق كلمة معبرة لوصف الأورام وهي (أونكوس) onkos بمعنى (كتلة) أو (عبء)، كانت الكلمة أكثر إيجازاً مما تصوروا، فالسرطان هو بالفعل عبء مدمَج في الجينوم لدينا، لكن إذا نظرنا إلى ما هو أبعد من تلك اللفظة اليونانية إلى اللغة الهندية الأوروبية، فإن أصل كلمة onkos يتغير، ويتم اشتقاق كلمة onkos من الكلمة القديمة nek، وعلى عكس كلمة onkos الثابتة، فإن nek هي الشكل النشط لمعنى (العبء)، فهي تعني الحمل، أو نقل عبء من مكان إلى آخر، أو حمل شيء عبر مسافة طويلة ونقله إلى مكان جديد.. إنها لَكَلِمَةٌ بليغةٌ تعكس صورة بلاغية تلتقط قدرة الخلية السرطانية على الارتحال –الانتشار النقيلي metastasis– فضلاً عن رحلة أتوسا التي تجسد الرحلة الطويلة للاكتشاف العلمي، ويكمن في تلك الرحلة ذلك الميل البشري الذي لا فكاك منه نحو الخداع والتشبث بالبقاء والنجاة.

•••

في وقت متأخر بإحدى ليالي ربيع عام 2005، ومع نهاية السنة الأولى من الزمالة، جلست في غرفة في الطابق العاشر من المستشفى مع امرأة تحتضر في الرمق الأخير تُدعى جيرمين برن Germaine Berne، وهي طبيبة نفسية مرحة من ولاية ألاباما، أصيبت بغثيان مفاجئ وعنيف في عام 1999، حتى إنها شعرت كما لو أن هناك قذيفةً أُطلقت من منجنيق. كانت حالتها غير مستقرة ومصحوبة بغثيان مع شعور غامض بالشبع كما لو كانت تناولت وجبةً كبيرةً. ذهبت جيرمين إلى مستشفى بابتيست Baptist

Hospital في مونتجمري حيث خضعت لسلسلة طويلة من الاختبارات حتى كشفت الأشعة المقطعية بالكمبيوتر عن وجود كتلة صلبة حجمها اثنا عشر سنتيمتراً في مَعِدَتها. وفي 4 يناير عام 2000 فحص طبيب الأشعة هذه الكتلة الصلبة، واكتشف تحت المجهر وجود خلايا مغزلية الشكل سريعة الانقسام.. كان الورم الذي غزا الأوعية الدموية واعترض الأنسجة العادية هو نوع من أمراض سرطانية نادرة تصيب الأنسجة البنيوية في الجهاز الهضمي وتدعى (جيست) gastrointestinal stromal tumor (GIST)).

وسرعان ما تطور الأمر وساءت الحالة، حيث كشفت صور الأشعة المقطعية عن ظهور بقع في كبدها، وتورمات في العقد اللمفاوية، وانتشار كبير للكتل في الرئة اليسرى.. لقد انتشر السرطان في جميع أنحاء جسدها، مما أدَّى إلى استحالة العلاج الجراحي. وفي عام 2000 لم يكن قد تم التوصل إلى علاج كيميائي فعال مضاد لهذا النوع من السركوما. قدم لها الأطباء المعالجون توليفةً من عقاقير العلاج الكيميائي، وكانوا يراهنون في ذلك على عامل الوقت. وقالت جيرمين: (لقد وقعت على رسائلي ودفعت الفواتير وكتبت وصيتي، فلم يكن هناك شك في الحكم، فقد صرحوا لي بالعودة إلى المنزل والاستعداد للموت).

في شتاء 2000، بعد أن تلقَّت الأنباء المؤكدة بالموت، عثرت جيرمين على مجموعة من المرضى الذين يعانون من الألم ذاته في العالم الافتراضي. كانت مجموعة من مرضى (الجست) GIST الذين يتحدثون مع بعضهم عن طريق أحد المواقع الإليكترونية.. كان الموقع الإليكتروني –مثله في

ذلك مثل معظم المدونين عليه– يمتلئ بمحتويات غريبة يغلفها جو من الاحتضار وأناس يائسين يسعون وراء علاجات يائسة. لكن في أواخر أبريل انتشرت كالنار في الهشيم أنباء عن عقار جديد عبر هذا المجتمع، وكان هذا الدواء الجديد ليس سوى جليفيك Geelvec أو imatinib، وهو نفس المادة الكيميائية التي اكتشف دراكر Druker أنها تتسم بالفعالية ضد اللوكيميا النقوية المزمنة. يرتبط الجليفيك ببروتين Bcr–bcl ويعطله، لكن هذه المادة تعمل أيضاً على تعطيل إنزيم تيروزين كيناز tyrosine kinase يُعرف باسم c–kit. وكما يؤدي Bcr–abl إلى حث الخلايا السرطانية على الانقسام والنمو في اللوكيميا النقوية المزمنة، فإن c–kit جين محرك في ورم GIST، وفي التجارب الأولى اتضح أن جليفيك نشط إكلينيكيّاً بشكل ملحوظ ضد c–kit، وبالتالي ضد ورم GIST.

بذلت جيرمين ما بوسعها ليتم تسجيلها في واحدة من هذه التجارب، وكانت –بحكم طبيعتها– مقنعة للغاية، وقادرة على التملق والإلحاح والتسول والطلب، ومنحها مرضها الجرأة. (قالت لي ذات مرة: عالجني أيها الطبيب وسوف أرسلك إلى أوروبا، لكنني لم أقبل عرضها بكل أدب). شقت طريقها إلى مستشفى تعليمي حيث يتم إعطاء المرضى العقار على سبيل التجربة. وبمجرد تسجيلها أثبت جليفيك فعاليته، حتى إن الأطباء لم يجدوا جدوى من علاج مرضى ورم GIST باستخدام الأقراص الدوائية الوهمية.

بدأت جيرمين تناول العقار الجديد في أغسطس 2001، وبعد شهر بدأت الأورام في الانحسار بمعدل مذهل، وعادت إليها طاقتها، واختفت

أعراض الغثيان، وبدت وكأنها بُعثت من بين الأموات.

لقد كان شفاء جيرمين معجزة طبية، وتناولت الصحف في مونتجمري قصتها. وراحت جيرمين تبذل النصح لضحايا السرطان الآخرين، كان الدواء يتعامل مع السرطان، وكتبت تقول: هناك سبب للتحلي بالأمل، وحتى إن لم يكن هناك علاج يلوح في الأفق، سيظهر جيل جديد من الأدوية لمكافحة السرطان، وسوف يدخل جيل آخر منعطفاً جديداً.

وفي صيف 2004 –وبينما كانت جيرمين تحتفل بالذكرى السنوية الرابعة لشفائها غير المتوقع– نمت خلايا الورم لديها فجأة مقاومةً لعقار جليفيك، وعادت الكتل الصلبة إلى الظهور مجدداً بعد أن ظلت كامنةً لمدة أربع سنوات، وخلال أشهر، انتشرت الكتل في معدتها، والعقد الليمفاوية، والرئتين، والكبد، والطحال، وعاد الغثيان بقوة كما في المرة الأولى، وامتلأت بطنها بالسوائل الخبيثة.

راحت جيرمين –التي تتميز بأنها واسعة الحيلة كالعادة– تجوب أرجاء الشبكة العنكبوتية، وعادت إلى مجتمعها الافتراضي المؤقت المكون من مرضى GIST طلباً للمشورة، واكتشفت أن هناك عقاقيرَ أخرى (الجيل الثاني من نظائر جليفيك) ما تزال في طور التجربة في بوسطن وغيرها من المدن.

وفي عام 2004، سجلت جيرمين اسمها عبر الهاتف في تجربة تسمى SU11248 كانت قد بدأت في فتح الباب لتسجيل المتطوعين منذ فترة قصيرة في مستشفى فاربر.

قدم الدواء الجديد استجابة مؤقتة، ولم يدم نجاحه طويلاً، وبحلول فبراير

عـام 2005، خرج سرطان جيرمين عن نطاق السيطرة، وصار ينمو بسرعة كبيرة لدرجة أنها تمكنت من تسجيل وزنه بالرطل عند وقوفها على الميزان في كل أسبـوع. وفي نهايـة المطاف، جعل الألم مـن المستحيل عليها حتى المشي من سريرها إلى الباب، وكان عليها أن ترقد في المستشفى.

لم يكن لقائـي مع جيرمين في ذلك المساء لمناقشـة الأدوية والعلاجات، لكنه كان محاولة لإجراء مصالحة صادقة بينها وبين حالتها الطبية.

وكالعـادة تفوقـت عليّ في هـذا الصدد، فعندمـا دخلـتُ إلى غرفتها للحديـث عن الخطـوات المقبلـة، لوَّحتْ بيدهـا في الهواء بنظـرة حادة ألجمتني، وأخبرتني أن أهدافها صارت بسيطة الآن: لا مزيد من التجارب، لا مزيد من الأدوية.

لم تتسـم السنوات السـت التي عاشتها على قيد الحيـاة في الفترة ما بين 1999 و2005 بالركـود، وإنمـا أكسبتها حـدةً ووضوحاً وتطهـيراً.. لقد قطعت علاقتهـا بزوجها، ووطـدت علاقتها بأخيها الـذي يعمل طبيب أورام، وترعرعت ابنتها، التي كانت في سن المراهقة في عام 1999، والآن صـارت طالبـةً ناضجةً بالسنـة الثانية في كلية بوسطـن. وأصبحت عوناً وسنـداً لها، ومن المقربات إليها، وممرضة لهـا في بعض الأحيان، وأقرب صديقة لقلبها. (قالت جيرمين: السرطـان يقطع أوصال بعض العائلات، ويبنـي أوصال البعض الآخـر، وفي حالتي نجح السرطان في عمل الأمرين معاً).

أدركت جيرمين أن المهلـة شارفت على الانتهاء، فأرادت أن تذهب إلى ولاية ألاباما، إلى بيتها، لتقابل الموت الذي توقعته في عام 1999.

•••

عندما تذكرت تلك المحادثة الأخيرة مع جيرمين، وهي محرجة بما فيه الكفاية، بدت الأفعال أكثر وضوحاً من الكلمات: غرفة في المستشفى، مفعمة برائحة المطهرات والصابون النفاذة، والضوء الفولاذي الكئيب، وطاولة خشبية جانبية ذات عجلات، تكدست فوقها الحبوب والكتب وقصاصات الصحف وطلاء الأظافر والمجوهرات والبطاقات البريدية، كانت غرفتها مزينة بصور جميلة على الحائط تعرض بيتها الجميل في مونتجمري، وأخرى لابنتها وهي تحمل بعض الفاكهة من حديقتها، جرة من البلاستيك مليئة بحفنة من عباد الشمس تطفو على طاولة بجانبها.

كانت جيرمين –كما أتذكرها– تجلس على السرير، وتتدلى إحدى ساقيها إلى أسفل، وهي ترتدي ملابس غريبة الأطوار كالمعتاد، وتمسك بمجموعة كبيرة من الملابس وبعض قطع كبيرة وغريبة من المجوهرات. كانت قد مشطت شعرها بعناية، وبدت بمظهر رسمي متجمد وفي أحسن حال لصورة شخص في المستشفى ينتظر الموت. وبدت راضية، وضحكت ومزحت، جاعلةً مسألة تعليق أنبوب أنفي مَعدي لها أمراً سهلاً وجليلاً. وبعد مرور عدة سنوات، عند كتابة هذا الكتاب، هل لي أن أضع في النهاية –من خلال الكلمات– السبب الذي جعل هذا اللقاء مؤرقاً لي وأشعرني بالانكسار: لماذا بدت معاني الإشارات في تلك الغرفة أكبر من الحياة؟ لماذا بدت الأشياء مثل الرموز؟ لماذا بدت جيرمين نفسها كممثل يلعب دوراً ما؟ أدركت أن لا شيء كان عرضيّاً.. لقد كانت خصائص جيرمين وسماتها العفوية المندفعة مثل الاستجابات الانعكاسية

تقريباً لمرضها. فقد كانت ملابسها فضفاضةً وزاهيةً؛ لأنها كانت كشرك للورم الذي في بطنها، وكانت قلادتها الكبيرة تجذب الأنظار بعيداً عن السرطان الذي أصابها. وكانت غرفتها مقلوبة رأساً على عقب بالحلي والصور، وجرة مليئة بورود المستشفى، والبطاقات المعلقة على الجدران، لأنه بدون كل ذلك كانت ستنحدر إلى هوة التخفي الباردة بأي غرفة أخرى في أي مستشفى آخر. لقد تركت ساقها لتتدلى على الأرض، لتظهر على شكل زاوية؛ لأن الورم قد وصل إلى عمودها الفقري، وبدأ يشل ساقها الأخرى، مما يجعل من المستحيل عليها الجلوس بأي طريقة أخرى.. درست فكرة عدم الاكتراث الذي انتابها، واسترجعت نكاتها. لقد حاول مرضها أن يصل بها إلى مرحلة الإذلال، وأن يؤدي بها إلى المجهول ويجعلها مفتقرةً إلى روح الدعابة، وأن تموت ميتة قبيحة في غرفة في مستشفى بارد لدرجة التجمد على بعد أميال بعيداً عن منزلها، فأرادت أن ترد بشيء من الانتقام في محاولة منها للتقدم ولو خطوة واحدة إلى الأمام، في محاولة لخداع الموت. كان الموقف وكأنك تشاهد شخصاً أُغلقت أمامه جميع الطرق في لعبة الشطرنج، ففي كل مرة تحرك فيها مرض جيرمين فارضاً قيوداً جديدةً مرعبةً عليها، تحركت هي الأخرى في الاتجاه المضاد.. لقد كان الأمر وكأنه لعبة كئيبة منوِّمة، لعبة أودت بحياتها، فتهرب من ضربة لتتلقى الأخرى. كانت تجسد شخصية الملكة الحمراء Red Queen في كتاب كارول التي ظلت تركض بكل ما أوتيت من قوة كي تبقى في المكان عينه. بدت جيرمين في ذلك المساء وكأنها توصلت إلى شيء أساسي في كفاحنا ضد مرض السرطان، أو بلفظ أدق،

لمواكبة هذا الداء. وثمة حاجة إلى الاستمرار في إستراتيجيات الاختراع وإعادة الاختراع والتعلم والتناسي.. حاربت جيرمين هاجس السرطان بشدة وجنون وبراعة وحماسة، متحديةً إياه بشراسة وبطاقة أجيال من الرجال والنساء الذين حاربوا السرطان في الماضي وسوف يحاربونه في المستقبل. وقادها سعيُها الحثيث وراء العلاج إلى رحلة لا حدود لها، بدءاً من المدونات على شبكة الإنترنت إلى المستشفيات التعليمية، والعلاج الكيميائي والتجارب الإكلينيكية في جميع أنحاء البلاد، في مشهد بائس ويائس ومقلق أكثر مما كانت تتصور أو تتخيل في أي وقت مضى.

لقد استخدمت كل ذرة من طاقتها في السعي وراء العلاج، وتعبئة وإعادة تعبئة نفسها حتى الرمق الأخير من شجاعتها وإرادتها وخيالها حتى وصلت إلى المساء الأخير، حيث كانت تُحدّق في مخزن دهائها ومرونتها فوجدته فارغاً، وفي تلك الليلة دفعت نفسها بالكرسي حتى وصلت إلى الحمام وقد علقت حياتها على خيوط واهية، واستدعت جميع قواها وكرامتها، كما لو أنها قد اختزلت جوهر حرب استمرت على مدار أربعة آلاف سنة.

- سيدهارتا موخيرجي - يونيو 2010

• شكر وتقدير

إنني أديـن بالشكر لأناس كثيرين، منهم زوجتي سارة زي Sarah Sze، التـي كان إيمانها الصادق وحبها الحقيقي وصبرها الذي لا يفتر مداداً لهذا الكتـاب. وابنتـاي ليلا وآريـا Leela and Aria، اللتان غالبـاً ما كان هذا الكتاب أخاً منافساً لهما، واللتان أخلدتا نائمتين في ليال كثيرة على صوت أصابعـي وهي تنقر لوحة المفاتيح لتستيقظا في صباح اليوم التالي لتجداني مـا زلت أكتب. ووكيلتـي سارة شالفانـت Sarah Chalfant، التي قرأت مقترحاتي مسودةً بعد مسـودة وعلقت عليها والمحررة نان جراهام Nan Graham التي بدأت أتواصل معها بـ(التخاطر العقلي) والتي تزين أفكارها كل صفحة من صفحات الكتاب. وقرائي الأوائل: نيل برايرNell Breyer، وآمـي والدمـان Amy Waldman، ونيل موخرجـي Neel Mukherjee، وأشـوك راي Ashok Rai، وكيم جوتشاو Kim Gutschow، وديفيد سيو David Seo، وروبـرت بروستـين Robert Brustein، وبراسانت أتلوري Prasant Atluri، وإيريـز كالـير Erez Kalir، وياريـف هوفراس Yariv Houvras، وميتـزي أنجيل Mitzi Angel، وديانا بينارت Diana Beinart، ودانيـال ميناكـر Daniel Menaker. والعديد مـن الناصحين والمشاركين في المقابـلات –لا سيما روبـرت مايـر Robert Mayer– الذين كان لهم دور بالغ الأهميـة في تطور هذا الكتاب. ووالـداي سيبسوار Sibeswar وتشاندانا موخرجي Chandana Mukherjee وأختي رانو باتاشاريا Ranu

Bhattacharyya وأسرتهـا، الذيـن ضاعت عليهم الإجـازات واللقاءات العائلية بسبب هذا الكتاب، وشيا–منج Chia–Ming وجودي زي Judy Sze اللذان قدما العون والمساعدة خلال زياراتي المتكررة إلى بوسطن.

كما هو الحال مع أي كتاب من هذا القبيل، يعتمد هذا العمل أيضاً على الأعمال السابقة للآخريـن، ومنها كتاب سوزان سونتاج Susan Sontag البارع المعنـون المرض كاستعارة Illness as Metaphor، وكتاب ريتشارد رودز Richard Rhodes المعنـون صنع القنبلة الذرية The Making of the Atomic Bomb، وكتـاب ريتشارد ريتج Richard Rettig المعنون الحرب على السرطـان Cancer Crusade، وكتاب بـارون ليرنر Barron Lerner المعنون حروب سرطان الثـدي The Breast Cancer Wars وكتاب ناتالي أنجـير Natalie Angier المعنـون وساوس طبيعيـة Natural Obsessions، وكتـاب لويس توماس Lewis Thomas المعنون حيوات خلية The Lives of a Cell، وكتـاب جورج كريـل George Crile المعنون كيف كان The Way It Was، وكتـاب آدم ويشـارت Adam Wishart المعنون واحد من كل ثلاثـة One in Three، وكتـاب ألكسنـدر سولجينتسـين Aleksandr Solzhenitsyn المعنون عنبر السرطان Cancer Ward، وكتاب ديفيد ريف David Rieff المعنـون السباحـة في بحر المـوت Swimming in a Sea of Death الـذي يسرد ذكريات أليمة، وكتاب روبرت بازيل Robert Bazell المعنـون Her–2، وكتـاب روبـرت واينـبرج Robert Weinberg المعنون المسارعـة إلى بدايـة الطريـق Racing to the Beginning of the Road، وكتـاب هارولـد فارموس Harold Varmus المعنون فـن وسياسة العلوم

The Art and Politics of Science، وكتاب مايكل بيشوب Michael Bishop المنعون كيفية الفوز بجائزة نوبل How to Win the Nobel Prize، وكتاب ديفيد ناثان David Nathan المعنون ثورة علاج السرطان The Cancer Treatment Revolution، وكتاب جيمس باترسون James Patterson المعنون المرض الرهيب The Dread Disease، وكتاب توني جوت Tony Judt المعنون ما بعد الحرب Postwar. وقد استعنت بالعديد من الأرشيفات والمكتبات كمصادر أولية لهذا الكتاب، ومنها أوراق ماري لاسكر، وأوراق بينو شميت Benno Schmidt، وأوراق جورج بابانيكولاو George Papanicolaou، ومجموعة أوراق وعينات آرثر أوفدرهايد Arthur Aufderheide، وأوراق وليم هولستيد William Halsted، وأوراق روز كوشنر Rose Kushner ووثائق التبغ في جامعة كاليفورنيا بسان فرانسسكو، وأوراق إيفارتس جراهام Evarts Graham، وأوراق ريتشارد دول Richard Doll، وأوراق جوشوا ليدربيرج Joshua Lederberg وأوراق هارولد فارموس Harold Varmus، ومكتبة بوسطن العامة، ومكتبة كاونتوي للطب، ومكتبات جامعة كولومبيا، وصور سيدني فاربر الشخصية ومراسلاته التي تتقاسمها عدة مصادر من ضمنها ابنه توماس فاربر Thomas Farber. وقرأ المخطوطة أيضاً كل من روبرت ماير، وجورج كانيلوس George Canellos، ودونالد بيري Donald Berry، وإميل فرايرايش Emil Freireich، وآل نودسون Al Knudson، وهارولد فارموس، ودينيس سلامون Dennis Slamon، وبرايان دراكر Brian Druker، وتوماس لينش Thomas Lynch، تشارلز سويرز Charles

Sawyers، وبـيرت فوجلستين Bert Vogelstein، وروبرت واينبرج، وإد جِلمان Ed Gelmann، الذين ساهموا بالتصحيحات والتعديلات في نص هذا الكتاب.

وقدم هارولد فارموس، على وجه الخصوص، تعليقات وشروح مدهشة وثاقبـة على الكتاب، وكان رمـزاً للسخاء غير العـادي الذي وجدته من العلماء والكتاب والأطباء.

ووفـر ديفيـد سكاديـن David Scadden وجـاري جيليلانـد Gary Gilliland بيئة المختبر الملائمـة في هارفارد. وقدم إد جلمان ، وريكاردو دالا فافـيرا Riccardo Dalla–Favera، وكوري ومايكل شين Cory and Michael Shen لي (وطنـاً) أكاديميّـاً جديـداً في جامعـة كولومبيا؛ حيث أتممـت هذا الكتاب. ووفـر منتدى معهد ريمارك (الـذي كنت زميلاً له) تحـت إشراف توني جوت بيئة فريدة للمناقشـات التاريخية. وُلدت فكرة هـذا الكتاب في شكلـه الحالي وأنا أجلس على ضفـاف بحيرة بلورية في السويـد خـلال انعقاد أحـد هذه المنتديـات. وقد حرّر الكتـاب كل من جيسون روثاوسـر Jason Rothauser وبول وايتلاتشـ Paul Whitlatch وجيمـي وولف Jaime Wolf وتحققوا من البيانـات والأرقام الواردة فيه. وقامـت ألكسنـدرا تـروت Alexandra Truitt وجيري مارشـال Jerry Marshall بالبحث عن الصور والحصول على حق إعادة نشرها.

• حواش

vii Susan Sontag, Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors (New York: Picador, 1990), 3.

• تمهيد

1 Diseases desperate grown: William Shakespeare, Hamlet, Act IV, Scene III.
1 Cancer begins and ends with people: June Goodfield, The Siege of Cancer (New York: Random House, 1975), 219.
4 In Aleksandr Solzhenitsyn's novel: Aleksandr Solzhenitsyn, Cancer Ward (New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968).
5 Atossa, the Persian queen: Herodotus, The Histories (Oxford: Oxford University Press, 1998), 223.
6 (The universe,) the twentieth-century biologist: John Burdon Sanderson Haldane, Possible Worlds and Other Papers (New York: Harper & Brothers, 1928), 286.

مراجع الفصل الأول

بلون أسود، دون اهتياج

9 In solving a problem of this sort: Arthur Conan Doyle, A Study in Scarlet (Whitefish, MT: Kessinger Publishing, 2004), 107.

• تقيح الدم

11 Physicians of the Utmost Fame: Hilaire Belloc, Cautionary Tales for Children (New York: Alfred A. Knopf, 1922), 18–19.

11 Its palliation is a daily task: William B. Castle, (Advances in Knowledge concerning Diseases of the Blood, 1949–1950,) in The 1950 Year Book of Medicine: May1949 –May 1950 (Chicago: Year Book Publishers, 1950), 313–26.

11 In a damp: Details concerning aminopterin and its arrival in Farber's clinic are from several sources. Sidney Farber et al., (The Action of Pteroylglutamic Conjugates on Man,) Science, 106, no. 2764 (1947): 619–21; S. P. Gupta, interview with author, January 2006; and S. P. Gupta, (An Indian Scientist in America: The Story of Dr.
Yellapragada Subbarao,) Bulletin of the Institute of Medicine (Hyderabad) 6, no. 243–128 :(1976) ; S. P. Gupta, In Quest of Panacea (New Delhi: Evelyn Publishers, 1987).

11 Farber's specialty was pediatric pathology: John Craig, (Sidney Farber 1973–1903)),) Journal of Pediatrics 128, no. 1 (1996): 160–62. Also see (Looking Back:
Sidney Farber and the First Remission of Acute Pediatric Leukemia,) Children's Hospital, Boston, http://www.childrenshospital.org/gallery/index.cfm?G=49&page=2 (accessed January 4, 2010); H. R. Wiedemann, (Sidney Farber (1903–1973),) European Journal of Pediatrics, 153 (1994): 223.

12 (It gave physicians plenty to wrangle over": John Laszlo, The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 19.

12 (diagnosed, transfused—and sent home to die": Medical World News, November 11, 1966.

13 (He is of dark complexion": John Hughes Bennett, (Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in Which Death Took Place from

Suppuration of the Blood", Edinburgh Medical and Surgical Journal 64 (October 1, 1845): 413–23. Also see John Hughes Bennett, Clinical Lectures on the Principles and Practice of Medicine, 3rd ed. (New York: William Wood & Company, 1866), 620.
13 (A suppuration of blood": Bennett, (Case of Hypertrophy of the Spleen.) Also see Bennett, Clinical Lectures, 896.
13 Rudolf Virchow, independently published: Rudolf Ludwig Karl Virchow, Cellular Pathology: As Based upon Physiological and Pathological Histology, trans. Frank Chance (London: John Churchill, 1860), 169–71, 220. Also see Bennett, Clinical Lectures, 896.
14 seeking a name for this condition: Charles J. Grant, (Weisses Blut", Radiologic Technology 73, no. 4 (2003): 373–76.
14 in the early 1980s, another change in name: Randy Shilts, And the Band Played On (New York: St. Martin's), 171.
14 Virchow's approach to medicine: (Virchow,) British Medical Journal, 2, no. 3171 (1921): 573–74. Also see Virchow, Cellular Pathology.
16 Bennett's earlier fantasy: William Seaman Bainbridge, The Cancer Problem (New York: Macmillan Company, 1914), 117.
17 Michael Anton Biermer, described: Laszlo, Cure of Childhood Leukemia, 7–9,15 .
17 From its first symptom to diagnosis to death: Biermer, (Ein Fall von Leukämie,) Virchow's Archives, 1861, S. 552, cited in Suchannek, (Case of Leukaemia",69–255 .
19 Farber completed his advanced training: Denis R. Miller, (A Tribute to Sidney Farber—the Father of Modern Chemotherapy,) British Journal of Haematology26–20 ,4 :(2006) 134 .
20 What is true for E. coli: This remark, attributed to Monod (perhaps apocryphally), appears several times in the history of molecular biology, although its precise origins remain unknown. See, for instance, Theresa M. Wizemann and Mary-Lou Pardue, eds., Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? (Washington, DC: National Academy Press, 2001), 32; Herbert Claus Friedmann, (From Butyribacterium to E. coli: An Essay on Unity in Biochemistry,) Perspectives in Biology and Medicine 47, no. 1 (2004): 47–66.

• وحش أكثر شراسة من المقصلة

21 The medical importance of leukemia: Jonathan B. Tucker, Ellie: A Child's Fight Against Leukemia (New York: Holt, Rinehart, and Winston, 1982), 46.
21 There were few successes in the treatment: John Laszlo, The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 162.
21 a cornucopia of pharmaceutical discoveries: Michael B. Shimkin, (As Memory Serves—an Informal History of the National Cancer Institute, 1937–57", Journal of the National Cancer Institute 59 (suppl. 2) (1977): 559–600.
21 the drug was reextracted: Eric Lax, The Mold in Dr. Florey's Coat: The Story of the Penicillin Miracle (New York: Henry Holt and Co., 2004), 67.
21 In 1942, when Merck had shipped: (Milestone Moments in Merck History", http://www.merck.com/about/feature_story/01062003_penicillin.html (site is no longer available but can be accessed through http://www.archive.org/web/web.php).
21 A decade later, penicillin: E. K. Marshall, (Historical Perspectives in Chemotherapy,) Advances in Chemotherapy 13 (1974): 1–8. Also see Science News Letter 41 (1942).
22 chloramphenicol in 1947: John Ehrlich et al., (Chloromycetin, a New Antibiotic from a Soil Actinomycete,) Science 106, no. 2757 (1947): 417.
22 tetracycline in 1948: B. M. Duggar, (Aureomycin: A Product of the Continuing Search for New Antibiotics,) Annals of the New York Academy of Science 5181–177 :(1948) .
22 (The remedies are in our own backyard": Time, November 7, 1949.
22 In a brick building on the far corner: John F. Enders, Thomas H. Weller, and Frederick C. Robbins, (Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues,) Science 49 (1949): 85–87; Fred S.
Rosen, (Isolation of Poliovirus—John Enders and the Nobel Prize,) New England Journal of Medicine 351 (2004): 1481–83.
22 by 1950, more than half the medicines: A. N. Richards, (The Production of Penicillin in the United States: Extracts and Editorial Comment,) Annals of Internal Medicine, suppl. 8 (1969): 71–73. Also see Austin Smith and Arthur Herrick, Drug Research and Development (New York: Revere

Publishing Co., 1948).
22 Typhoid fever: Anand Karnad, Intrinsic Factors: William Bosworth Castle and the Development of Hematology and Clinical Investigation at Boston City Hospital (Boston: Harvard Medical School, 1997).
22 Even tuberculosis: Edgar Sydenstricker, (Health in the New Deal,) Annals of the American Academy of Political and Social Science 176, Social Welfare in the National Recovery Program (1934): 131–37.
22 The life expectancy of Americans: Lester Breslow, A Life in Public Health: An Insider's Retrospective (New York: Springer, 2004), 69. Also see Nicholas D. Kristof, "Access, Access, Access,) New York Times, March 17, 2010.
22 Hospitals proliferated: Rosemary Stevens, In Sickness and in Wealth (New York: Basic Books, 1989), 204, 229.
22 As one student observed: Temple Burling, Edith Lentz, and Robert N. Wilson, The Give and Take in Hospitals (New York: Putnum, 1956), 9.
22 Lulled by the idea of the durability: From Newsweek and Time advertisements,48–1946 . Also see Ruth P. Mack, (Trends in American Consumption,) American Economic Review 46, no. 2, (1956):55–68.
23 (illness) now ranked third: Herbert J. Gans, The Levittowners: Ways of Life and Politics in a New Suburban Community (New York: Alfred A. Knopf), 234.
23 Fertility rose steadily: Paul S. Boyer et al., The Enduring Vision: A History of the American People (Florence, KY: Cengage Learning, 2008), 980.
23 The (affluent society": John Kenneth Galbraith, The Affluent Society (New York: Houghton Mifflin, 1958).
23 In May 1937: (Cancer: The Great Darkness,) Fortune, May 1937.
24 In 1899, when Roswell Park: Robert Proctor, Cancer Wars: How Politics Shapes What We Know and Don't Know About Cancer (New York: Basic Books, 1995), 20.
24 Smallpox was on the decline: K. A. Sepkowitz, (The 1947 Smallpox Vaccination Campaign in New York City, Revisited,) Emerging Infectious Diseases 10, no. 5 (2004): 960–61. Also see D. E. Hammerschmidt, (Hands: The Last Great Smallpox Outbreak in Minnesota (1924–25),) Journal of Laboratory and Clinical Medicine 142, no. 4 (2003): 278.
24 Between 1900 and 1916: Lucius Duncan Bulkley, Cancer and Its Non-Surgical Treatment (New York: W. Wood & Co., 1921).

24 By 1926, cancer: Proctor, Cancer Wars, 66.
24 In May that year, Life: (U.S. Science Wars against an Unknown Enemy: Cancer,) Life, March 1, 1937.
24 When cancer appeared: (Medicine: Millions for Cancer,) Time, July 5, 1937; "Medicine: After Syphilis, Cancer,) Time, July 19, 1937.
24 American Association for Cancer Research: (AACR: A Brief History", http://www.aacr.org/home/about-us/centennial/aacr-history.aspx (accessed January 4,2010).
25 from 70,000 men and women in 1911: (A Cancer Commission,) Los Angeles Times, March 4, 1927.
25 Neely asked Congress: 69th Cong., 2nd sess., Congressional Record, 681927)): p3 2922.
25 Within a few weeks: Richard A. Rettig, Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971 (Lincoln, NE: Author's Choice Press, 1977), 44.
25 In June, a joint Senate-House conference: (National Cancer Act of 1937", Office of Government and Congressional Relations, Legislative History, http://legislative.cancer.gov/history/1937 (accessed November 8, 2009).
25 An advisory council of scientists: Shimkin, (As Memory Serves,) 559–600.
26 (The nation is marshaling its forces": Congressional Record, appendix 84:2991 (June 30, 1939); Margot J. Fromer, (How, After a Decade of Public & Private Wrangling, FDR Signed NCI into Law in 1937,) Oncology Times 28 (19): 65–67.
26 The U.S. Marine Hospital: Ora Marashino, (Administration of the National Cancer Institute Act, August 5, 1937, to June 30, 1943,) Journal of the National Cancer Institute 4: 429–43.
26 (mostly silent": Shimkin, (As Memory Serves,) 599–600.
26 (programmatic response to cancer": Ibid.
26 (a nice quiet place out here in the country": Ibid.
26 In the early 1950s, Fanny Rosenow: Jimmie C. Holland and Sheldon Lewis, The Human Side of Cancer (New York: Harper Collins, 2001).
26 In 1946–47, Neely and Senator Claude Pepper: See House Foreign Affairs Committee, House Report 2565, 79th Cong., 2nd sess. Also see Report 1743 to the 79th Cong., 2nd sess., July 18, 1946; (Could a 'Manhattan Project' Conquer Cancer?" Washington Post, August 4, 1946.

27 (Leukemia,) as one physician put it: J. V. Pickstone, (Contested Cumulations: Configurations of Cancer Treatments through the Twentieth Century,) Bulletin of the History of Medicine 81, no. 1 (2007): 164–96.
27 If leukemia (belonged) anywhere: Grant Taylor, Pioneers in Pediatric Oncology (Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990).
28 half a pound of chicken liver: George Washington Corner, George Hoyt Whipple and His Friends: The Life-Story of a Nobel Prize Pathologist (Philadelphia: Lippincott, 1963), 187.
28 regurgitated gastric juices: Taylor, Pioneers in Pediatric Oncology, 29; George R. Minot, (Nobel Lecture: The Development of Liver Therapy in Pernicious Anemia,) Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1922–1941 (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1965).
28 spiced up with butter, lemon, and parsley: Francis Minot Rackemann, The Inquisitive Physician: The Life and Times of George Richards Minot (Cambridge: Harvard University Press, 1956), 151.
28 Minot and his team of researchers: George R. Minot and William P. Murphy, "Treatment of Pernicious Anemia by a Special Diet,) Journal of the American Medical Association, 87 (7): 470–76.
28 conclusively demonstrated in 1926: Minot, (Nobel Lecture".
28 In 1934, Minot and two of his colleagues: Ibid.
28 in the cloth mills of Bombay: Lucy Wills, (A Biographical Sketch,) Journal of Nutrition 108 (1978), 1379–83.
28 In 1928, a young English physician named Lucy Willis: H. Bastian, (Lucy Wills (1888–1964): The Life and Research of an Adventurous Independent Woman", Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh 38:89–91.
28 Wills factor: Janet Watson and William B. Castle, (Nutritional Macrocytic Anemia, Especially in Pregnancy: Response to a Substance in Liver Other Than That Effective in Pernicious Anemia,) American Journal of the Medical Sciences 211, no. 530–513 :(1946) ; Lucy Wills, (Treatment of 'Pernicious Anaemia' of Pregnancy and 'Tropical Anaemia,' with Special Reference to Yeast Extract as a Curative Agent", British Medical Journal 1, no. 3676 (1931): 1059–64.
29 He called this phenomenon acceleration: Sidney Farber et al., (The Action of Pteroylglutamic Conjugates on Man,) Science 106, no. 2764 (1947): 619–21. Also see Mills et al., (Observations on Acute Leukemia

in Children Treated with4- Aminopteroylglutamic Acid,) Pediatrics 5, no. 1 (1950): 52–56.
30 In his long walks from his laboratory: Thomas Farber, interview with author, November 2007.
30 He had arrived in Boston in 1923: S. P. Gupta, (An Indian Scientist in America: The Story of Dr. Yellapragada Subbarao,) Bulletin of the Institute of Medicine (Hyderabad), 6, no. 2 (1976): 128–43.
31 In the 1920s, another drug company: Corner, George Hoyt Whipple, 188.
31 But in 1946, after many failed attempts: Gupta, (Indian Scientist in America".

• تحدي فاربر

32 Throughout the centuries: William Seaman Bainbridge, The Cancer Problem (New York: Macmillan Company, 1914), 2.
32 The search for a way to eradicate this scourge: (Cancer Ignored,) Washington Post, August 5, 1946.
33 Robert Sandler: Biographical details were taken from an article in the Boston Herald, April 9, 1948, referred to in S. P. Gupta, (An Indian Scientist in America: The Story of Dr. Yellapragada Subbarao,) Bulletin of the Institute of Medicine (Hyderabad),6 , no. 2 (1976): 128–43; and S. P. Gupta, interview with author, January 2006. Sandler's address in Dorchester and his father's profession are from the Boston directory for 1946, obtained from the Boston Public Library. Sandler's case (R.S.) is described in detail in Sidney Farber's paper below.
33 Farber's treatment of Robert Sandler: Sidney Farber, (Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist,4- Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin),) New England Journal of Medicine 23893–787 :(1948) .
34 The hospital staff voted: Robert Cooke, Dr. Folkman's War: Angiogenesis and the Struggle to Defeat Cancer (New York: Random House, 2001), 113.
34 (tucked in the farthest recesses": Joseph E. Murray, Surgery of the Soul: Reflections on a Curious Career (Sagamore Beach, MA: Science History Publications,127 ,(2001 .

34 (let them die in peace": Robert D. Mercer, (The Team,) in (Chronicle", Medical and Pediatric Oncology 33 (1999): 405–10.34 (By that time, the only chemical": Thomas Farber, interview with author.
35 His small staff was housed: Taylor, Pioneers in Pediatric Oncology, 88.
35 Farber's assistants sharpened their own: Mercer, (The Team."
35 Two boys treated with aminopterin: Farber, (Temporary Remissions in Acute Leukemia,) 787–93.
35 Another child, a two-and-a-half-year-old: Ibid.
35 By April 1948, there was just enough data: Ibid36 (with skepticism, disbelief, and outrage": Denis R. Miller, (A Tribute to Sidney Farber—the Father of Modern Chemotherapy,) British Journal of Haematology134 26–20 :(2006).
36 (The bone marrow looked so normal": Mercer, (The Team".

• بلاء من نوع خاص

37 We reveal ourselves: Stephen Jay Gould, Full House: The Spread of Excellence from Plato to Darwin (New York: Three Rivers Press, 1996), 7.
37 Thus, for 3,000 years and more: (Cancer: The Great Darkness,) Fortune, May
1937.
37 Now it is cancer's turn: Susan Sontag, Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors (New York: Picador, 1990), 5.
38 John Keats involuting silently: (John Keats,) Annals of Medical History 2, no.
5 (1930): 530.
38 (Death and disease are often beautiful": Sontag, Illness as Metaphor, 20.
38 (in every possible sense, a nonconformist": Sherwin Nuland, How We Die: Reflections on Life's Final Chapter (New York: Vintage Books, 1995), 202.
39 Edwin Smith papyrus: James Henry Breasted, The Edwin Smith Papyrus: Some Preliminary Observations (Paris: Librairie Ancienne Honoré Champion, Edward Champion, 1922); also available online at http://www.touregypt.net/edwinsmithsurgical.htm (accessed November 8, 2009).

40 Imhotep case forty-five: Breasted, Edwin Smith Papyrus. Also see F. S. Boulos. (Oncology in Egyptian Papyri,) in Paleo-oncology: The Antiquity of Cancer, 5th ed., ed. Spyros Retsas (London: Farrand Press, 1986), 36; and Edward Lewison, Breast Cancer and Its Diagnosis and Treatment (Baltimore: Williams and Walkins, 1955), 3.
41 A furious febrile plague: Siro I. Trevisanato, (Did an Epidemic of Tularemia in Ancient Egypt Affect the Course of World History?) Medical Hypotheses 63, no. 510–905 :(2004) .
41 leaving its telltale pockmarks: Sergio Donadoni, ed., The Egyptians (Chicago: University of Chicago Press, 1997), 292.
41 Tuberculosis rose and ebbed: Reddy D. V. Subba, (Tuberculosis in Ancient India,) Bulletin of the Institute of Medicine (Hyderabad) 2 (1972): 156–61.
41 In his sprawling Histories: Herodotus, The Histories (Oxford: Oxford University Press, 1998), pt. VIII.
43 At the Chiribaya site: Arthur Aufderheide, The Scientific Study of Mummies (Cambridge: Cambridge University Press, 2003), 117; Arthur Aufderheide, interview with author, March 2009. Also see Cambridge Encyclopedia of Paleopathology (Cambridge: Cambridge University Press, 1998), 300 43 In 1914, a team: J. L. Miller, (Some Diseases of Ancient Man,) Annals of Medical History 1 (1929): 394–402.
43 Louis Leakey, the archaeologist: Mel Greaves, Cancer: The Evolutionary Legacy (Oxford: Oxford University Press, 2000).
44 (The early history of cancer": Aufderheide, interview with author, 2009.
44 A leprosy-like illness: Boris S. Ostrer, (Leprosy: Medical Views of Leviticus Rabba,) Early Science and Medicine 7, no. 2 (2002): 138–54.
44 The risk of breast cancer: See, for instance, (Risk Factors You Can't Control", Breastcancer.org, www.breastcancer.org/risk/everyone/cant_control.jsp (accessed January 4, 2010). Also see Report No. 1743, International Cancer Research Act, 79th Cong., 2nd Sess.; and (U.S. Science Wars against an Unknown Enemy: Cancer,) Life, March 1, 1937.
45 (captain of the men of death": William Osler and Thomas McCrae, The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine, 9th ed. (New York: D. Appleton and Company, 1921), 156.
45 Cancer still lagged: Report No. 1743, International Cancer Research Act.
45 By the early 1940s, cancer: Life, March 1, 1937, 11.

45 life expectancy among Americans: Shrestha et al., (Life Expectancy in the United States,) CRS Report for Congress, 2006. Also see Lewison, Breast Cancer.

• أونكوس

46 Black bile without boiling: Jeremiah Reedy, (Galen on Cancer and Related Diseases,) Clio Medica 10, no. 3 (1975): 227.
46 We have learned nothing: Francis Carter Wood, (Surgery Is Sole Cure for Bad Varieties of Cancer,) New York Times, April 19, 1914.
46 It's bad bile: Mel Greaves, Cancer: The Evolutionary Legacy (Oxford: Oxford University Press, 2000), 5.
46 In some ways disease: Charles E. Rosenberg, (Disease in History: Frames and Framers,) Milbank Quarterly 67 (1989) (suppl. 1, Framing Disease: The Creation and Negotiation of Explanatory Schemes): 1–2.
47 Later writers, both doctors and patients: See, for instance, Henry E. Sigerist, "The Historical Development of the Pathology and Therapy of Cancer,) Bulletin of the New York Academy of Medicine 8, no. 11 (1932): 642–53; James A. Tobey, Cancer: What Everyone Should Know about It (New York: Alfred A. Knopf, 1932).
48 (Of blacke cholor": Claudius Galen, Methodus Medendi, with a Brief Declaration of the Worthie Art of Medicine, the Office of a Chirgion, and an Epitome of the Third Booke of Galen, of Naturall Faculties, trans. T. Gale (London: Thomas East,82–180 ,(1586 .
49 (best left untreated": Emile Littré's translation of the Hippocratic oath, Oeuvres complètes d'Hippocrate, bk. VI, aphorism 38. Von Boenninghausen, Homeopathic Recorder, vol. 58, nos. 10, 11, 12 (1943). Also see http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.6.vi.html and http://julianwinston.com/archives/periodicals/vb_aphorisms6.php.
49 (Do not be led away and offer": George Parker, The Early History of Surgery in Great Britain: Its Organization and Development (London: Black, 1920), 44.
49 (Those who pretend": Joseph-François Malgaigne, Surgery and Ambroise Paré (Norman: University of Oklahoma Press, 1965), 73.
49 Ambroise Paré described charring tumors: See, for instance, (The History of Hemostasis,) Annals of Medical History 1 (1): 137; Malgaigne, Surgery and Ambroise Paré, 73, 181.

49 (Many females can stand the operation": See Lorenz Heister, (Van de Kanker der boorsten,) in H. T. Ulhoorn, ed., Heelkundige onderwijzingen (Amsterdam, 1718), 2:856–845 ; also quoted in James S. Olson, Bathsheba's Breast: Women, Cancer, and History (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002), 50.
50 The apothecary: See, for instance, William Seaman Bainbridge, The Cancer Problem (New York: Macmillan Company, 1914).

• الأخلاط المتلاشية

51 Rack't carcasses: John Donne, (Love's Exchange,) Poems of John Donne,
vol. 1, ed. E. K. Chambers (London: Lawrence & Bullen, 1896), 35–36.
51 (Aside from the eight muscles": Andreas Vesalius, The Fabric of the Human
Body [De Fabrica Humani Corporis], trans. W. P. Hotchkiss, preface. See Sourcebook of
Medical History (Mineola, NY: Dover, 1960), 134; and The Illustrations from the Works
of Andreas Vesalius of Brussels (Mineola, NY: Dover, 1950), 11–13.
51 He needed his own specimens: Charles Donald O'Malley, Andreas Vesalius of
Brussels, 1514–1564 (Berkeley: University of California Press, 1964).
52 (In the course of explaining the opinion": (Andreas Vesalius of Brussels Sends Greetings to His Master and Patron, the Most Eminent and Illustrious Doctor Narcissus Parthenopeus, First Physician to His Imperial Majesty,) The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels, with annotations and translations by J. B. de C. M. Saunders and Charles D. O'Malley (Cleveland, OH: World Publishing Company,233 ,(1950 .
53 (as large as an orange": Matthew Baillie, The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body, 2nd American ed. (Walpole, NH: 1808),54 .
53 (a fungous appearance": Ibid., 93.
53 (a foul deep ulcer": Ibid., 209.

• التعاطف عن بعد

55 In treating of cancer: Samuel Cooper, A Dictionary of Practical Surgery vol. 1 (New York: Harper & Brothers, 1836), 49.
55 (If a tumor is not only movable": John Hunter, Lectures on the Principles of Surgery (Philadelphia: Haswell, Barrington, and Haswell, 1839).
56 (I did not experience pain": See a history of ether at http://www.anesthesia-nursing.com/ether.html (accessed January 5, 2010).
56 (It must be some subtle principle": M. Percy, (On the Dangers of Dissection, New Journal of Medicine and Surgery, and Collateral Branches of Science 8, no. 296–192 :(1819) .
57 It (occurred to me": Joseph Lister, (On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery,) British Medical Journal 2, no. 351 (1867): 246.
57 In August 1867, a thirteen-year-old: Ibid., 247.
58 In 1869, Lister removed a breast tumor: James S. Olson, Bathsheba's Breast (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002), 67.
58 Lister performed an extensive amputation: Edward Lewison, Breast Cancer and Its Diagnosis and Treatment (Baltimore: Williams and Walkins, 1955), 17.
58 (The course so far is already": Harold Ellis, A History of Surgery (Cambridge: Cambridge University Press, 2001), 104.
59 Billroth's gastrectomy: See Theodor Billroth, Offenes schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshöfer, Wien Med Wschr (1881), 31: 161–65; also see Owen Wangensteen and Sarah Wangensteen, The Rise of Surgery (Minneapolis: University of Minnesota Press,149 ,(1978 .
59 Surgeons returned to the operating table: Owen Pritchard, (Notes and Remarks on Upwards of Forty Operations for Cancer with Escharotics,) Lancet 136, no.
3504 (1890): 864.

• فكرة جذرية

60 The professor who blesses the occasion: Mary Lou McCarthy McDonough, Poet Physicians: An Anthology of Medical Poetry Written by Physicians (Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1945).
60 It is over: John Brown, Rab and His Friends Edinburgh:David Douglas 20 ,1885.

60 William Stewart Halsted: W. G. MacCallum, William Stewart Halsted, Surgeon (Kessinger Publishing, 2008), 106. Also see Michael Osborne, (William Stewart Halsted: His Life and Contributions to Surgery"; and S. J. Crowe, Halsted of Johns Hopkins: The Man and His Men (Springfield, IL: Charles C. Thomas).
61 (I opened a large orifice": W. H. Witt, (The Progress of Internal Medicine since 1830,) in The Centennial History of the Tennessee State Medical Association,1930–1830 , ed. Philip M. Hammer (Nashville: Tennessee State Medical Association,265 ,(1930 .
61 (Small bleedings give temporary relief": Walter Hayle Walshe, A Practical Treatise on the Diseases of the Lungs including the Principles of Physical Diagnosis, 3rd ed. (Philadelphia: Blanchard and Lea, 1860), 416.
61 (pus-pails": Lois N. Magner, A History of Medicine (New York: Marcel Dekker, 1992), 296.
62 In October 1877, leaving behind: MacCallum, William Stewart Halsted. Also see D. W. Cathell, The Physician Himself (1905), 2.
62 merely an (audacious step) away: Karel B. Absolon, The Surgeon's Surgeon: Theodor Billroth: 1829–1894, (Kansas: Coronado Press, 1979).
62 In 1882, he removed an infected gallbladder: John L. Cameron, (William Stewart Halsted: Our Surgical Heritage,) Annals of Surgery 225, no. 5 (1996): 445–58.
63 (clearer and clearer, with no sense of fatigue": Donald Fleming, William H.
Welch and the Rise of Modern Medicine (Baltimore: Johns Hopkins University Press,1987).
63 (cold as stone and most unlivable": Harvey Cushing, letter to his mother,1898 , Harvey Cushing papers at Yale University.
64 (Mammary cancer requires": Charles H. Moore, (On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer,) Medico-Chirurgical Transactions 50, no. 245 (1867): 277.
64 (mistaken kindness": Edward Lewison. Breast Cancer and Its Diagnosis and Treatment (Baltimore: Williams and Walkins, 1955), 16.
65 (We clean out or strip": William S. Halsted, (A Clinical and Histological Study of Certain Adenocarcinomata of the Breast: And a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital,) Annals of Surgery 28: 557–76.

65 At Hopkins, Halsted's diligent students: W. M. Barclay, (Progress of the Medical Sciences: Surgery,) Bristol Medical-Chirurgical Journal 17, no. 1 (1899):36–334 .
65 (It is likely": Halsted, (Clinical and Histological Study."
65 In Europe, one surgeon evacuated three ribs: See Westerman, (Thoraxexcisie bij recidief can carcinoma mammae,) Ned Tijdschr Geneeskd (1910): 1686.
65 (surgical elephantiasis,) (Good use of arm,) (Married, Four Children": from William Stewart Halsted, Surgical Papers (Baltimore: Johns Hopkins, 1924), 2:17,24 ,22 .
66 (performance of an artist": Matas, (William Stewart Halsted, an appreciation,) Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 36, no. 2 (1925).
66 (I find myself inclined": Halsted, (Clinical and Histological Study of Certain Adenocarcinomata of the Breast,) Annals of Surgery 28: 560.
67 (cancer storehouse": Ibid., 557.
67 On April 19, 1898: Ibid., 557–76.
68 A surgeon should (operate on the neck": Ibid., 572.
68 Halsted's 1907 report to the American Surgical Association: William Stewart Halsted, (The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast", Annals of Surgery 46, no. 1 (1907): 1–19.
68 (If the disease was so advanced": (A Vote for Partial Mastectomy: Radical Surgery Is Not the Best Treatment for Breast Cancer, He Says,) Chicago Tribune, October 2, 1973.
68 (But even without the proof": Halsted, (Results of Radical Operations,) 7.
Also see Halsted, (The Results of Radical Operations for the Cure of Cancer of the Breast,) Transactions of the American Surgical Association 25: 66.
68 (It is especially true of mammary cancer": Ibid., 61.
70 (With no protest from any other quarter": Ellen Leopold, A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century (Boston: Beacon Press, 1999), 88.
70 (Undoubtedly, if operated upon properly": Transactions of the American Surgical Association 49.
70 (the more radical the better": (Breast Cancer, New Choices,) Washington Post, December 22, 1974.
70 Alexander Brunschwig devised an operation: Alexander Brunschwig

and Virginia K. Pierce, (Partial and Complete Pelvic Exenteration: A Progress Report Based upon the First 100 Operations,) Cancer 3 (1950): 927–74; Alexander Brunschwig, "Complete Excision of Pelvic Viscera for Advanced Carcinoma: A One-Stage Abdominoperineal Operation with End Colostomy and Bilateral Ureteral Implantation into the Colon above the Colostomy,) Cancer 1 (1948): 177–83.

70 Pack the Knife: From George T. Pack's papers, quoted in Barron Lerner, The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America (Oxford: Oxford University Press, 2003), 73.

70 (Even in its widest sense": Stanford Cade, Radium Treatment of Cancer (New York: William Wood, 1929), 1.

70 (There is an old Arabian proverb": Urban Maes, (The Tragedy of Gastric Carcinoma: A Study of 200 Surgical Cases,) Annals of Surgery 98, no. 4 (1933): 629.

71 (I know you didn't know anything": Hugh H. Young, Hugh Young: A Surgeon's Autobiography (New York: Harcourt, Brace and Company, 1940), 76.

71 In 1904, with Halsted as his assistant: Bertram M. Bernheim, The Story of the Johns Hopkins (Surrey: World's Work, 1949); A. McGehee Harvey et al., A Model of Its Kind, vol. 1, A Centennial History of Medicine at Johns Hopkins University (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989); Leonard Murphy, The History of Urology (Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1972), 132.

71 (the slow separation of brain from tumor": Harvey Cushing, (Original Memoirs: The Control of Bleeding in Operations for Brain Tumors. With the Description of Silver 'Clips' for the Occlusion of Vessels Inaccessible to the Ligature,) Annals of Surgery 49, no. 1 (1911): 14–15.

72 In 1933, at the Barnes hospital: Evarts G. Graham, (The First Total Pneumonectomy,) Texas Cancer Bulletin 2 (1949): 2–4.

72 A surgical procedure: Alton Ochsner and M. DeBakey, (Primary Pulmonary Malignancy: Treatment by Total Pneumonectomy—Analysis of 79 Collected Cases and Presentation of 7 Personal Cases,) Surgery, Gynecology, and Obstetrics 68 (1939):51–435 .

• الأنبوب الصلب والضوء الضعيف

73 We have found in [X-rays]: (X-ray in Cancer Cure,) Los Angeles Times, April1902 ,6 .
73 By way of illustration: (Last Judgment,) Washington Post, August 26, 1945.
73 Röntgen's discovery of X-rays: Wilhelm C. Röntgen, (On a New Kind of Rays,) Nature 53, no. 1369 (1896): 274–76; John Maddox, (The Sensational Discovery of X-rays,) Nature 375 (1995): 183.
75 One man who gave (magical) demonstrations: Robert William Reid, Marie Curie (New York: Collins, 1974), 122.
75 In 1896, barely a year after Röntgen: Emil H. Grubbe, (Priority in Therapeutic Use of X-rays,) Radiology 21 (1933): 156–62; Emil H. Grubbe, X-ray Treatment: Its Origin, Birth and Early History (St. Paul: Bruce Publishing, 1949).
76 (I believe this treatment is an absolute cure": (X-rays Used as a Remedy for Cancer,) New York Times, November 2, 1901.
76 advertised for sale to laypeople: (Mining: Surplus of Radium,) Time, May 24,1943 .
76 (millions of tiny bullets of energy": Oscar Carl Simonton, Stephanie Simonton, and James Creighton, Getting Well Again: A Step-by-Step, Self-Help Guide to Overcoming Cancer for Patients and Their Families (Los Angeles: J. P. Tarcher, 1978),7 .
76 (The patient is put on a stretcher": (Medicine: Advancing Radiotherapy", Time, October 6, 1961.
77 One woman with a brain tumor: (Atomic Medicine: The Great Search for Cures on the New Frontier,) Time, April 7, 1952.
77 Undark and the (Radium girls": Claudia Clark, Radium Girls: Women and Industrial Health Reform, 1910–1935 (Chapel Hill: University of North Carolina Press,1997); Ross Mullner, Deadly Glow: The Radium Dial Worker Tragedy (Washington, DC: American Public Health Association, 1999).
78 Marie Curie died of leukemia: Curie's disease was diagnosed as (aplastic anemia) of rapid, feverish development, but is widely considered to have been a variant of myelodysplasia, a preleukemic syndrome that resembles aplastic anemia and progresses to a fatal leukemia.
78 Grubbe's fingers had been amputated: Otha Linton, (Radiation

Dangers", Academic Radiology 13, no. 3 (2006): 404.
78 Willy Meyer's posthumous address: Willy Meyer, (Inoperable and Malignant Tumors,) Annals of Surgery 96, no. 5 (1932): 891–92.

• الصباغة والموت

80 Those who have not been trained in chemistry: Michael B. Shimkin, (As Memory Serves—an Informal History of the National Cancer Institute, 1937–57", Journal of the National Cancer Institute 59 (suppl. 2) (1977): 559–600.
80 Life is . . . a chemical incident: Martha Marquardt, Paul Ehrlich (New York:
Schuman, 1951), 11. Also see Frederick H. Kasten, (Paul Ehrlich: Pathfinder in Cell Biology,) Biotechnic & Histochemistry 71, no. 1 (1996).
81 Between 1851 and 1857: Phyllis Deane and William Alan Cole, British Economic Growth, 1688–1959: Trends and Structure (Cambridge: Cambridge University Press, 1969), 210.
81 By the 1850s, that proportion had peaked: Stanley D. Chapman, The Cotton Industry: Its Growth and Impact, 1600–1935 (Bristol: Thoemmes, 1999), v–xviii.
81 Cloth dyes had to be extracted: A. S. Travis, The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe (Bethlehem, PA: Lehigh University Press, 1993), 13.
81 ever-popular calico prints: Ibid.
81 (half of a small but long-shaped room": William Cliffe, (The Dyemaking Works of Perkin and Sons, Some Hitherto Unrecorded Details,) Journal of the Society of Dyers and Colorists 73 (1957): 313–14.
82 In 1883, the German output of alizarin: Travis, Rainbow Makers, 195.
83 (most impudent, ignorant, flatulent, fleshy": H. A. Colwell, (Gideon Harvey:
Sidelights on Medical Life from the Restoration to the End of the XVII Century,) Annals of Medical History 3, no. 3 (1921): 205–37.
83 (None of these compounds have, as yet": (Researches Conducted in the Laboratories of the Royal College of Chemistry,) Reports of the Royal College of Chemistry and Researches Conducted in the Laboratories in the Years 1845–6–7 (London: Royal College of Chemistry, 1849), liv; Travis, Rainbow Makers, 35.

83 In 1828, a Berlin scientist named Friedrich Wöhler: Friedrich Wöhler, (Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs,) Annalen der Physik und Chemie 87, no. 2 (1828):56–253 .
84 In 1878, in Leipzig, a twenty-four-year-old: Paul Ehrlich, (Über das Methylenblau und Seine Klinisch-Bakterioskopische Verwerthung,) Zeitschrift für Klinische Medizin 2 (1882): 710–13.
84 In 1882, working with Robert Koch: Paul Ehrlich, (Über die Färbung der Tuberkelbazillen,) Deutsche Medizinische Wochenschrift 8 (1882): 269.
85 (It has occurred to me": Marquardt, Paul Ehrlich, 91.
85 His laboratory was now physically situated: Travis, Rainbow Makers, 97.
86 On April 19, 1910, at the densely packed: See Felix Bosch and Laia Rosich, "The Contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology,) Pharmacology (2008): 82,79–171 .
86 (syphilis—the (secret malady": Linda E. Merians, ed., The Secret Malady: Venereal Disease in Eighteenth-Century Britain and France (Lexington: The University Press of Kentucky, 1996). Also see Ehrlich, (A Lecture on Chemotherapeutics,) Lancet, ii, 445.
87 Ehrlich and Kaiser Wilhelm: M. Lawrence Podolsky, Cures out of Chaos: How Unexpected Discoveries Led to Breakthroughs in Medicine and Health (Amsterdam: Overseas Publishers Association, 1997), 273.
88 (thick, yellowish green cloud": Richard Lodoïs Thoumin, The First World War (New York: Putnam, 1963), 175.
88 In 1919, a pair of American pathologists: E. B. Krumbhaar and Helen D. Krumbhaar, (The Blood and Bone Marrow in Yellow Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning: Changes Produced in the Bone Marrow of Fatal Cases,) Journal of Medical Research 40, no. 3 (1919): 497–508.

• تسميم الغلاف الجوي

89 (What if this mixture do not work at all?: William Shakespeare, Romeo and Juliet, act 4, scene 3 (Philadelphia: J. B. Lippincott, 1913), 229.
89 We shall so poison the atmosphere: Robert Nisbet, (Knowledge Dethroned: Only a Few Years Ago, Scientists, Scholars and Intellectuals Had Suddenly Become the New Aristocracy. What Happened?) New York Times, September 28, 1975.
89 Every drug, the sixteenth-century: W. Pagel, Paracelsus: An

Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance, 2nd ed. (New York: Karger,30–129 ,(1982 .
89 On December 2, 1943: D. M. Saunders, (The Bari Incident,) United States Naval Institute Proceedings (Annapolis: United States Naval Institute, 1967).
89 Of the 617 men rescued: Guy B. Faguet, The War on Cancer: An Anatomy of Failure, A Blueprint for the Future (New York: Springer, 2005), 71.
90 Goodman and Gilman weren't interested: Alfred Gilman, (Therapeutic Applications of Chemical Warfare Agents,) Federation Proceedings 5 (1946): 285–92; Alfred Gilman and Frederick S. Philips, (The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides,) Science 103, no. 2675 (1946):15–409 ; Louis Goodman et al., (Nitrogen Mustard Therapy: Use of Methyl-Bis(Beta-Chlorethyl) amine Hydrochloride and Tris(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders,) Journal of the American Medical Association 132, no. 332–126 :(1946) .
91 George Hitchings had also: Grant Taylor, Pioneers in Pediatric Oncology (Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990), 137. Also see Tonse N. K. Raju, (The Nobel Chronicles,) Lancet 355, no. 9208 (1999): 1022; Len Goodwin, (George Hitchings and Gertrude Elion—Nobel Prizewinners,) Parasitology Today 5, no. 2 (1989): 33.
91 (Scientists in academia stood disdainfully": John Laszlo, The Cure of Childhood Leukemia (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 65.
92 Instead of sifting through mounds: Gertrude B. Elion, (Nobel Lecture in Physiology or Medicine—1988. The Purine Path to Chemotherapy,) In Vitro Cellular and Developmental Biology 25, no. 4 (1989): 321–30; Gertrude B. Elion, George H.
Hitchings, and Henry Vanderwerff, (Antagonists of Nucleic Acid Derivatives: VI.
Purines,) Journal of Biological Chemistry 192 (1951): 505. Also see Tom Brokaw, The Greatest Generation (1998; reprint, 2004), 304.
92 In the early 1950s, two physician-scientists: Joseph Burchenal, Mary L. Murphy, et al., (Clinical Evaluation of a New Antimetabolite,

6-Mercaptopurine, in the Treatment of Leukemia and Allied Diseases,) Blood 8 no. 11 (1953): 965–99.

• نادي الفن وأعمال الخير

93 The name (Jimmy) is a household word in New England: George E. Foley, The Children's Cancer Research Foundation: The House That (Jimmy) Built: The First Quarter-Century (Boston: Sidney Farber Cancer Institute, 1982).
93 I've made a long voyage: Maxwell E. Perkins, (The Last Letter of Thomas Wolfe and the Reply to It,) Harvard Library Bulletin, Autumn 1947, 278.
94 artificial respirator known as the iron lung: Philip Drinker and Charles F. McKhann III, (The Use of a New Apparatus for the Prolonged Administration of Artificial Respiration: I. A Fatal Case of Poliomyelitis,) Journal of the American Medical Association 92: 1658–60.
94 Polio research was shaken out of its torpor: For a discussion of the early history of polio, see Naomi Rogers, Dirt and Disease: Polio before FDR (Rutgers: Rutgers University Press, 1992). Also see Tony Gould, A Summer Plague: Polio and Its Survivors (New Haven: Yale University Press, 1995).
94 Within a few weeks, 2,680,000 dimes: Kathryn Black, In the Shadow of Polio: A Personal and Social History (New York: Perseus Books, 307), 25; Paul A. Offit, The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis (New Haven: Yale University Press, 2005); History of the National Foundation for Infantile Paralysis Records; Volume II: Raising Funds to Fight Infantile Paralysis, Book 2 (March of Dimes Archives, 1957), 256–60.
95 Please take care of my baby. Her name is Catherine: Variety, the Children's Charity, (Our History,) http://www.usvariety.org/about_history.html (accessed November 11, 2009).
96 (Well, I need a new microscope": Robert Cooke, Dr. Folkman's War: Angiogenesis and the Struggle to Defeat Cancer (New York: Random House, 2001), 115.
96 money and netted $45,456: Foley, Children's Cancer Research Foundation (Boston: Sidney Farber Cancer Institute, 1982).
96 Gustafson was quiet: Phyllis Clauson, interview with author, July

2009; Karen Cummins, interview with author, July 2009. Also see Foley, Children's Cancer Research Foundation.
97 On May 22, 1948, on a warm Saturday night in the Northeast: The original broadcast recording can be accessed on the Jimmy Fund website at http://www.jimmyfund.org/abo/broad/jimmybroadcast.asp. Also see Saul Wisnia, Images of America: The Jimmy Fund of the Dana-Farber Cancer Institute (Charleston, SC: Arcadia, 2002), 18–19.
99 Jimmy's mailbox was inundated: Foley, Children's Cancer Research Foundation.
99 the Manhattan Project spent: See (The Manhattan Project, An Interactive History,) U.S. Department of Energy, Office of History, 2008.
99 In 1948, Americans spent more than $126 million: Mark Pendergrast, For God, Country and Coca-Cola: The Definitive History of the Great American Soft Drink and the Company That Makes It (New York: Basic Books, 2000), 212.

• البيت الذي بناه جيمي

101 Etymologically, patient means sufferer: Susan Sontag, Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors (New York: Picador, 1990), 125.
101 Sidney Farber's entire purpose: Medical World News, November 25, 1966.
101 (One assistant and ten thousand mice": George E. Foley, The Children's Cancer Research Foundation: The House That (Jimmy) Built: The First Quarter-Century (Boston: Sidney Farber Cancer Institute, 1982).
101 (Most of the doctors": Name withheld, a hospital volunteer in the 1950s to1960 s, interview with author, May 2001.
102 In 1953, when the Braves franchise left: (Braves Move to Milwaukee; Majors' First Shift since '03,) New York Times, March 19, 1953.
102 the Jimmy Fund planned a (Welcome Home, Ted) party: (Dinner Honors Williams: Cancer Fund Receives $150,000 from $100-Plate Affair,) New York Times, August 18, 1953.
102 Funds poured in from: Foley, Children's Cancer Research Foundation.
102 (You can take the child out of the Depression": Robin Pogrebin and Timothy L. O'Brien, (A Museum of One's Own,) New York Times, December 5, 2004.
103 (If a little girl got attached to a doll": (Medicine: On the Track,) Time,

January 21, 1952.
103 (Once I discover that almost all": Jeremiah Goldstein, (Preface to My Mother's Diary,) Journal of Pediatric Hematology/Oncology 30, no. 7 (2008): 481–504.
104 (Acute leukemia,) he wrote: Sidney Farber, (Malignant Tumors of Childhood,) CA: A Cancer Journal for Clinicians (1953): 3, 106–7.
104 The money that he had raised: Sidney Farber letter to Mary Lasker, August1955 ,19 .

مراجع الفصل الثاني

حرب نفاد الصبر

105 Perhaps there is only one cardinal sin: Franz Kafka, The Great Wall of China and Other Pieces (London: Secker and Warburg, 1946), 142.
105 The 325,000 patients with cancer: Sidney Farber, quoted in Guy B. Faguet, The War on Cancer: An Anatomy of Failure, a Blueprint for the Future (New York: Springer, 2005), 97.

• إنهم يشكّلون جمعية

107 All of this demonstrates why: Michael B. Shimkin, (As Memory Serves—an Informal History of the National Cancer Institute, 1937–57,) Journal of the National Cancer Institute 59 (suppl. 2) (1977): 559–600.
107 I am aware of some alarm: Senator Lister Hill, (A Strong Independent Cancer Agency,) October 5, 1971, Mary Lasker Papers.
107 (Americans of all ages": Alexis de Tocqueville, Democracy in America (New York, Penguin), 296.
108 a woman who (could sell": Mary Lasker Oral History Project, Part 1, Session 1, p. 3,
http://www.columbia.edu/cu/lweb/digital/collections/nny/laskerm/transcripts/laskerm_1_3_1 .html.
109 In 1939, Mary Woodard met Albert Lasker: Ibid., p. 56.
109 (salesmanship in print": Stephen R. Fox, The Mirror Makers: A History of American Advertising and Its Creators (New York: William Morrow, 1984), 51.
109 they were married just fifteen months after: Mary Lasker Oral History Project, Part 1, Session 3, p. 80.
110 (I am opposed to heart attacks and cancer": J. Michael Bishop, (Mary Lasker and Her Prizes: An Appreciation,) Journal of the American Medical Association294 , no. 11 (2005): 1418–19.
111 (If a toothpaste": Mary Lasker Oral History Project, Part 1, Session 7.
111 (the fairy godmother of medical research": (The Fairy Godmother of Medical Research,) BusinessWeek, July 14, 1986.
111 In April 1943, Mary Lasker visited: Mary Lasker Oral History Project, Part 1, Session 5, p. 136, and Session 16, pp. 477–79.
111 The visit left her cold: Ibid., Session 16, pp. 477–79.

111 Of its small annual budget of: Ibid. Also see Mary Lasker interview, October1984 ,23 , in Walter Ross, Crusade, the Official History of the American Cancer Society (Westminster, MD: Arbor House, 1987), 33.
111 (Doctors,) she wrote, (are not administrators": Mary Lasker Oral History Project, Part 1, Session 7, p. 183.
112 In October 1943, Lasker persuaded a friend: Reader's Digest, October 1945.
112 (My mother died from cancer": Letter from a soldier to Mary Lasker, 1949.
112 Over the next months: Richard A. Rettig, Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971 (Lincoln, NE: Author's Choice Press, 1977), 21.
112 (A two-pronged attack": Letter from Cornelius A. Wood to Mary Lasker, January 6, 1949, Mary Lasker Papers, Box 210.
112 Albert Lasker . . . recruited Emerson Foote: Ibid.
112 The (Lay Group": Letter from Mary Lasker to Jim Adams, May 13, 1945, Mary Lasker Papers.
112 In a single year, it printed 9 million: these numbers are culled from letters and receipts found in the Mary Lasker Papers.
113 (Ladies' Garden Club": Charles Cameron, Cancer Control, vol. 3, 1972.
113 (unjustified, troublesome and aggressive": James T. Patterson, The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1987), 173. Also see Rettig, Cancer Crusade, 22.
113 The society's bylaws and constitution were rewritten: Letter from Frank Adair to ACS members, October 23, 1945.
113 (The Committee should not include": Telegram from Jim Adams to Mary Lasker, 1947, Mary Lasker Papers.
113 (You were probably the first person": Letter from Rose Kushner to Mary Lasker, July 22, 1988, Rose Kushner Papers, Harvard University.
114 (a penicillin for cancer": (Doctor Foresees Cancer Penicillin,) New York Times, October 3, 1953.
114 By the early 1950s, she was regularly: See, for instance, letter from John R.
Heller to Mary Lasker, October 15, 1948, Mary Lasker Papers, Box 119; and Memorandum on Conversation with Dr. Farber, February 24, 1952,

Mary Lasker Papers, Box 76.
114 (scientific treatises": Letter from Sidney Farber to Mary Lasker, August 19,1955 , Mary Lasker Papers, Box 170.
114 (An organizational pattern is developing": Ibid.
115 a (regular on the Hill": Robert Mayer, interview with author, July 2008.
115 (Put a tambourine in [his] hands": Rettig, Cancer Crusade, 26.
115 (I have written to you so many times": Letter from Sidney Farber to Mary Lasker, September 5, 1958.

• هؤلاء الأصدقاء الجدد للعلاج الكيميائي

116 The death of a man: Czeslaw Milosz, New and Collected Poems: 1931–2001 (New York: Ecco, 2001), 431.
116 I had recently begun to notice: K. E. Studer and Daryl E. Chubin, The Cancer Mission: Social Contexts of Biomedical Research (Newbury Park, CA: Sage Publications,1980).
116 By February 1952, Albert was confined: Mary Lasker Oral History Project, Part 1, Session 9, p. 260.
116 (It seems a little unfair": Letter from Lowel Cogeshall to Mary Lasker, March 11, 1952, Mary Lasker Papers, Box 76.
117 Albert Lasker died at eight o'clock: (A. D. Lasker Dies; Philanthropist, 72", New York Times, May 31, 1952.
117 (We are at war with an insidious": Senator Lister Hill, (A Strong Independent Cancer Agency,) October 5, 1971, Mary Lasker Papers, Columbia University.
119 (University professors who are opposed": (Science and the Bomb,) New 407 York Times, August 7, 1945.
120 Science the Endless Frontier: Vannevar Bush, Science the Endless Frontier:
A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development, July 1945 (Washington, DC: United States Government Printing Office, 1945).
121 The National Science Foundation (NSF), founded in 1950: Daniel S. Greenberg, Science, Money, and Politics: Political Triumph and Ethical Erosion (Chicago: University of Chicago Press, 2001), 167.
121 (long term, basic scientific research": Ibid., 419.
121 (so great a co-ordination of medical scientific labor": Stephen Parks

Strickland, Politics, Science, and the Dread Disease: A Short History of the United States Medical Research Policy (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1972), 16.
121 (Should I refuse my dinner": Ernest E. Sellers, (Early Pragmatists,) Science154 , no. 3757 (1996): 1604.
121 The outspoken Philadelphia pathologist Stanley Reimann: Stanley Reimann, "The Cancer Problem as It Stands Today,) Transactions and Studies of the College of Physicians of Philadelphia 13 (1945): 21.
122 the Cancer Chemotherapy National Service Center: C. G. Zubrod et al., (The Chemotherapy Program of the National Cancer Center Institute: History, Analysis, and Plans,) Cancer Chemotherapy Reports 50 (1966): 349–540; V. T. DeVita, (The Evolution of Therapeutic Research in Cancer,) New England Journal of Medicine 29810–907 :(1978) .
122 Farber was ecstatic, but impatient: Letter from Sidney Farber to Mary Lasker, August 19, 1955, Mary Lasker Papers, Box 170.
122 One such antibiotic came from a rod-shaped microbe: Selman Waksman and H. B. Woodruff, (Bacteriostatic and Bacteriocidal Substances Produced by a Soil Actinomyces,) Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 45609 :(1940) .
122 Farber and actinomycin D: Sidney Farber, Giulio D'Angio, Audrey Evans, and Anna Mitus, (Clinical Studies of Actinomycin D with Special Reference to Wilms' Tumor in Children,) Annals of the New York Academy of Science 89 (1960): 421–25.
123 (In about three weeks lungs previously riddled with": Giulio D'Angio, "Pediatric Oncology Refracted through the Prism of Wilms' Tumor: A Discourse", Journal of Urology 164 (2000): 2073–77.
124 Sonja Goldstein's recollections: Jeremiah Goldstein, (Preface to My Mother's Diary,) Journal of Pediatric Hematology/Oncology 30, no. 7 (2008): 481–504.

• محل الجزارة

128 Randomised screening trials are bothersome: H. J. de Koning, "Mammographic Screening: Evidence from Randomised Controlled Trials,) Annals of Oncology 14 (2003): 1185–89.
128 The best [doctors] seem to have a sixth sense: Michael LaCombe, (What Is Internal Medicine?) Annals of Internal Medicine 118, no. 5 (1993): 384–88.

128 Emil Freireich and Emil Frei: John Laszlo, The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 118–20.
129 (I have never seen Freireich in a moderate mood": Emil Frei III, "Confrontation, Passion, and Personalization,) Clinical Cancer Research 3 (1999): 2558.
129 Gordon Zubrod, the new director: Emil Frei III, (Gordon Zubrod, MD", Journal of Clinical Oncology 17 (1999): 1331. Also see Taylor, Pioneers in Pediatric Oncology, 117.
130 Freireich came just a few weeks later: Grant Taylor, Pioneers in Pediatric Oncology (Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990), 117.
130 (Frei's job,) one researcher recalled: Edward Shorter, The Health Century (New York: Doubleday, 1987), 192.
130 To avert conflicts: Andrew M. Kelahan, Robert Catalano, and Donna Marinucci, (The History, Structure, and Achievements of the Cancer Cooperative Groups,) (May/June 2000): 28–33.
131 (For the first time": Robert Mayer, interview with author, July 2008. Also see Frei, (Gordon Zubrod,) 1331; and Taylor, Pioneers in Pediatric Oncology, 117.
131 Hill and randomized trials: Austin Bradford Hill, Principles of Medical Statistics (Oxford: Oxford University Press, 1966); A. Bradford Hill, (The Clinical Trial,) British Medical Bulletin 7, no. 4 (1951): 278–82.
132 (The analogy of drug resistance": Emil Freireich, interview with author, September 2009.
132 The first protocol was launched: Emil Frei III et al., (A Comparative Study of Two Regimens of Combination Chemotherapy in Acute Leukemia,) Blood 13, no. 1248–1126 :(1958) ; Richard Schilsky et al., (A Concise History of the Cancer and Leukemia Group B,) Clinical Cancer Research 12, no. 11, pt. 2 (2006): 3553s–55s.
133 (This work is one of the first comparative studies": Frei et al., (Comparative Study of Two Regimens".
134 (The resistance would be fierce": Emil Freireich, personal interview.
134 a (butcher shop": Vincent T DeVita, Jr. and Edward Chu, (A History of Cancer Chemotherapy,) Cancer Research 68, no. 21 (2008): 8643.

• انتصار مبكر

135 But I do subscribe to the view: Brian Vastag, (Samuel Broder, MD, Reflects on the 30th Anniversary of the National Cancer Act,) Journal of the American Medical Association 286 (2001): 2929–31.
135 Min Chiu Li: Emil J. Freireich, (Min Chiu Li: A Perspective in Cancer Therapy,) Clinical Cancer Research 8 (2002): 2764–65.
136 Li and Ethel Longoria: Mickey Goulian, interview with author, September2007 .
136 (She was bleeding so rapidly": Ibid.
137 Li and Hertz rushed to publish: M. C. Li, R. Hertz, and D. M. Bergenstal, "Therapy of Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumors with Folic Acid and Purine Antagonists,) New England Journal of Medicine 259, no. 2 (1958): 66–74.
137 Li's use of hcg level in chemotherapy: John Laszlo, The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press,47–145 ,(1995 .
137 In mid-July, the board summoned: Ibid.
137 (Li was accused of experimenting on people": Emil Freireich, interview with author, September 2009.
138 When Freireich heard about Li's dismissal: Laszlo, Cure of Childhood Leukemia, 145.

• الفئران والبشر

139 A model is a lie that helps: Margie Patlak, (Targeting Leukemia: From Bench to Bedside,) FASEB Journal 16 (2002): 273E.
139 (Clinical research is a matter of urgency": John Laszlo, The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995.
139 To test three drugs, the group insisted: Ibid., 142.
139 (The wards were filling up with these terribly sick children": Emil Freireich, interview, September 2009.
139 Vincristine had been discovered in 1958: Norman R. Farnsworth, (Screening Plants for New Medicines,) in Biodiversity, ed. E. O. Wilson (Washington, DC: National Academy Press, 1988), 94; Normal R. Farnsworth, (Rational Approaches Applicable to the Search for and

Discovery of New Drugs From Plants,) in Memorias del 1er Symposium Latinoamericano y del Caribe de Farmacos Naturales, La Habana, Cuba, 21 al 28 de Junio, 1980, 27–59 (Montevideo, Uruguay: UNESCO Regional Office Academia de Ciencias de Cuba y Comisión Nacional de Cuba ante la UNESCO).

140 (Frei and Freireich were simply taking drugs": David Nathan, The Cancer Treatment Revolution (Hoboken, NJ: Wiley, 2007), 59.

140 A scientist from Alabama, Howard Skipper: Laszlo, Cure of Childhood Leukemia, 199–209.

141 Skipper emerged with two pivotal findings: See, for example, Howard E.

Skipper, (Cellular Kinetics Associated with 'Curability' of Experimental Leukemias,) in William Dameshek and Ray M. Dutcher, eds., Perspectives in Leukemia (New York: Grune & Stratton, 1968), 187–94.

141 (Maximal, intermittent, intensive, up-front": Emil Frei, (Curative Cancer Chemotherapy,) Cancer Research 45 (1985): 6523–37.

• النظام العلاجي VAMP

143 If we didn't kill the tumor: William C. Moloney and Sharon Johnson, Pioneering Hematology: The Research and Treatment of Malignant Blood Disorders—Reflections on a Life's Work (Boston: Francis A. Countway Library of Medicine, 1997).

143 (I wanted to treat them with full doses of vincristine": John Laszlo, The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 141.

143 (poison of the month": Edward Shorter, The Health Century (New York: Doubleday, 1987), 189.

144 Farber, for one, favored giving one drug at a time: See David Nathan, The Cancer Treatment Revolution (Hoboken, NJ: Wiley, 2007), 63.

144 (Oh, boy,) Freireich recalled: Emil Freireich, interview with author, September 2009.

145 (You can imagine the tension": Laszlo, Cure of Childhood Leukemia, 143.

145 First VAMP trial: E. J. Freireich, M. Karon, and E. Frei III, (Quadruple Combination Therapy (VAMP) for Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood", Proceedings of the American Association for Cancer Research

5 (1963): 20; E. Frei III, "Potential for Eliminating Leukemic Cells in Childhood Acute Leukemia,) Proceedings of the American Association for Cancer Research 5 (1963): 20.
145 (I did little things": Laszlo, Cure of Childhood Leukemia, 143–44.
145 (like a drop from a cliff with a thread tied": Mickey Goulian, interview with author, September 2007.
145 The patient (is amazingly recovered": Letter from a Boston physician to patient K.L. (name withheld). K.L., interview with author, September 2009.
146 (The mood among pediatric oncologists changed": Jonathan B. Tucker, Ellie: A Child's Fight against Leukemia (New York: Holt, Rinehart, and Winston, 1982).
146 In September 1963, not long after Frei and Freireich: Freireich, interview with author.
146 (Some of us didn't make much of it at first": Goulian, interview with author.
146 By October, there were more children back at the clinic: Freireich, interview with author.
147 (I know the patients, I know their brothers and sisters": (Kids with Cancer", Newsweek, August 15, 1977.
411 147 morale at the institute to the breaking point: Freireich, interview with author.
148 A few, a small handful: Emil Frei, (Curative Cancer Chemotherapy,) Cancer Research 45 (1985): 6523–37.
150 he triumphantly brought photographs of a few: Harold P. Rusch, (The Beginnings of Cancer Research Centers in the United States,) 74 (1985): 391–403.
150 further proof was (anticlimactic and unnecessary": Ibid.
150 (We are attempting": Sidney Farber, letter to Etta Rosensohn, Mary Lasker Papers, Columbia University.

• ورم أطباء التشريح

151 It took plain old courage to be a chemotherapist: Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu, (A History of Cancer Chemotherapy,) Cancer Research 68, no. 21 (2008):53–8643 .
156 Hodgkin was born in 1798 to a Quaker family: Louis Rosenfeld,

Thomas Hodgkin: Morbid Anatomist & Social Activist (Lanham, MD: Madison Books, 1993), 1.
Also see Amalie M. Kass and Edward H. Kass, Perfecting the World: The Life and Times of Dr. Thomas Hodgkin, 1798–1866 (Boston: Harcourt Brace Jovanovich, 1988).
157 a series of cadavers, mostly of young men: T. Hodgkin, (On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen,) Medico-Chirurgical Transactions 17114–68 :(1832) . The paper was read to the society by Robert Lee because Hodgkin was not a member of the society himself.
157 (A pathological paper may perhaps be thought": Hodgkin, (On Some Morbid Appearances,) 96.
157 In 1837, after a rather vicious political spat: Marvin J. Stone, (Thomas Hodgkin: Medical Immortal and Uncompromising Idealist,) Baylor University Medical Center Proceedings 18 (2005): 368–75.
157 In 1898, some thirty years after Hodgkin's death: Carl Sternberg, (Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleu Kamie Verlaufende Tuberkuloses des Lymphatischen Apparates,) Ztschr Heitt 19 (1898): 21–91.
158 more (capricious,) as one oncologist put it: A. Aisenberg, (Prophylactic Radiotherapy in Hodgkin's Disease,) New England Journal of Medicine 278, no. 13740 :(1968) ; A. Aisenberg, (Management of Hodgkin's Disease,) New England Journal of Medicine 278, no. 13 (1968): 739; A. C. Aisenberg, (Primary Management of Hodgkin's Disease,) New England Journal of Medicine 278, no. 2 (1968): 92–95.
158 the plan to build a linear accelerator: Z. Fuks and M. Feldman, (Henry S.
Kaplan, 1918–1984: A Physician, a Scientist, a Friend,) Cancer Surveys 4, no. 2 (1985):311–294 .
159 In 1953, he persuaded a team: Malcolm A. Bagshaw, Henry E. Jones, Robert F. Kallman, and Joseph P. Kriss, (Memorial Resolution: Henry S. Kaplan (1918–1984)", Stanford University Faculty Memorials, Stanford Historical Society, http://histsoc.stanford.edu/pdfmem/KaplanH.pdf (accessed November 22, 2009).
159 The accelerator was installed: Ibid.
159 (Henry Kaplan was Hodgkin's disease": George Canellos, interview with author, March 2008.

159 Rene Gilbert had shown: R. Gilbert, (Radiology in Hodgkin's Disease [malignant granulomatosis]. Anatomic and Clinical Foundations,) American Journal of Roentgenology and Radium Therapy 41 (1939): 198–241; D. H. Cowan, (Vera Peters and the Curability of Hodgkin's Disease,) Current Oncology 15, no. 5 (2008): 206–10.
160 Peters observed that broad-field radiation could: M. V. Peters and K. C.
Middlemiss, (A Study of Hodgkin's Disease Treated by Irradiation,) American Journal of Roentgenology and Radium Therapy 79 (1958): 114–21.
160 The trials that Kaplan designed: H. S. Kaplan, (The Radical Radiotherapy of Regionally Localized Hodgkin's Disease,) Radiology 78 (1962): 553–61; Richard T.
Hoppe, Peter T. Mauch, James O. Armitage, Volker Diehl, and Lawrence M. Weiss, Hodgkin Lymphoma (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007), 178.
160 (meticulous radiotherapy": Aisenberg, (Primary Management of Hodgkin's Disease,) 95.
160 But Kaplan knew that a diminished relapse rate was not a cure: H. S. Kaplan, "Radical Radiation for Hodgkin's Disease,) New England Journal of Medicine 278, no.
25 (1968): 1404; H. S. Kaplan, (Clinical Evaluation and Radiotherapeutic Management of Hodgkin's Disease and the Malignant Lymphomas,) New England Journal of Medicine 278, no. 16 (1968): 892–99.
161 (Fundamental to all attempts at curative treatment": Aisenberg, (Primary Management of Hodgkin's Disease,) 93.

• جيش في مسيرة

162 Now we are an army on the march: (Looking Back: Sidney Farber and the First Remission of Acute Pediatric Leukemia,) Children's Hospital Boston, http://www.childrenshospital.org/gallery/index.cfm?G=49&page=1 (accessed November2009 ,22).
162 The next step—the complete cure: Kenneth Endicott, quoted in the Mary Lasker Papers, (Cancer Wars,) National Library of Medicine.
162 The role of aggressive multiple drug therapy: R. C. Stein et al., (Prognosis of Childhood Leukemia,) Pediatrics 43, no. 6 (1969): 1056–58.

162 George Canellos, then a senior fellow at the NCI: George Canellos, interview with author, March 2008.
163 (A new breed of cancer investigators in the 1960s": V. T. DeVita Jr., British Journal of Haematology 122, no. 5 (2003): 718–27.
164 (maniacs doing cancer research": Ronald Piana, (ONI Sits Down with Dr.
Vincent DeVita,) Oncology News International 17, no. 2 (February 1, 2008), http://www.consultantlive.com/display/article/101651146581/?page Number=2&verify=0 (accessed November 22, 2009).
164 As expected: See Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu, (A History of Cancer Chemotherapy,) Cancer Research 21: 8643.
164 The MOPP trial: Vincent T. DeVita Jr. et al., (Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease,) Annals of Internal Medicine 73, no. 695–881 :(1970) .
166 A twelve-year-old boy: Bruce Chabner, interview with author, July 2009.
166 (Some of the patients with advanced disease": Henry Kaplan, Hodgkin's Disease (New York: Commonwealth Fund, 1972), 15, 458. Also see DeVita et al., "Combination Chemotherapy in the Treatment".
167 (no track record, uncertain finances, an unfinished building": Joseph V. Simone, (A History of St. Jude Children's Research Hospital,) British Journal of Haematology 120 (2003): 549–55.
168 (an all-out combat": R. J. Aur and D. Pinkel, (Total Therapy of Acute Lymphocytic Leukemia,) Progress in Clinical Cancer 5 (1973): 155–70.
168 (in maximum tolerated doses": Joseph Simone et al., ('Total Therapy' Studies of Acute Lymphocytic Leukemia in Children: Current Results and Prospects for Cure,) Cancer 30, no. 6 (1972): 1488–94.
168 it was impossible to even dose it and monitor it correctly: Aur and Pinkel, "Total Therapy of Acute Lymphocytic Leukemia".
168 senior researchers, knowing its risks: (This Week's Citations Classic: R. J.
A. Aur et al., (Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia,) Citation Classics 28 (July 14, 1986).
169 (From the time of his diagnosis": Jocelyn Demers, Suffer the Little Children: The Battle against Childhood Cancer (Fountain Valley, CA: Eden Press, 1986), 17.

170 In July 1968, the St. Jude's team published: Donald Pinkel et al., (Nine Years' Experience with 'Total Therapy' of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia", Pediatrics 50, no. 2 (1972): 246–51.
170 The longest remission was now in its sixth year: S. L. George et al., (A Reappraisal of the Results of Stopping Therapy in Childhood Leukemia,) New England Journal of Medicine 300, no. 6 (1979):269–73.
170 In 1979, Pinkel's team revisited: Donald Pinkel, (Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia) Cancer 23 (1979): 25–33.
170 (ALL in children cannot be considered an incurable disease": Pinkel et al, "Nine Years' Experience with 'Total Therapy".

• العربة والحصان

171 I am not opposed to optimism: P. T. Cole, (Cohorts and Conclusions,) New England Journal of Medicine 278, no. 20 (1968): 1126–27.
171 The iron is hot and this is the time: Letter from Sidney Farber to Mary Lasker, September 4, 1965.
171 In the late fifties, as DeVita recalled: Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu, "A History of Cancer Chemotherapy,) Cancer Research 68, no. 21 (2008): 8643–53.
171 (A revolution [has been]": Vincent T. DeVita Jr., (A Selective History of the Therapy of Hodgkin's Disease,) British Journal of Hemotology 122 (2003): 718–27.
171 The next step—the complete cure: Kenneth Endicott, quoted in (Cancer Wars,) Mary Lasker Papers, Profiles in Science, National Libraries of Medicine. Also see V. T. DeVita Jr., (A Perspective on the War on Cancer,) Cancer Journal 8, no. 5 (2002):56–352 .
172 (The chemical arsenal,) one writer noted: Ellen Leopold, A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century (Boston: Beacon Press, 1999), 269–70.
173 (one cause, one mechanism and one cure": (Fanfare Fades in the Fight against Cancer,) U.S. News and World Report, June 19, 1978.
173 Peyton Rous: Heather L. Van Epps, (Peyton Rous: Father of the Tumor Virus,) Journal of Experimental Medicine 201, no. 3 (2005): 320; Peter K. Vogt, (Peyton Rous: Homage and Appraisal,) Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology 10 (1996): 1559–62.

173 Peyton Rous's work on sarcomas in chickens: Peyton Rous, (A Transmissible Avian Neoplasm (Sarcoma of the Common Fowl),) Journal of Experimental Medicine12 , no. 5 (1910): 696–705; Peyton Rous, (A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells,) Journal of Experimental Medicine 13, no. 4411–397 :(1911) .
174 (I have propagated a spindle-cell sarcoma": Rous, (A Transmissible Avian Neoplasm".
174 Richard Schope reported a papillomavirus: Richard E. Shope, (A Change in Rabbit Fibroma Virus Suggesting Mutation: II. Behavior of the Varient Virus in Cottontail Rabbits,) Journal of Experimental Medicine 63, no. 2 (1936): 173–78; Richard E. Shope, (A Change in Rabbit Fibroma Virus Suggesting Mutation: III. Interpretation of Findings,) Journal of Experimental Medicine 63, no. 2 (1936): 179–84.
174 Denis Burkitt, discovered an aggressive form of lymphoma: Denis Burkitt, (A Sarcoma Involving the Jaws in African Children,) British Journal of Surgery 46, no. 19723–218 :(1958) .
175 (Cancer may be infectious": (New Evidence That Cancer May Be Infectious,) Life, June 22, 1962. Also see (Virus Link Found,) Los Angeles Times, November 30, 1964.
175 (Is there something I can do to kill the cancer germ?": Letter from Mary Kirkpatrick to Peyton Rous, June 23, 1962, Peyton Rous papers, the American Philosophical Society, quoted in James T. Patterson, The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1987), 237.
175 the NCI inaugurated a Special Virus Cancer Program: Nicholas Wade, "Special Virus Cancer Program: Travails of a Biological Moonshot,) Science 174, no.
4016(1971): 1306–11.
175 the cancer virus program siphoned away more than 10 percent: Ibid.
176 (Relatively few viruses": Peyton Rous, (The Challenge to Man of the Neoplastic Cell,) Nobel lecture, December 13, 1966, Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963–1970 (Amsterdam: Elsevier, 1972).
176 (Relatively few viruses": Peyton Rous, (Surmise and Fact on the Nature of Cancer,) Nature 183, no. 4672 (1959): 1357–61.
177 (The program directed by the National Cancer Institute": (Hunt Continues for Cancer Drug,) New York Times, October 13, 1963.
177 (The iron is hot and this is the time": Letter from Sidney Farber to Mary

Lasker, September 4, 1965, Mary Lasker Papers, Box 171.
177 (No large mission or goal-directed effort": Mary Lasker, (Need for a Commission on the Conquest of Cancer as a National Goal by 1976,) Mary Lasker Papers, Box 111.
177 Solomon Garb, a little-known professor of pharmacology: Solomon Garb, Cure for Cancer: A National Goal (New York: Springer, 1968).
177 (A major hindrance to the cancer effort": Ibid.
178 At 4:17 p.m. EDT on July 20, 1969: (The Moon: A Giant Leap for Mankind", Time, July 25, 1969.
178 (magnificent desolation": Buzz Aldrin, Magnificent Desolation: The Long Journey Home from the Moon (New York: Harmony Books, 2009).
178 (It suddenly struck me": (Space: The Greening of the Astronauts,) Time, December 11, 1972.
178 (It was a stunning scientific and intellectual accomplishment": (The Moon", Time.
178 When Max Faget, the famously taciturn engineer: Glen E. Swanson, Before This Decade Is Out: Personal Reflections on the Apollo Program (Washington, DC: NASA History Office, 1999), 374.
179 In her letters, Mary Lasker began: Lasker, (Need for a Commission".
179 Lister Hill, the Alabama senator: (Two Candidates in Primary in Alabama Count Ways They Love Wallace,) New York Times, May 27, 1968.
179 Edward Kennedy, Farber's ally from Boston: (Conflicted Ambitions, Then, Chappaquiddick,) Boston Globe, February 17, 2009.
179 (We're in the worst,) Lasker recalled: Mary Lasker Oral History Project, Part II, Session 5, p. 125.

• انطلاقة القمر لعلاج للسرطان

180 The relationship of government: William Carey, (Research Development and the Federal Budget,) Seventeenth National Conference on the Administration of Research, September 11, 1963.
180 What has Santa Nixon: Robert Semple, New York Times, December 26, 1971.
180 On December 9, 1969, on a chilly Sunday: Advertisement from the American Cancer Society, New York Times, December 17, 1971.
181 in Aleksandr Solzhenitsyn's Cancer Ward: Aleksandr Solzhenitsyn,

Cancer Ward (New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968).
181 in Love Story: Erich Segal, Love Story, DVD, directed by Arthur Hiller, 2001.
181 Bang the Drum Slowly, a 1973 release: Mark Harris, Bang the Drum Slowly, DVD, directed by John D. Hancock, 2003.
181 Brian's Song, the story of the Chicago Bears star: Al Silverman, Gale Sayers, and William Blinn, Brian's Song, DVD, directed by Buzz Kulik, 2000.
181 (plunged into numb agony": Richard A. Rettig, Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971 (Lincoln, NE: Author's Choice Press, 1977), 175.
181 (Cancer changes your life,) a patient wrote: (My Fight against Cancer", Chicago Tribune, May 6, 1973.
182 (A radical change happened to the perception": Renata Salecl, On Anxiety (London: Routledge, 2004), 4. Also Renata Salecl, interview with author, April 2006.
182 The (Big Bomb,) a columnist wrote: Ellen Goodman, (A Fear That Fits the Times,) September 14, 1978.
183 (To oppose big spending against cancer": James T. Patterson, The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1987), 149.
183 Nixon often groused: For Nixon's comments, see National Archives and Records Administration, Nixon Presidential Materials Project, 513–14, June 7, 1971, transcribed by Daniel Greenberg. See I. I. Rabi, quoted in Daniel S. Greenberg, The Politics of Pure Science (Chicago: University of Chicago Press, 1999), 3.
184 Mary Lasker proposed that a (neutral) committee: Rettig, Cancer Crusade,82 .
184 The commission, she wrote, should (include space scientists": Mary Lasker, "Need for a Commission on the Conquest of Cancer as a National Goal by 1976,) Mary Lasker Papers, Box 111.
184 Sidney Farber was selected as the cochairman: Rettig, Cancer Crusade,89–74 .
184 Yarborough wrote to Mary Lasker in the summer of 1970: Letter from Ralph W. Yarborough to Mary Lasker, June 2, 1970, Mary Lasker Papers, Box 112.
184 The panel's final report: The report was published in two documents

in November 1970 and reprinted in December 1970 and April 1971. See Senate Document1 ,99–92 st sess., April 14, 1971. Also see Rettig, Cancer Crusade, 105.
185 (Not only can we afford the effort": Benno Schmidt, quoted by Alan C. Davis (interview with Richard Rettig) in Rettig, Cancer Crusade, 109.
185 On March 9, 1971, acting on the panel's recommendations: Ibid.
185 she persuaded her close friend Ann Landers: (Mary Woodard Lasker: First Lady of Medical Research,) presentation by Neen Hunt at the National Library of Medicine, http://profiles.nlm.nih.gov/TL/B/B/M/P/ (accessed January 6, 2010).
185 Landers's column appeared on April 20, 1971: Ask Ann Landers, Chicago Sun-Times, April 20, 1971.
186 (I saw trucks arriving at the Senate": Rick Kogan, America's Mom: The Life, Lessons, and Legacy of Ann Landers (New York: Harper Collins, 2003), 104.
186 An exasperated secretary charged with sorting: (Ann Landers,) Washington Post, May 18, 1971.
186 Stuart Symington, the senator from Missouri: Ann Landers and Margo Howard, A Life in Letters (New York: Warner Books, 2003), 255.
186 (Cancer is not simply an island": Philip Lee. Also see Committee on Labor and Public Welfare Report No. 92–247, June 28, 1971, p. 43. S. 1828, 92nd Cong., 1st sess.
186 (An all-out effort at this time": Patterson, Dread Disease, 152.
186 James Watson, who had discovered the structure of DNA: See James Watson, "To Fight Cancer, Know the Enemy,) New York Times, August 5, 2009.
186 (Doing 'relevant' research": James Watson, (The Growing Up of Cancer Research,) Science Year: The Book World Science Annual, 1973; Mary Lasker Papers.
187 (In a nutshell": (Washington Rounds,) Medical World News, March 31, 1972.
187 (I suspect there is trouble ahead": Irvine H. Page, (The Cure of Cancer 1976,) Journal of Laboratory and Clinical Medicine 77, no. 3 (1971): 357–60.
187 (If Richard Milhous Nixon": (Tower Ticker,) Chicago Tribune, January 28,1971 .
187 (Don't worry about it": Benno Schmidt, oral history and memoir (gift

and property of Elizabeth Smith, New York).
187 In November 1971, Paul Rogers: For details of Representative Rogers's bill, see Rettig, Cancer Crusade, 250–75.
188 In December 1971, the House finally: Iwan W. Morgan, Nixon (London: Arnold, 2002), 72.
188 On December 23, 1971, on a cold, windswept afternoon: (Nixon Signs Cancer Bill; Cites Commitment to Cure,) New York Times, December 24, 1971.
188 $400 million for 1972: (The National Cancer Act of 1971,) Senate Bill 1828, enacted December 23, 1871 (P.L. 92–218), National Cancer Institute, http://legislative.cancer.gov/history/phsa/1971 (accessed December 2, 2009). Frank Rauscher, the director of the National Cancer Program, estimated the real numbers to have been $233 million in 1971, $378 million in 1972, $432 million in 1973, and $500 million in 1974. Frank Rauscher, (Budget and the National Cancer Program (NCP)", Cancer Research 34, no. 7 (1974): 1743–48.
188 If money was (frozen energy": Mary Lasker Oral History Project, Part 1, Session 7, p. 185.
188 The new bill, she told a reporter, (contained nothing": Ibid., Part 2, Session10 , p. 334.
188 Lasker and Sidney Farber withdrew: Ibid., Part 1, Session 7, p. 185; and Thomas Farber, interview with author, December 2007.
189 (Powerful? I don't know": (Mary Lasker: Still Determined to Beautify the City and Nation,) New York Times, April 28, 1974.
189 (A crash program can produce only one result": Chicago Tribune, June 23,1971 , p. 16.
189 On March 30, 1973, in the late afternoon: Denis R. Miller, (A Tribute to Sidney Farber—the Father of Modern Chemotherapy,) British Journal of Haematology26–20 :(2006) 134 ; (Dr. Sidney Farber, a Pioneer in Children's Cancer Research; Won Lasker Award,) New York Times, March 31, 1973. Also see Mary Lasker, (A Personal Tribute to Sidney Farber, M.D. (1903–1973),) CA: A Cancer Journal for Clinicians 23, no. 4 (1973): 256–57.
190 (Surely,) she wrote, (the world will never be the same": Lasker, (A Personal Tribute."

مراجع الفصل الثالث

(هل يمكنك إخراجي إذا لم أتحسن؟)

191 Oft expectation fails: William Shakespeare, All's Well That Ends Well (New York: Macmillan, 1912), act 2, scene 1, lines 145–47, p. 34.
191 I have seen the moment of my greatness flicker: T. S. Eliot, (The Love Song of J. Alfred Prufrock,) lines 84–86, The Norton Anthology of Poetry, 4th ed. (New York: Norton, 1996), 1232.
191 You are absolutely correct: Frank Rauscher, letter to Mary Lasker, March 18,1974 , Mary Lasker Papers, Box 118.
"In God we trust. All others [must] have data"
193 In science, ideology tends to corrupt: (Knowledge Dethroned,) New York Times, September 28, 1975.
193 Orthodoxy in surgery is like orthodoxy in other departments: G. Keynes, "Carcinoma of the Breast, the Unorthodox View,) Proceedings of the Cardiff Medical Society, April 1954, 40–49.
193 You mean I had a mastectomy for nothing?: Untitled document, 1981, Rose Kushner Papers, 1953–90, Box 43, Harvard University.
194 (In my own surgical attack on carcinoma": Cushman Davis Haagensen, Diseases of the Breast (New York: Saunders, 1971), 674.
194 Halsted's (centrifugal theory": W. S. Halsted, (The Results of Operations for the Cure of the Cancer of Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June1889 to January 1894,) Johns Hopkins Hospital Bulletin 4 (1894): 497–555.
194 (To some extent,) he wrote: Haagensen, Diseases of the Breast, 674.
194 (operated on cancer of the breast solely": D. Hayes Agnew, The Principles and Practice of Surgery, Being a Treatise on Surgical Diseases and Injuries, 2nd ed.
(Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1889), 3: 711.
194 (I do not despair of carcinoma being cured": Ibid.
195 at St. Bartholomew's Hospital in London: G. Keynes, (The Treatment of Primary Carcinoma of the Breast with Radium,) Acta Radiologica 10 (1929): 393–401; G. Keynes, (The Place of Radium in the Treatment of Cancer of the Breast,) Annals of Surgery 106 (1937): 619–30. For biographical details, see W. LeFanu, (Sir Geoffrey Keynes (1887–1982),) Bulletin of the History of Medicine 56, no. 4 (1982): 571–73.
195 In August 1924, Keynes examined a patient: (The Radiation Treatment

of Carcinoma of the Breast,) St. Bartholomew's Hospital Reports, vol. 60, ed. W. McAdam Eccles et al. (London: John Murray, 1927), 91–93.
195 (The ulcer rapidly heal[ed]": Ibid.
195 (extension of [the] operation beyond a local removal": Ibid., 94.
196 the lumpectomy: Roger S. Foster Jr., (Breast Cancer Detection and Treatment: A Personal and Historical Perspective,) Archives of Surgery 138, no. 4408–397 :(2003) .
196 George Barney Crile: Ibid.; G. Crile Jr., (The Evolution of the Treatment of Breast Cancer,) Breast Cancer: Controversies in Management, ed. L. Wise and H.
Johnson Jr. (Armonk, NY: Futura Publishing Co., 1994).
196 Crile's father. George Crile Sr.: Narendra Nathoo, Frederick K. Lautzenheiser, and Gene H. Barnett, (The First Direct Human Blood Transfusion: the Forgotten Legacy of George W. Crile,) Neurosurgery 64 (2009): 20–26; G. W. Crile, Hemorrhage and Transfusion: An Experimental and Clinical Research (New York: D.
Appleton, 1909).
196 Political revolutions, the writer Amitav Ghosh writes: Amitav Ghosh, Dancing in Cambodia, at Large in Burma (New Delhi: Ravi Dayal, 1998), 25.
196 Crile Jr. was beginning to have his own doubts: Foster, (Breast Cancer Detection and Treatment"; George Crile, The Way It Was: Sex, Surgery, Treasure and Travel (Kent, OH: Kent University Press, 1992), 391–400.
197 Crile soon gave up on the radical mastectomy: George Crile Jr., (Treatment of Breast Cancer by Local Excision,) American Journal of Surgery 109 (1965): 400–403; George Crile Jr., (The Smaller the Cancer the Bigger the Operation? Rational of Small Operations for Small Tumors and Large Operations for Large Tumors,) Journal of the American Medical Association 199 (1967): 736–38; George Crile Jr., A Biologic Consideration of Treatment of Breast Cancer (Springfield, IL: Charles C. Thomas,1967); G. Crile Jr. and S. O. Hoerr, (Results of Treatment of Carcinoma of the Breast by Local Excision,) Surgery, Gynecology, and Obstetrics 132 (1971): 780–82.
197 two statisticians, Jerzy Neyman and Egon Pearson: J. Neyman and E. S. Pearson, (On the Use and Interpretation of Certain Test Criteria for Purposes of Statistical Inference. Part I,) Biometrika 20A, nos. 1–2 (1928): 175–240; J. Neyman and E. S. Pearson, (On the Use and Interpretation

of Certain Test Criteria for Purposes of Statistical Inference. Part II,) Biometrika 20A, nos. 3–4 (1928): 263–94.
198 (Go thou and do likewise": Haagensen, Diseases of the Breast, 674.
198 It took a Philadelphia surgeon: Kate Travis, (Bernard Fisher Reflects on a Half-Century's Worth of Breast Cancer Research,) Journal of the National Cancer Institute 97, no. 22 (2005): 1636–37.
199 (It has become apparent": Bernard Fisher, Karnosfky Memorial Lecture transcript, Rose Kushner papers, Box 4, File 62, Harvard University.
199 Thalidomide, prescribed widely to control: Phillip Knightley, Suffer the Children: The Story of Thalidomide (New York: Viking Press, 1979).
199 In Texas, Jane Roe: Roe v. Wade, 410 U.S. 113 (1973).
199 (Refuse to submit to a radical mastectomy": (Breast Cancer: Beware of These Danger Signals,) Chicago Tribune, October 3, 1973.
199 Rachel Carson, the author of Silent Spring: Ellen Leopold, A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century (Boston: Beacon Press, 1999), 199.
200 Betty Rollin and Rose Kushner: Betty Rollin, First, You Cry (New York: Harper, 2000); Rose Kushner, Why Me? (Philadelphia: Saunders Press, 1982).
200 (Happily for women,) Kushner wrote: Rose Kushner papers, Box 2, File 22; Kushner, Why Me?200 In 1967, bolstered by the activism: See Fisher's NSABP biography at http://www .nsabp.pitt.edu/BCPT_Speakers_Biographies.asp (accessed January 11,2010).
200 (The clinician, no matter how venerable": Bernard Fisher, (A Commentary on the Role of the Surgeon in Primary Breast Cancer,) Breast Cancer Research and Treatment 1 (1981): 17–26.
200 (In God we trust": (Treating Breast Cancer: Findings Question Need for Removal,) Washington Post, October 29, 1979.
200 (To get a woman to participate in a clinical trial": (Bernard Fisher in Conversation,) Pitt Med Magazine (University of Pittsburgh School of Medicine magazine), July 2002.
200 Fisher's NSABP mastectomy trial: Bernard Fisher et al., (Findings from NSABP Protocol No. B-04: Comparison of Radical Mastectomy with Alternative Treatments. II. The Clinical and Biological Significance of Medial-Central Breast Cancers,) Cancer 48, no. 8 (1981): 1863–72.

• عالم الأورام المبتسم

202 Few doctors in this country: Rose Kushner, (Is Aggressive Adjuvant Chemotherapy the Halsted Radical of the '80s?) CA: A Cancer Journal for Clinicians 34, no. 6 (1984): 345–51.
202 And it is solely by risking life: Georg Wilhelm Friedrich Hegel, The Phenomenology of Mind (New York: Humanities Press, 1971), 232.
202 (large-scale chemotherapeutic attack": James D. Hardy, The World of Surgery, 1945–1985: Memoirs of One Participant (Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1986), 216.
202 (our trench and our bunker": Mickey Goulian, interview with author, December 2005.
202 (Wandering about the NIH clinical center": Stewart Alsop, Stay of Execution: A Sort of Memoir (New York: Lippincott, 1973), 218.
203 (Although this was a cancer ward": Kathleen R. Gilbert, ed. The Emotional Nature of Qualitative Research (Boca Raton, FL: CRC Press, 2001).
203 (accepted roles, a predetermined outcome, constant stimuli": Gerda Lerner, A Death of One's Own (New York: Simon and Schuster, 1978), 71.
203 (yellow and orange walls in the corridors": (Cancer Ward Nurses: Where 'C' Means Cheerful,) Los Angeles Times, July 25, 1975.
203 the nurses wore uniforms with plastic yellow buttons: Alsop, Stay of Execution, 52.
203 (Saving the individual patient": Ibid., 84.
204 In 1965, at Michigan State University: Barnett Rosenberg, Loretta Van Camp, and Thomas Krigas, (Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode,) Nature 205, no. 4972 (1965): 698–99.
205 John Cleland: Larry Einhorn, interview with author, November 2009; also see Cure, Winter 2004; Craig A. Almeida and Sheila A. Barry, Cancer: Basic Science and Clinical Aspects (Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010), 259; (Survivor Milks Life for All It's Worth,) Purdue Agriculture Connections, Spring 2006; (John Cleland Carried the Olympic Torch in 2000 When the Relay Came through Indiana,) Friends 4 Cures, http://www.friends4cures.org/cure_mag_article.shtml (accessed January 9, 2010).
205 (I cannot remember what I said": John Cleland, Cure, Winter 2004.
205 By 1975, Einhorn had treated: Einhorn, interview with author, December2009 .

205 (Walking up to that podium": Ibid.
205 (It was unforgettable": Ibid. Also see (Triumph of the Cure,) Salon, July 29,1999 , http://www.salon.com/health/feature/199929/07//lance/index.html (accessed November 30, 2009).
205 Margaret Edson's play Wit: Margaret Edson, Wit (New York: Dramatists Play Service, 1999).
205 (You may think my vocabulary": Ibid., 28.
206 (We want and need and seek better guidance": Howard E. Skipper, (Cancer Chemotherapy Is Many Things: G.H.A. Clowes Memorial Lecture,) Cancer Research31 , no. 9 (1971): 1173–80.
206 There was Taxol: Monroe E. Wall and Mansukh C. Wani, (Camptothecin and Taxol: Discovery to Clinic—Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture", Cancer Research 55 (1995): 753–60; Jordan Goodman and Vivien Walsh, The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug (Cambridge, England: Cambridge University Press, 2001).
206 Adriamycin, discovered in 1969: F. Arcamone et al., (Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a New Antitumor Antibiotic from S. Peucetius var. caesius", Biotechnology and Bioengineering 11, no. 6 (1969): 1101–10.
206 could irreversibly damage the heart: C. A. J. Brouwer et al., (Long-Term Cardiac Follow-Up in Survivors of a Malignant Bone Tumor,) Annals of Oncology 17, no. 10 (2006): 1586–91.
206 Etoposide came from the fruit: A. M. Arnold and J. M. A. Whitehouse, "Etoposide: A New Anti-cancer Agent,) Lancet 318, no. 8252 (1981): 912–15.
206 Bleomycin, which could scar lungs without warning: H. Umezawa et al., "New Antibiotics, Bleomycin A and B,) Journal of Antibiotics (Tokyo) 19, no. 5 (1966):209–200 ; Nuno R. Grande et al., (Lung Fibrosis Induced by Bleomycin: Structural Changes and Overview of Recent Advances,) Scanning Microscopy 12, no. 3 (1996):94–487 ; R. S Thrall et al., (The Development of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Neutrophil-Depleted and Complement-Depleted Rats,) American Journal of Pathology 81–76 :(1981) 105.
207 (Did we believe we were going to cure cancer": George Canellos, interview with author.
207 In the mid-1970s: J. Ziegler, I. T. McGrath, and C. L. Olweny, (Cure of Burkitt's Lymphoma—Ten-Year Follow-Up of 157 Ugandan Patients,)

Lancet 3, no. 238–936 :(1979) (8149) . Also see Ziegler et al., (Combined Modality Treatment of Burkitt's Lymphoma,) Cancer Treatment Report 62, no. 12 (1978): 2031–34.
207 (Our applications skyrocketed": Ibid.
207 (There is no cancer that is not potentially curable": (Cancer: The Chill Is Still There,) Los Angeles Times, March 20, 1979.
208 the eight-in-one study: J. Russel Geyer et al., (Eight Drugs in One Day Chemotherapy in Children with Brain Tumors: A Critical Toxicity Appraisal,) Journal of Clinical Oncology 6, no. 6 (1988): 996–1000.
209 (When doctors say that the side effects are tolerable": (Some Chemotherapy Fails against Cancer,) New York Times, August 6, 1985.
209 (The smiling oncologist": Rose Kushner, (Is Aggressive Adjuvant Chemotherapy the Halsted Radical of the '80s?) 1984, draft 9, Rose Kushner papers. The phrase was deleted in the final text that appeared in 1984.
209 (Hexamethophosphacil with Vinplatin to potentiate": Edson, Wit, 31.

• اعرف عدوك

210 It is said that if you know your enemies: Sun Tzu, The Art of War (Boston: Shambhala, 1988), 82.
210 a urological surgeon, Charles Huggins: Luis H. Toledo-Pereyra, (Discovery in Surgical Investigation: The Essence of Charles Brenton Huggins,) Journal of Investigative Surgery 14 (2001): 251–52; Robert E. Forster II, (Charles Brenton Huggins22) September 1901–12 January 1997),) Proceedings of the American Philosophical Society 143, no. 2 (1999): 327–31.
211 Huggins's studies of prostatic fluid: C. Huggins et al., (Quantitative Studies of Prostatic Secretion: I. Characteristics of the Normal Secretion; the Influence of Thyroid, Suprarenal, and Testis Extirpation and Androgen Substitution on the Prostatic Output,) Journal of Experimental Medicine 70, no. 6 (1939): 543–56; Charles Huggins, "Endocrine-Induced Regression of Cancers.) Science 156, no. 3778 (1967): 1050–54; Tonse N. K. Raju, (The Nobel Chronicles. 1966: Francis Peyton Rous (1879–1970) and Charles Brenton Huggins (1901–1997), Lancet 354, no. 9177 (1999): 520.
212 (It was vexatious to encounter a dog": Huggins, (Endocrine-Induced Regression".
213 (Cancer is not necessarily autonomous": Ibid.

213 (Its growth can be sustained and propagated": Ibid.
213 In 1929, Edward Doisy, a biochemist: Edward A. Doisy, (An Autobiography,) Annual Review of Biochemistry 45 (1976): 1–12.
213 diethylstilbestrol (or DES): E. C. Dodds et al., (Synthetic Oestrogenic Compounds Related to Stilbene and Diphenylethane. Part I,) Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences 127, no. 847 (1939): 140–67; E. C.
Dodds et al., (Estrogenic Activity of Certain Synthetic Compounds,) Nature 141, no.
3562 (1938): 247–48; Edward Charles Dodds, Biochemical Contributions to Endocrinology: Experiments in Hormonal Research (Palo Alto, CA: Stanford University Press, 1957); Robert Meyers, D.E.S., the Bitter Pill (New York: Seaview/Putnam, 1983).
213 Premarin, natural estrogen purified: Barbara Seaman, The Greatest Experiment Ever Performed on Women: Exploding the Estrogen Myth (New York: Hyperion, 2004), 20–21.
213 he could inject them to (feminize) the male body: Huggins, "Endocrine-Induced Regression"; Charles Huggins et al., (Studies on Prostatic Cancer: II. The Effects of Castration on Advanced Carcinoma of the Prostate Gland,) Archives of Surgery 43 (1941): 209–23.
214 George Beatson and breast cancer: George Thomas Beatson, (On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases,) Lancet 2 (1896): 104–7; Serena Stockwell, (George Thomas Beatson, M.D. (1848–1933),) CA: A Cancer Journal for Clinicians 33 (1983): 105–7.
214 only about two-thirds of all women: Alexis Thomson, (Analysis of Cases in Which Oophorectomy was Performed for Inoperable Carcinoma of the Breast,) British Medical Journal 2, no. 2184 (1902): 1538–41.
214 (It is impossible to tell beforehand": Ibid.
215 a young chemist in Chicago: E. R. DeSombre, (Estrogens, Receptors and Cancer: The Scientific Contributions of Elwood Jensen,) Progress in Clinical and Biological Research 322 (1990): 17–29; E. V. Jensen and V. C. Jordan, (The Estrogen Receptor: A Model for Molecular Medicine,) Clinical Cancer Research 9, no. 6 (2003):89–1980 .
215 Ovarian removal produced many other severe side effects: R. Sainsbury, "Ovarian Ablation as a Treatment for Breast Cancer,) Surgical Oncology 12, no. 450–241 :(2003) .

216 (there was little enthusiasm": Jensen and Jordan, (The Estrogen Receptor".
216 Tamoxifen: Walter Sneader, Drug Discovery: A History (New York: John Wiley and Sons, 2005), 198–99; G. R. Bedford and D. N. Richardson, (Preparation and Identification of cis and trans Isomers of a Substituted Triarylethylene,) Nature 21234–733 :(1966) .
216 Originally invented as a birth control pill: M. J. Harper and A. L. Walpole, "Mode of Action of I.C.I. 46,474 in Preventing Implantation in Rats,) Journal of Endocrinology 37, no. 1 (1967): 83–92.
216 tamoxifen had turned out to have exactly the opposite effect: A. Klopper and M. Hall, (New Synthetic Agent for Induction of Ovulation: Preliminary Trials in Women,) British Medical Journal 1, no. 5741 (1971): 152–54.
216 Arthur Walpole and breast cancer: V. C. Jordan, (The Development of Tamoxifen for Breast Cancer Therapy: A Tribute to the Late Arthur L. Walpole,) Breast Cancer Research and Treatment 11, no. 3 (1988): 197–209.
216 Mary Cole's tamoxifen trial: M. P. Cole et al., (A New Anti-oestrogenic Agent in Late Breast Cancer: An Early Clinical Appraisal of ICI46474,) British Journal of Cancer 25, no. 2 (1971): 270–75; Sneader, Drug Discovery, 199.
217 In 1973, V. Craig Jordan: See V. C. Jordan, Tamoxifen: A Guide for Clinicians and Patients (Huntington, NY: PRR, 1996). Also see V. C. Jordan, (Effects of Tamoxifen in Relation to Breast Cancer,) British Medical Journal 6075 (June 11, 1977):35–1534 .

• رماد هالستيد

218 I would rather be ashes: Jack London, Tales of Adventure (Fayetteville, AR: Hannover House, 1956), vii.
218 Will you turn me out: Cicely Saunders, Selected Writings, 1958–2004, 1st ed. (Oxford: Oxford University Press, 2006), 71.
219 at the NCI, Paul Carbone, had launched a trial: Vincent T. DeVita, (Paul Carbone: 1931–2002,) Oncologist 7, no. 2 (2002): 92–93.
219 (Except for an occasional woman": Paul Carbone, (Adjuvant Therapy of Breast Cancer 1971–1981,) Breast Cancer Research and Treatment 2 (1985): 75–84.
220 With his own trial, the NSABP-04: B. Fisher et al., (Comparison

of Radical Mastectomy with Alternative Treatments for Primary Breast Cancer. A First Report of Results from a Prospective Randomized Clinical Trial,) Cancer 39 (1977): 2827–39.
220 In 1972, as the NCI was scouring the nation: G. Bonadonna et al., "Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer,) New England Journal of Medicine 294, no. 8 (1976): 405–10; Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu, (A History of Cancer Chemotherapy,) Cancer Research 68, no. 21 (2008):53–8643 .
220 (The surgeons were not just skeptical": Springer, European Oncology Leaders (Berlin, 2005), 159–65.
221 Fisher's tamoxifen trial: B. Fisher et al., (Adjuvant Chemotherapy with and without Tamoxifen in the Treatment of Primary Breast Cancer: 5-Year Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial,) Journal of Clinical Oncology 4, no. 4 (1986): 459–71.
223 (We were all more naive a decade ago": (Some Chemotherapy Fails against Cancer,) New York Times, August 6, 1985.
223 (We shall so poison the atmosphere of the first act": James Watson, New York Times, May 6, 1975.
225 (If there is persistent pain": J. C. White, (Neurosurgical Treatment of Persistent Pain,) Lancet 2, no. 5 (1950): 161–64.
225 (a window in [her] home": Saunders, Selected Writings, xiv.
225 care, she wrote, (is a soft word": ibid., 255.
225 (The resistance to providing palliative care to patients": Nurse J. N. (name withheld), interview with author, June 2007.
226 (The provision of . . . terminal care: Saunders, Selected Writings, 71.

• إحصاءات مرض السرطان

227 We must learn to count the living: Audre Lourde, The Cancer Journals, 2nd ed. (San Francisco: Aunt Lute, 1980), 54.
227 Counting is the religion of this generation: Gertrude Stein, Everybody's Autobiography (New York: Random House, 1937), 120.
227 (These registries,) Cairns wrote in an article: John Cairns, (Treatment of Diseases and the War against Cancer,) Scientific American 253, no. 5 (1985): 51–59.
229 John Bailar and Elaine Smith's analysis: J. C. Bailar III and E. M. Smith, "Progress against Cancer?) New England Journal of Medicine 314,

no. 19 (1986):32–1226 .
231 cancer mortality was not declining: This was not unique to the United States; the statistics were similarly grim across Europe. In 1985, a separate analysis of age-adjusted cancer mortality across twenty-eight developed countries revealed an increase in cancer mortality of about 15 percent.
231 There is (no evidence": Bailar and Smith, (Progress against Cancer?"
231 (a thorn in the side of the National Cancer Institute": Gina Kolata, (Cancer Progress Data Challenged,) Science 232, no. 4753 (1986): 932–33.
232 As evidence, they pointed to a survey: See E. M. Greenspan, (Commentary on September 1985 NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer,) Cancer Investigation 4, no. 5 (1986): 471–75. Also see Ezra M. Greenspan, letter to the editor, New England Journal of Medicine 315, no. 15964 :(1986) .
232 (The problem with reliance on a single measure": Lester Breslow and William G. Cumberland, (Progress and Objectives in Cancer Control,) Journal of the American Medical Association 259, no. 11 (1988): 1690–94.
233 (Our purpose in making these calculations": Ibid. The order of the quotation has been inverted for the purpose of this narrative.
234 prevention research received: John Bailar interviewed by Elizabeth Farnsworth, (Treatment versus Prevention) (transcript), NewsHour with Jim Leher, PBS, May 29, 1997; Richard M. Scheffler and Lynn Paringer, (A Review of the Economic Evidence on Prevention,) Medical Care 18, no. 5 (1980): 473–84.
234 By 1992, this number had increased: Samuel S. Epstein, Cancer-Gate: How to Win the Losing Cancer War (Amityville, NY: Baywood Publishing Company, 2005),59 .
234 In 1974, describing to Mary Lasker: Letter from Frank Rauscher to Mary Lasker, March 18, 1974, Mary Lasker Papers, Box 118, Columbia University.
234 At Memorial Sloan-Kettering in New York: Ralph W. Moss, The Cancer Syndrome (New York: Grove Press, 1980), 221.
234 (not one) was able to suggest an (idea": Edmund Cowdry, Etiology and 427 Prevention of Cancer in Man (New York: Appleton-Century, 1968), xvii.
234 Prevention, he noted drily: Moss, The Cancer Syndrome, 221.
234 (A shift in research emphasis": Bailar and Smith, (Progress against Cancer?"

مراجع الفصل الرابع

الوقاية خير من العلاج

235 It should first be noted: David Cantor, (Introduction: Cancer Control and Prevention in the Twentieth Century,) Bulletin of the History of Medicine 81 (2007):38–1 .
235 The idea of preventive medicine: (False Front in War on Cancer,) Chicago Tribune, February 13, 1975.
235 The same correlation could be drawn: Ernest L. Wynder letter to Evarts A.
Graham, June 20, 1950, Evarts Graham papers.

• التوابيت السوداء

237 When my mother died I was very young: (The Chimney Sweeper,) William Blake, The Complete Poetry and Prose of William Blake, ed. David V. Erdman (New York: Random House, 1982), 10.
237 It is a disease, he wrote: Percivall Pott and James Earles, The Chirurgical Works of Percivall Pott, F.R.S. Surgeon to St. Bartholomew's Hospital, a New Edition, with His Last Corrections, to Which Are Added, a Short Account of the Life of the Author, a Method of Curing the Hydrocele by Injection, and Occasional Notes and Observations, by Sir James Earle, F.R.S. Surgeon Extraordinary to the King (London: Wood and Innes, 177 :3 ,(1808.
238 (Syphilis,) as the saying ran: Michael J. O'Dowd and Elliot E. Philipp, The History of Obstetrics & Gynaecology (New York: Parthenon Publishing Group, 2000),228 .
238 In 1713, Ramazzini had published: Bernardino Ramazzini, De Morbis Artificum Diatriba (Apud Josephum Corona, 1743).
238 (All this makes it (at first) a very different case": Pott and Earles, Chirurgical Works, 3: 177.
239 Eighteenth-century England: See Peter Kirby, Child Labor in Britain, 1870–1750 (Hampshire, UK: Palgrave Macmillan, 2003). For details on chimney sweeps, see ibid., 9; and Parliamentary Papers 1852–52, 88, pt. 1, tables 25, 26.
239 (I wants a 'prentis": Charles Dickens, Oliver Twist, or The Parish Boy's Progress (London: J. M. Dent & Sons, 1920), 16.

239 In 1788, the Chimney Sweepers Act: Joel H. Wiener, Great Britain: The Lion at Home: A Documentary History of Domestic Policy, 1689–1973 (New York: Chelsea House Publishers, 1974), 800.
239 In 1761, more than a decade before: John Hill, Cautions against the Immoderate Use of Snuff (London: R. Baldwin and J. Jackson, 1761).
240 a self-professed (Bottanist, apothecary, poet": G. S. Rousseau, ed. The Letters and Papers of Sir John Hill, 1714–1775 (New York: AMS Press, 1982), 4.
240 (close, clouded, hot, narcotic rooms": George Crabbe, The Poetical Works of the Rev. George Crabbe: With his Letters and Journals, and His Life (London: John Murray, 1834), 3: 180.
240 By the mid-1700s, the state of Virginia: See Paul G. E. Clemens, (From Tobacco to Grain,) Journal of Economic History 35, no. 1: 256–59.
240 In England the import of tobacco: Kenneth Morgan, Bristol and the Atlantic Trade in the Eighteenth Century (Cambridge University Press, 1993), 152.
240 In 1855, legend runs, a Turkish soldier: See Richard Klein, Cigarettes Are Sublime (Durham, NC: Duke University Press, 1993), 134–35.
240 In 1870, the per capita consumption in America: Jack Gottsegen, Tobacco: A Study of Its Consumption in the United States (New York: Pittman, 1940).
241 A mere thirty years later, Americans: Ibid.
241 On average, an adult American smoked ten cigarettes: Harold F. Dorn, (The Relationship of Cancer of the Lung and the Use of Tobacco,) American Statistician 8, no.
5 (1954): 7–13.
241 By the early twentieth century, four out of five: Richard Peto, interview with author, September 2008.
241 (By the early 1940s, asking about a connection": Ibid.
242 (So has the use of nylon stockings": John Wilds and Ira Harkey, Alton Ochsner, Surgeon of the South (Baton Rouge: Louisiana State University Press, 1990),180 .
242 (the cigarette century": Allan M. Brandt, The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America (New York: Basic Books, 2007).

• الإمبراطور.. وجوارب النيلون

243 Whether epidemiology alone can: Sir Richard Doll, (Proof of Causality: Deduction from Epidemiological Observation,) Perspectives in Biology and Medicine 45515–499 :(2002) .
243 lung cancer morbidity had risen nearly fifteenfold: Richard Doll and A. Bradford Hill, (Smoking and Carcinoma of the Lung,) British Medical Journal 2, no.
4682 (1950): 739–48.
243 (matter that ought to be studied": Richard Peto, (Smoking and Death: The Past 40 Years and the Next 40,) British Medical Journal 309 (1994): 937–39.
243 In February 1947, in the midst of a bitterly cold: Ibid.
243 One expert, having noted parenthetically: British Public Records Office, file FD. 1, 1989, as quoted by David Pollock, Denial and Delay (Washington, DC: Action on Smoking and Health, 1989); full text available through Action on Smoking and Health, www.ash.org.
243 Yet the resources committed for the study: Medical Research Council 1947366/ and Ibid.
244 In the summer of 1948: Pollock, Denial and Delay, prologue. Also see Sir Richard Doll, (The First Report on Smoking and Lung Cancer,) in Ashes to Ashes: The History of Smoking and Health, Stephen Lock, Lois A. Reynolds, and E. M. Tansey, eds.
(Amsterdam: Editions Rodopi B.V., 1998), 129–37.
244 (The same correlation could be drawn to the intake of milk": Ernst L. Wynder, letter to Evarts A. Graham, June 20, 1950, Evarts Graham papers.
245 Wynder and Graham's trial: Ernst L. Wynder and Evarts A. Graham, "Tobacco Smoking as a Possible Etiologic Factor in Bronchiogenic Carcinoma: A Study of Six Hundred and Eighty-Four Proved Cases,) Journal of the American Medical Association 143 (1950): 329–38.
245 When Wynder presented his preliminary ideas: Ernst L. Wynder, (Tobacco as a Cause of Lung Cancer: Some Reflections,) American Journal of Epidemiology 14694–687 ,(1997) . Also see Jon Harkness, (The U.S. Public Health Service and Smoking in the 1950s: The Tale of Two More Statements,) Journal of the History of Medicine and Allied Sciences 62, no. 2 (2007): 171–212.

245 Doll and Hill's study: Doll and Hill, (Smoking and Carcinoma of the Lung".
246 When the price of cigarettes was increased: Richard Peto, personal interview.
Also see Virginia Berridge, Marketing Health: Smoking and the Discourse of Public Health in Britain (Oxford: Oxford University Press, 2007), 45.
246 By May 1, 1948, 156 interviews: David Pollock, (Denial and Delay", collections from the public record office files deposited in the Action on Smoking and Health archives, UK. Also see the Action on Smoking and Health Tobacco Chronology, http://www .ash.org.uk/ash_669pax88_ archive.htm (accessed January 21, 2010).
247 In the early 1940s, a similar notion had gripped: R. A. Fisher and E. B. Ford, "The Spread of a Gene in Natural Conditions in a Colony of the Moth Panaxia diminula L.,) Heredity 1 (1947): 143–74.
248 And the notion of using a similar cohort: Stephen Lock, Lois A. Reynolds, and E. M. Tansey, eds., Ashes to Ashes (Amsterdam: Editions Rodopi B.V., 1998), 137.
249 Doll and Hill's study of smoking habits and lung cancer in doctors: Richard Doll and A. Bradford Hill, (The Mortality of Doctors in Relation to Their Smoking Habits: A Preliminary Report,) British Medical Journal 1, no. 4877 (1954): 1451–55.

• لص في الليل

250 By the way, [my cancer]: Evarts Graham, letter to Ernst Wynder, February 6,1957 , Evarts Graham papers.
250 We believe the products that we make: (A Frank Statement to Cigarette Smokers,) New York Times, January 4, 1954.
250 Cigarette sales had climbed: See, for instance, Richard Kluger, Ashes to Ashes (New York: Vintage Books, 1997), 104–6, 123, 125. Also see Verner Grise, U.S.
Cigarette Consumption: Past, Present and Future, conference paper, 30th Tobacco Workers Conference, Williamsburg, VA, 1983 (archived at http:// tobaccodocuments.org).
250 cigarette industry poured tens, then hundreds: For a succinct history of postwar advertising campaigns of cigarette makers see Kluger, Ashes to Ashes, 80–298.

251 (More doctors smoke Camels": See, for example, Life, October 6, 1952, back cover.
251 At the annual conferences of the American Medical Association: See Martha N. Gardner and Allan M. Brandt, ('The Doctors' Choice Is America's Choice': The Physician in US Cigarette Advertisements, 1930–1953,) American Journal of Public Health 96, no. 2 (2006): 222–32.
251 In 1955, when Philip Morris: Katherine M. West, (The Marlboro Man: The Making of an American Image,) American Studies at the University of Virginia website, http://xroads.virginia.edu/~CLASS/marlboro/mman.html (accessed December 23, 2009).
251 (Man-sized taste of honest tobacco": Ibid.
251 By the early 1960s, the gross annual sale: Estimated from U.S. Surgeon General's report on per capita consumption rates for 1960–1970.
251 On average, Americans were consuming: Jeffrey E. Harris, (Patterns of Cigarette Smoking,) The Health Consequences of Smoking for Women: A Report of the Surgeon General (Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,342–15 ,(1980 . Also see Allan Brandt, The Cigarette Century, 97.
251 On December 28, 1953, three years before: (Notes on Minutes of the Tobacco Industry Research Committee Meeting—December 28, 1953,) John W. Hill papers, (Selected and Related Documents on the Topic of the Hill & Knowlton Public Relations Campaign Formulated on Behalf of the Tobacco Industry Research Committee,) State Historical Society of Wisconsin, http://www.ttlaonline.com/HKWIS/12307.pdf (accessed December 23, 2009).
252 The centerpiece of that counterattack: (Frank Statement,) New York Times.
253 In January 1954, after a protracted search: Brandt, Cigarette Century, 178.
254 In a guest editorial written for the journal: C. C. Little, (Smoking and Lung Cancer,) Cancer Research 16, no. 3 (1956): 183–84.
254 In a stinging rebuttal written to the editor: Evarts A. Graham, (To the Editor of Cancer Research,) Cancer Research 16 (1956): 816–17.
254 (We may subject mice, or other laboratory animals": Sir Austin Bradford Hill, Statistical Methods in Clinical and Preventative Medicine (London: Livingstone,378 ,(1962 .
254 Graham had invented a (smoking machine": Ernst L. Wynder, Evarts A.

Graham, and Adele B. Croninger, (Experimental Production of Carcinoma with Cigarette Tar,) Cancer Research 13 (1953): 855–64.
255 Forbes magazine had famously spoofed the research: Forbes 72 (1953): 20.
255 Bradford Hill's nine criteria for epidemiology: Sir Austin Bradford Hill, (The Environment and Disease: Association or Causation?) Proceedings of the Royal Society of Medicine 58, no. 5 (1965): 295–300.
256 (Perhaps you have heard that": Letter from Evarts Graham to Alton Ochsner, February 14, 1957, Evarts Graham papers.
257 In the winter of 1954, three years before: Alton Ochsner, Smoking and Cancer: A Doctor's Report (New York: J. Messner, 1954).

• بيان تحذيري

258 Our credulity would indeed be strained: Eva Cooper v. R. J. Reynolds Tobacco Company, 256 F.2d 464 (1st Cir., 1958).
258 Certainly, living in America in the last half: Burson Marsteller (PR firm) internal document, January 1, 1988. Cipollone postverdict document available at the UCSF Legacy Tobacco Documents Library.
258 In the summer of 1963, seven years after: See Richard Kluger, Ashes to Ashes, 254–55.
258 Auerbach's paper describing the lesions: O. Auerbach and A. P. Stout, (The Role of Carcinogens, Especially Those in Cigarette Smoke, in the Production of Precancerous Lesions,) Proceedings of the National Cancer Conference 4 (1960):304–297 .
259 Auerbach's three visitors that morning: See Kluger, Ashes to Ashes, 254.
259 In 1961, the American Cancer Society: (The 1964 Report on Smoking and Health,) Reports of the Surgeon General, Profiles in Science: National Library of Medicine, http://profiles.nlm.nih.gov/NN/Views/Exhibit/narrative/smoking.html (accessed December 26, 2009); U.S. Surgeon General. (Smoking and Health,) Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, Public Health Service publication no. 1103 (Washington, DC: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1964).
260 (a reluctant dragon": Lester Breslow, A History of Cancer Control in the United States, 1946–1971 (Bethesda, MD: U.S. National Cancer Institute, 1979), 4: 24.

260 he announced that he would appoint an advisory committee: U.S. Surgeon General's report: Smoking and Health, 1964.
261 Data, interviews, opinions, and testimonies: Ibid.
261 Each member of the committee: Ibid. Also see Kluger, Ashes to Ashes, 45–243.
262 (The word 'cause,') the report read: U.S. Surgeon General's report: Smoking and Health.
262 Luther Terry's report, a leatherbound, 387-page: (1964 Report on Smoking and Health".
262 (While the propaganda blast was tremendous": George Weissman memo to Joseph Cullman III, January 11, 1964, Tobacco Documents Online, http://tobaccodocuments.org/landman/1005038559–8561.html (accessed December 26,2009).
263 the commission's shining piece of lawmaking: Annual Report of the Federal Trade Commission (Washington DC: United States Printing Office, 1950), 65.
263 In 1957, John Blatnik, a Minnesota chemistry teacher: (Making Cigarette Ads Tell the Truth,) Harper's, August 1958.
263 The FTC had been revamped: (Government: The Old Lady's New Look", Time, April 16, 1965.
264 A week later, in January 1964: Federal Trade Commission, (Advertising and Labeling of Cigarettes. Notice of Rule-Making Proceeding for Establishment of Trade Regulation Rules,) Federal Register, January 22, 1964, 29:530–32.
264 they voluntarily requested regulation by Congress: (The Quiet Victory of the Cigarette Lobby: How It Found the Best Filter Yet—Congress,) Atlantic, September1965 .
264 Entitled the Federal Cigarette Labeling and Advertising Act: Cigarette Labeling and Advertising Act, Title 15, chap. 36, 1965; (Quiet Victory of the Cigarette Lobby".
265 In the early summer of 1967, Banzhaf: John F. Banzhaf III v. Federal Communications Commission et al., 405 F.2d 1082 (D.C. Cir. 1968).
266 (The advertisements in question": Ibid.
266 (a squadron of the best-paid lawyers in the country": John Banzhaf, interview with author, June 2008.
266 (Doubt is our product": (Smoking and Health Proposal,) 1969, Brown & Williamson Collection, Legacy Tobacco Documents Library, University of

California, San Francisco.
266 In 1968, a worn and skeletal-looking William Talman: A video of the ad is available at http://www.classictvads.com/smoke_1.shtml (accessed December 26, 2009).
267 The last cigarette commercial: See Brandt, Cigarette Century, 271.
267 He had already died: (William Hopper, Actor, Dies; Detective in 'Perry Mason,' 54,) New York Times, March 7, 1970.
267 cigarette consumption in America plateaued: U.S. Department of Agriculture, Tobacco Situation and Outlook Report, publication no. TBS-226 (Washington, DC: U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service, Commodity Economics Division, April 1994) table 2; G. A. Glovino, (Surveillance for Selected Tobacco-Use Behaviors—United States, 1900–1994,) Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summaries 43, no. 3 (1994): 1–43.
267 (Statistics,) the journalist Paul Brodeur once wrote: Paul Brodeur, Outrageous Misconduct: The Asbestos Industry on Trial (New York: Pantheon Books,1985).
267 She represented the midpoint: See (Women and Smoking,) Report of the U.S. Surgeon General 2001, and prior report from 1980.
268 ([It's] a game only for steady nerves": See, for example, Popular Mechanics, November 1942, back cover.
268 (never twittery, nervous or jittery": Redd Evans and John Jacob Loeb, "Rosie the Riveter) (New York: Paramount Music Corp., 1942).
269 Marc Edell, a New Jersey attorney: For details of Cipollone's case see Cipollone v. Liggett Group, Inc., 505 U.S. 504 (1992).
269 (deaf, dumb and blind": Ibid.
269 In the three decades between 1954 and 1984: Burson Marsteller (PR firm), Position Paper, History of Tobacco Litigation Third Draft, May 10, 1988.
270 (Plaintiff attorneys can read the writing": Burson Marsteller (PR firm), internal document, Cipollone postverdict communication plan, January 1, 1988.
270 In one letter, Fred Panzer: David Michaels, Doubt Is Their Product: How Industry's Assault on Science Threatens Your Health (Oxford: Oxford University Press,11 ,(2008 . Also see Brown and Williamson (B & W), (Smoking and Health Proposal,) B & W document no. 680561778,1786-1969, available at http://legacy.library.ucsf.edu/tid/nvs40f00.

270 (In a sense, the tobacco industry may be thought": (Research Planning Memorandum on the Nature of the Tobacco Business and the Crucial Role of Nicotine Therein,) April 14, 1972, Anne Landman's Collection, Tobacco Documents Online, http://tobaccodocuments.org/landman/501877121–7129.html (accessed December 26,2009).
271 (Think of the cigarette pack as a storage container": (Motives and Incentives in Cigarette Smoking,) 1972, Anne Landman's Collection, Tobacco Documents Online, http://tobaccodocuments.org/landman/2024273959–3975.html (accessed December 26, 2009).
271 Edell quizzed Liggett's president: Cipollone v. Liggett Group, Inc., et al., transcript of proceedings [excerpt], Tobacco Products Litigation Reporter 3, no. 33.268–3.2261 :(1988) .
271 the Cipollone cancer trial appeared before the court in 1987: See Cipollone v. Liggett Group, Inc., et al., 893 F.2d 541 (1990); Cipollone v. Liggett Group, Inc., et al., 505 U.S. 504 (1992).
272 By 1994, the per capita consumption of cigarettes in America: (Trends in Tobacco Use,) American Lung Association Research and Program Services Epidemiology and Statistics Unit, July 2008, http://www.lungusa.org/finding-cures/for-professionals/epidemiology-and-statistics-rpts.html (accessed December 27, 2009).
272 Among men, the age-adjusted incidence: (Trends in Lung Cancer Morbidity and Mortality,) American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit, Research and Program Services Division, September 2008, http://www.lungusa.org/finding-cures/for-professionals/epidemiology-and-statistics-rpts.html (accessed December 27, 2009).
272 In 1994, in yet another landmark case: (Mississippi Seeks Damages from Tobacco Companies,) New York Times, May 24, 1994.
272 (You caused the health crisis": Ibid.
273 Several other states then followed: (Tobacco Settlement Nets Florida 11.3$B,) USA Today, August 25, 1997; (Texas Tobacco Deal Is Approved,) New York Times, January 17, 1998.
273 In June 1997, facing a barrage: The Master Settlement Agreement is available online from the Office of the Attorney General of California, http://www.ag.ca.gov/tobacco/msa.php (accessed December 27, 2009).
273 Tobacco smoking is now a major preventable cause: Gu et al., (Mortality Attributable to Smoking in China,) New England Journal of Medicine 360, no. 2 (2009):59–150 ; P. Jha et al., (A Nationally

Representative Case-Control Study of Smoking and Death in India,) New England Journal of Medicine 358, no. 11 (2008): 1137–47.
273 Richard Peto, an epidemiologist at Oxford: Ibid.
274 In China, lung cancer is already: Gu et al., (Mortality Attributable to Smoking in China".
274 In 2004, tobacco companies signed: Samet et al., (Mexico and the Tobacco Industry,) BMJ 3 (2006): 353–55.
274 In the early 1990s, a study noted, British American Tobacco: Gilmore et al., "American Tobacco's Erosion of Health Legislation in Uzbekistan,) BMJ 332 (2006):58–355 .
274 Cigarette smoking grew by about 8 percent: Ibid.
274 In a recent editorial in the British Medical Journal: Ernesto Sebrié and Stanton A. Glantz, (The Tobacco Industry in Developing Countries,) British Medical Journal 332, no. 7537 (2006): 313–14.

• المزيد والمزيد من الفضول

276 You're under a lot of stress: Transcript of interview with Barry Marshall and an anonymous interviewer, National Health and Medical Research Council archives, Australia.
276 In the early 1970s, for instance, a series of studies: J. S. Harrington, "Asbestos and Mesothelioma in Man,) Nature 232, no. 5305 (1971): 54–55; P. Enterline, P. DeCoufle, and V. Henderson, (Mortality in Relation to Occupational Exposure in the Asbestos Industry,) Journal of Occupational Medicine 14, no. 12 (1972): 897–903; "Asbestos, the Saver of Lives, Has a Deadly Side,) New York Times, January 21, 1973; "New Rules Urged For Asbestos Risk,) New York Times, October 5, 1975.
277 In 1971, yet another such study identified: Arthur L. Herbst, Howard Ulfelder, and David C. Poskanzer, New England Journal of Medicine 284, no. 15 (1971):81–878 .
277 In the late 1960s, a bacteriologist named Bruce Ames: Bruce N. Ames et al., "Carcinogens Are Mutagens: A Simple Test System Combining Liver Homogenates for Activation and Bacteria for Detection,) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 70, no. 8 (1973): 2281–85; Bruce N. Ames, (An Improved Bacterial Test System for the Detection and Classification of Mutagens and Carcinogens,) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

America 70, no. 3 (1973): 82–786.
278 So did X-rays, benzene compounds, and nitrosoguanidine: (Carcinogens as Frameshift Mutagens: Metabolites and Derivatives of 2-Acetylaminofluorene and Other Aromatic Amine Carcinogens,) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 69, no. 11 (1972): 3128–32.
278 Not every known carcinogen scored on the test: For DES, see Ishikawa et al., "Lack of Mutagenicity of Diethylstilbestrol Metabolite and Analog, (±)-Indenestrols A and B, in Bacterial Assays,) Mutation Research/ Genetic Toxicology 368, nos. 3–465–261 :(1996) ; for asbestos, see K. Szyba and A. Lange, (Presentation of Benzo(a) pyrene to Microsomal Enzymes by Asbestos Fibers in the Salmonella/Mammalian Microsome Mutagenicity Test,) Environmental Health Perspectives 51 (1983): 337–41.
278 A biochemistry student at Oxford: Marc A. Shampo and Robert A. Kyle, "Baruch Blumberg—Work on Hepatitis B Virus,) Mayo Clinic Proceedings 78, no. 91186 :(2003) .
279 The work of Baruch Blumberg: Baruch S. Blumberg, (Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B,) Science 197, no. 4298 (1977): 17–25; Rolf Zetterström, "Nobel Prize to Baruch Blumberg for the Discovery of the Aetiology of Hepatitis B", Acta Paediatrica 97, no. 3 (2008): 384–87; Shampo and Kyle, (Baruch Blumberg,) 1186.
279 Blumberg began to scour far-flung places: A. C. Allison et al., (Haptoglobin Types in British, Spanish, Basque and Nigerian African Populations,) Nature 181 (1958):25–824 .
279 In 1964, after a brief tenure at the NIH: Zetterstöm, (Nobel Prize to Baruch Blumberg".
279 One blood antigen that intrigued him: Baruch S. Blumberg, Harvey J. Alter, and Sam Visnich, (A 'New' Antigen in Leukemia Sera,) Journal of the American Medical Association 191, no. 7 (1965): 541–46.
279 In 1966, Blumberg's lab set out to characterize: Baruch S. Blumberg et al., "A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia, and Hepatitis", Annals of Internal Medicine 66, no. 5 (1967): 924–31.
279 Au and hepatitis: Blumberg, (Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B".
280 (roughly circular . . . about forty-two nanometers": Baruch Blumberg, Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus (Princeton: Princeton University Press, 2002),115 .

280 By 1969, Japanese researchers: Baruch S. Blumberg, (Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B."; K. Okochi and S. Murakami, (Observations on Australia Antigen in Japanese,) Vox Sanguinis 15, no. 5 (1968): 374–85.
280 But another illness soon stood out: Blumberg, Hepatitis B, 155.
281 (discipline-determined rigidity of the constituent institutes": Ibid., 72.
281 By 1979, his group had devised one: Ibid., 134–46.
282 (Since the early days of medical bacteriology": J. Robin Warren, "Helicobacter: The Ease and Difficulty of a New Discovery (Nobel Lecture)", ChemMedChem 1, no. 7 (2006): 672–85.
282 Barry Marshall and Robin Warren's discovery of ulcer-causing bacteria: J. R.
Warren, (Unidentified Curved Bacteria on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis,) Lancet 321, no. 8336 (1983): 1273–75; Barry J. Marshall and J. Robin Warren, (Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration,) Lancet 323, no. 8390 (1984): 1311–15; Barry Marshall, Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists Who Discovered Helicobacters, 1982–1892 (Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2002); Warren, (Helicobacter: The Ease and Difficulty"; Barry J. Marshall, (Heliobacter Connections,) ChemMedChem 1, no. 8(2006): 783–802.
283 (On the morning of the experiment": Marshall, (Heliobacter Connections".
284 The effect of antibiotic therapy on cancer: Johannes G. Kusters, Arnoud H.
M. van Vliet, and Ernst J. Kuipers, (Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection", Clinical Microbiology Reviews 19, no. 3 (2006): 449–90.

• شبكة العنكبوت

286 It is to earlier diagnosis that we must look: J. P. Lockhart-Mummery, (Two Hundred Cases of Cancer of the Rectum Treated by Perineal Excision,) British Journal of Surgery 14 (1926–27): 110–24.
286 The greatest need we have today: Sidney Farber, letter to Etta Rosensohn, November 1962.
286 Lady, have you been (Paptized"?: (Lady, Have You Been 'Paptized'?) New York Amsterdam News, April 13, 1957.

286 George Papanicolaou: For an overview, see George A. Vilos, (After Office Hours: The History of the Papanicolaou Smear and the Odyssey of George and Andromache Papanicolaou,) Obstetrics and Gynecology 91, no. 3 (1998): 479–83; S.
Zachariadou-Veneti, (A Tribute to George Papanicolaou (1883–1962),) Cytopathology11 , no. 3 (2000): 152–57.
287 By the late 1920s: Zachariadou-Veneti, (Tribute to George Papanicolaou".
287 As one gynecologist archly remarked: Edgar Allen, (Abstract of Discussion on Ovarian Follicle Hormone,) Journal of the American Medical Association 85 (1925):405 .
287 Papanicolaou thus began to venture: George N. Papanicolaou, (The Cancer-Diagnostic Potential of Uterine Exfoliative Cytology,) CA: A Cancer Journal for Clinicians 7 (1957): 124–35.
288 (aberrant and bizarre forms": Ibid.
288 Papanicolaou published his method: G. N. Papanicolaou, (New Cancer Diagnosis,) Proceedings of the Third Race Betterment Conference (1928): 528.
288 (I think this work will be carried": Ibid.
288 Between 1928 and 1950: George A. Vilos, (After Office Hours,) Obstetrics and Gynecology 91 (March 1998): 3.
288 A Japanese fish and bird painter: George N. Papanicolaou, (The Cell Smear Method of Diagnosing Cancer,) American Journal of Public Health and the Nation's Health 38, no. 2 (1948): 202–5.
289 At a Christmas party in the winter of 1950: Irena Koprowska, A Woman Wanders through Life and Science (Albany: State University of New York Press, 1997),68–167 .
289 (It was a revelation": Ibid.
289 In 1952, Papanicolaou convinced the National Cancer Institute: Cyrus C. Erickson, (Exfoliative Cytology in Mass Screening for Uterine Cancer: Memphis and Shelby County, Tennessee,) CA: A Cancer Journal for Clinicians 5 (1955): 63–64.
289 In the initial cohort of about 150,000: Harold Speert, (Memorable Medical Mentors: VI. Thomas S. Cullen (1868–1953),) Obstetrical and Gynecological Survey 59, no. 8 (2004): 557–63.
289 557 women were found to have preinvasive cancers: Ibid.
290 In 1913, a Berlin surgeon named Albert Salomon: D. J. Dronkers et al., eds., The Practice of Mammography: Pathology, Technique, Interpretation,

Adjunct Modalities (New York: Thieme, 2001), 256.
291 (trabeculae as thin as a spider's web": H. J. Burhenne, J. E. Youker, and R.
H. Gold, eds., Mammography (symposium given on August 24, 1968, at the University of California School of Medicine, San Francisco) (New York: S. Karger, 1969), 109.
294 In the winter of 1963, three men set out: Sam Shapiro, Philip Strax, and Louis Venet, (Evaluation of Periodic Breast Cancer Screening with Mammography: Methodology and Early Observations,) Journal of the American Medical Association195 , no. 9 (1966): 731–38.
294 By the mid-1950s, a triad of forces: Thomas A. Hirschl and Tim B. Heaton, eds., New York State in the 21st Century (Santa Barbara, CA: Greenwood Publishing Group, 1999), 144.
294 By the early 1960s, the plan had enrolled: See, for instance, Philip Strax, "Screening for breast cancer,) Clinical Obstetrics and Gynecology 20, no. 4 (1977):802–781 .
295 Strax and Venet eventually outfitted a mobile van: Philip Strax, (Female Cancer Detection Mobile Unit,) Preventive Medicine 1, no. 3 (1972): 422–25.
295 (Interview . . . 5 stations X 12 women": Abraham Schiff quoted in Philip Strax, Control of Breast Cancer through Mass Screening (Philadelphia: Mosby, 1979),148 .
296 In 1971, eight years after the study: S. Shapiro et al., (Proceedings: Changes in 5-Year Breast Cancer Mortality in a Breast Cancer Screening Program,) Proceedings of the National Cancer Conference 7 (1972): 663–78.
296 (The radiologist,) he wrote: Philip Strax, (Radiologist's Role in Screening Mammography,) unpublished document quoted in Barron H. Lerner, ('To See Today with the Eyes of Tomorrow': A History of Screening Mammography,) Canadian Bulletin of Medical History 20, no. 2 (2003): 299–321.
296 (Within 5 years, mammography has moved": G. Melvin Stevens and John F.
Weigen, (Mammography Survey for Breast Cancer Detection. A 2-Year Study of 1,223 Clinically Negative Asymptomatic Women over 40,) Cancer 19, no. 1 (2006): 51–59.
296 (The time has come": Arthur I. Holleb, (Toward Better Control of Breast Cancer,) American Cancer Society press release, October 4, 1971 (New York: ACS Media Division), Folder: Breast Cancer Facts, quoted in Lerner, ('To See Today with the Eyes of Tomorrow".

296 the Breast Cancer Detection and Demonstration Project: Myles P. Cunningham, (The Breast Cancer Detection Demonstration Project 25 Years Later,) CA: A Cancer Journal for Clinicians 47, no. 3 (1997): 131–33.
298 Between 1976 and 1992, enormous parallel trials: See below for particular studies. Also see Madelon Finkel, ed., Understanding the Mammography Controversy (Westport, CT: Praeger, 2005), 101–5.
298 In Canada, meanwhile, researchers lurched: A. B. Miller, G. R. Howe, and C. Wall, (The National Study of Breast Cancer Screening Protocol for a Canadian Randomized Controlled Trial of Screening for Breast Cancer in Women,) Clinical Investigative Medicine 4, nos. 3–4 (1981): 227–58.
298 Edinburgh was a disaster: A. Huggins et al., (Edinburgh Trial of Screening for Breast Cancer: Mortality at Seven Years,) Lancet 335, no. 8684 (1990): 241–46; Denise Donovan et al., (Edinburgh Trial of Screening for Breast Cancer,) Lancet 335, no. 8695 (1990): 968–69.
298 The Canadian trial, meanwhile: Miller, Howe, and Wall, (National Study of Breast Cancer Screening Protocol".
298 For a critical evaluation of the CNBSS, HIP, and Swedish studies, see David Freedman et al., (On the Efficacy of Screening for Breast Cancer,) International Journal of Epidemiology 33, no. 1 (2004): 43–5.
298 Randomization problems in the Canadian National Breast Screening Study: Curtis J. Mettlin and Charles R. Smart, (The Canadian National Breast Screening Study: An Appraisal and Implications for Early Detection Policy,) Cancer 72, no. S4 (1993): 1461–65; John C. Bailar III and Brian MacMahon, (Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: A Review for Evidence of Subversion,) Canadian Medical Association Journal 156, no. 2 (1997): 193–99.
299 (Suspicion, like beauty": Cornelia Baines, Canadian Medical Association Journal 157 (August 1, 1997): 249.
299 (One lesson is clear": Norman F. Boyd, (The Review of Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: Is the Debate Over?) Canadian Medical Association Journal 156, no. 2 (1997): 207–9.
300 Migration into and out of the city: See, for instance, Scandinavian Journal of Gastroenterology 30 (1995): 33–43.
300 In 1976, forty-two thousand women enrolled: Ingvar Andersson et al., "Mammographic Screening and Mortality from Breast Cancer: The Malmö Mammographic Screening Trial,) British Medical Journal 297, no. 6654 (1988): 943–48.

300 (There was only one": Ingvar Andersson, interview with author, March 2010.
300 In 1988, at the end of its twelfth year: Andersson et al., (Mammographic Screening and Mortality.) Also Andersson, interview with author.
300 When the groups were analyzed by age: Ibid.
301 In 2002, twenty-six years after the launch of the original: Lennarth Nyström et al., (Long-Term Effects of Mammography Screening: Updated Overview of the Swedish Randomised Trials,) Lancet 359, no. 9310 (2002): 909–19.
301 Its effects, as the statistician Donald Berry describes it: Donald Berry, interview with author, November 2009.
301 Berry wrote, (Screening is a lottery": (Mammograms Before 50 a Waste of Time,) Science a Go Go, October 12, 1998, http://www.scienceagogo.com/news/ 19980912094305data_trunc_sys.shtml (accessed December 29, 2009).
302 (This is a textbook example": Malcolm Gladwell, (The Picture Problem: Mammography, Air Power, and the Limits of Looking,) New Yorker, December 13, 2004.
303 (All photographs are accurate": Richard Avedon, An Autobiography (New York: Random House, 1993); Richard Avedon, Evidence, 1944–1994 (New York: Random House, 1994).
304 (As the decade ended,) Bruce Chabner: Bruce Chabner, interview with author, August 2009.

• برنامج النخاع الذاتي لعلاج الأورام الصلبة

305 Then did I beat them: 2 Samuel 22:43 (King James Version).
306 Cancer therapy is like beating the dog: Anna Deveare Smith, Let Me Down Easy, script and monologue, December 2009.
306 (If a man die": William Carlos Williams, The Collected Poems of William Carlos Williams: 1939–1962 (New York: New Directions Publishing, 1991), 2: 334.
306 In his poignant memoir of his mother's illness: David Rieff, Swimming in a Sea of Death: A Son's Memoir (New York: Simon & Schuster, 2008), 6–10.
306 (Like so many doctors": Ibid., 8.
308 (To say this was a time of unreal": Abraham Verghese, My Own Country: A

Doctor's Story of a Town and Its People in the Age of AIDS (New York: Simon & Schuster, 1994), 24.
308 (There seemed to be little that medicine could not do": Ibid., 24.
309 E. Donnall Thomas, had shown that bone marrow: E. Donnall Thomas, "Bone Marrow Transplantation from the Personal Viewpoint,) International Journal of Hematology 81 (2005): 89–93.
309 In Thomas's initial trial at Seattle: E. Thomas et al., (Bone Marrow Transplantation,) New England Journal of Medicine 292, no. 16 (1975): 832–43.
310 (We have a cure for breast cancer": Craig Henderson, interview with Richard Rettig, quoted in Richard Rettig et al., False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer (Oxford: Oxford University Press, 2007), 29.
311 (It was an intensely competitive place": Robert Mayer, interview with author, July 2008.
311 In 1982, Frei recruited William Peters: Shannon Brownlee, (Bad Science and Breast Cancer,) Discover, August 2002.
311 In the fall of 1983, he invited Howard Skipper: William Peters, interview with author, May 2009.
312 a (seminal event": Ibid.
312 George Canellos, for one, was wary: George Canellos, interview with author, March 2008.
312 (We were going to swing and go for the ring": Brownlee, (Bad Science and Breast Cancer".
312 The first patient to (change history) with STAMP: Ibid., and Peters, interview with author.
313 (The ultimate trial of chemotherapeutic intensification": Peters, interview with author.
314 (Suddenly, everything broke loose": Ibid.
314 The woman was thirty-six years old: Ibid.
314 (the most beautiful remission you could have imagined": Ibid.
315 In March 1981, in the journal Lancet: Kenneth B. Hymes et al., (Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men—a Report of Eight Cases,) Lancet 318, no. 8247 (1981): 598–600.
316 (gay compromise syndrome": Robert O. Brennan and David T. Durack, (Gay Compromise Syndrome,) Lancet 318, no. 8259 (1981): 1338–39.
316 In July 1982, with an understanding of the cause: (July 27, 1982: A

Name for the Plague,) Time, March 30, 2003.
316 In a trenchant essay written as a reply: Susan Sontag, Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors (New York: Picador, 1990).
317 For Volberding, and for many of his earliest: See ACT UP Oral History Project, http://www.actuporalhistory.org/.
317 Volberding borrowed something more ineffable: Arthur J. Amman et al., The AIDS Epidemic in San Francisco: The Medical Response, 1981–1884, vol. 3 (Berkeley: Regional Oral History Office, the Bancroft Library, University of California, Berkeley, 1997).
317 (What we did here": Ibid.
318 In January 1982, as AIDS cases boomed: (Building Blocks in the Battle on AIDS,) New York Times, March 30, 1997; Randy Shilts, And the Band Played On (New York: St. Martin's Press).
318 In January 1983, Luc Montagnier's group: Shilts, And the Band Played On, 219; F. Barré-Sinoussi et al. (Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS),) Science 220, no. 4599 (1983): 868–71.
318 Gallo also found a retrovirus: Mikulas Popovic et al., (Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS,) Science 224, no. 4648 (1984): 497–500; Robert C. Gallo et al., "Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS,) Science 224, no. 4648 (1984): 500–503.
318 On April 23, 1984, Margaret Heckler: James Kinsella, Covering the Plague: AIDS and the American Media (Piscataway, NJ: Rutgers University Press, 1992), 84.
318 In the spring of 1987: Steven Epstein, Impure Science: AIDS, Activism, and the Politics of Knowledge (Berkeley: University of California Press, 1998), 219.
318 (genocide by neglect": Ibid., 221.
318 (Many of us who live in daily terror": (The F.D.A.'s Callous Response to AIDS,) New York Times, March 23, 1987.
318 (Drugs into bodies": Raymond A. Smith and Patricia D. Siplon, Drugs into Bodies: Global AIDS Treatment Activism (Santa Barbara, CA: Greenwood Publishing Group, 2006).
318 (The FDA is fucked-up": (Acting Up: March 10, 1987,) Ripples of Hope: Great American Civil Rights Speeches, ed. Josh Gottheimer (New

York: Basic Civitas Books, 2003), 392.
318 (Double-blind studies": (F.D.A.'s Callous Response to AIDS,) New York Times.
318 He concluded, (AIDS sufferers": Ibid.
320 By the winter of 1984, thirty-two women: Peters, interview with author.
320 (There was so much excitement within the cancer community": Donald Berry, interview with author, November 2009.
320 Peters flew up from Duke to Boston: Peters, interview with author.

• الخريطة ومظلة الهبوط

321 Oedipus: What is the rite of purification?: Sophocles, Oedipus the King.
321 Transplanters, as one oncologist: Craig Henderson, quoted in Brownlee, "Bad Science and Breast Cancer".
321 Nelene Fox and bone marrow transplantation: See Michael S. Lief and Harry M. Caldwell, And the Walls Came Tumbling Down: Closing Arguments that Changed the Way We Live, from Protecting Free Speech to Winning Women's Sufferage to Defending the Right to Die (New York: Simon & Schuster, 2004), 299–354; ($89 Million Awarded Family Who Sued H.M.O.,) New York Times, December 30, 1993.
322 On June 19, a retinue: Lief and Caldwell, And the Walls Came Tumbling Down, 310.
322 (You marketed this coverage to her": Ibid., 307.
323 In August 1992, Nelene Fox: Ibid., 309.
323 (The dose-limiting barrier": S. Ariad and W. R. Bezwoda, (High-Dose Chemotherapy: Therapeutic Potential in the Age of Growth Factor Support,) Israel Journal of Medical Sciences 28, no. 6 (1992): 377–85.
323 In Johannesburg, more than 90 percent: W. R. Bezwoda, L. Seymour, and R.
D. Dansey, (High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Rescue as Primary Treatment for Metastatic Breast Cancer: A Randomized Trial,) Journal of Clinical Oncology 13, no.
10 (1995): 2483–89.
324 On April 22, eleven months after: Lief and Caldwell, And the Walls Came Tumbling Down, 309.
324 In 1993 alone: Papers were assessed on www.pubmed.org.

324 (If all you have is a cold or the flu": Lief and Caldwell, And the Walls Came Tumbling Down, 234.
324 On the morning of December 28, 1993: Ibid.
324 That evening, it returned a verdict: ($89 Million Awarded Family,) New York Times.
325 In Massachusetts, Charlotte Turner: (Cancer Patient's Kin Sues Fallon) and "Coverage Denied for Marrow Transplant,) Worcester (MA) Telegram & Gazette, December 7, 1995; Erin Dominique Williams and Leo Van Der Reis, Health Care at the Abyss: Managed Care vs. the Goals of Medicine (Buffalo, NY: William S. Hein Publishing, 1997), 3.
325 Between 1988 and 2002: See Richard Rettig et al., eds., False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer (New York: Oxford University Press, 2007), 85, and Table 3.2.
325 (complicated, costly and potentially dangerous": Bruce E. Brockstein and Stephanie F. Williams, (High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Rescue for Breast Cancer: Yesterday, Today and Tomorrow,) Stem Cells 14, no. 1 (1996): 79–89.
325 Between 1991 and 1999, roughly forty thousand: JoAnne Zujewski, Anita Nelson, and Jeffrey Abrams, (Much Ado about Not . . . Enough Data,) Journal of the
National Cancer Institute 90 (1998): 200–209. Also see Rettig et al., False Hope, 137.
326 (Transplants, transplants, everywhere": Robert Mayer, interview with author, July 2008.
326 As Bezwoda presented the data: W. R. Bezwoda, (High Dose Chemotherapy with Haematopoietic Rescue in Breast Cancer,) Hematology and Cell Therapy 41, no. 2 (1999): 58–65. Also see Werner Bezwoda, plenary session, American Society of Clinical Oncology meeting, 1999 (video recordings available at www.asco.org).
326 three other trials presented that afternoon: Ibid.
326 At Duke, embarrassingly enough: Ibid.
326 (even a modest improvement": Ibid.
326 A complex and tangled trial from Sweden: Ibid.
326 (My goal here,) one discussant began: Ibid.
327 (People who like to transplant will continue to transplant": (Conference Divided over High-Dose Breast Cancer Treatment,) New York Times, May 19, 1999.

327 Investigation of Bezwoda's breast cancer study: Raymond B. Weiss et al., "High-Dose Chemotherapy for High-Risk Primary Breast Cancer: An On-Site Review of the Bezwoda Study,) Lancet 355, no. 9208 (2000): 999–1003.
328 Another patient record, tracked back to its origin: (Bezwoda,) Kate Barry (producer), archived in video format at http://beta.mnet.co.za/ Carteblanche, M-Net TV Africa (March 19, 2000).
328 (I have committed a serious breach of scientific honesty": (Breast Cancer Study Results on High-Dose Chemotherapy Falsified,) Imaginis, February 9, 2000, http://www .imaginis.com/breasthealth/news/ news2.09.00.asp (accessed January 2, 2010).
328 (By the late 1990s, the romance was already over": Robert Mayer, interview with author.
328 Maggie Keswick Jencks: Maggie Keswick Jencks, A View from the Front Line (London, 1995).
329 (There you are, the future patient": Ibid., 9.
330 In May 1997, exactly eleven years after: John C. Bailar and Heather L. Gornik, (Cancer Undefeated,) New England Journal of Medicine 336, no. 22 (1997):
1569–74.
332 Pressed on public television, he begrudgingly conceded: (Treatment vs.
Prevention,) NewsHour with Jim Lehrer, May 29, 1997, PBS, transcript available at http://www.pbs .org/newshour/bb/health/may97/cancer_5–29. html (accessed January 2, 2010).
332 ('Cancer' is, in truth, a variety of diseases": Barnett S. Kramer and Richard D. Klausner, (Grappling with Cancer—Defeatism versus the Reality of Progress,) New England Journal of Medicine 337, no. 13 (1997): 931–35. PART FIVE:

مراجع الفصل الخامس

(نسخة مشوهة من أنفسنا الطبيعية)

335 It is vain to speak of cures: Robert Burton, The Anatomy of Melancholy (: C. Armstrong and Son, 1893), 235.
335 You can't do experiments to see: Samuel S. Epstein, Cancer-Gate: How to Win the Losing Cancer War (Amityville, NY: Baywood Publishing Company, 2005), 57.
335 What can be the (why) of these happenings?: Peyton Rous, (The Challenge to Man of the Neoplastic Cell,) Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963–1970 (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1972).

• سبب موحد

340 As early as 1858: Rudolf Virchow, Lecture XX, Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology, trans. Frank Chance (London: Churchill, 1860). The passage on irritation appears on page 488 of the translated version: (A pathological tumor in man forms . . . where any pathological irritation occurs . . . all of them depend upon a proliferation of cells".
340 Walther Flemming, a biologist working in Prague: Neidhard Paweletz, "Walther Flemming: Pioneer of Mitosis Research,) Nature Reviews Molecular Cell Biology 2 (2001): 72–75.
340 It was Virchow's former assistant David Paul von Hansemann: Leon P. Bignold, Brian L. D. Coghlan, and Hubertus P. A. Jersmann, eds., Contributions to Oncology: Context, Comments and Translations (Basel: Birkhauser Verlag, 2007), 83–90.
341 Boveri devised a highly unnatural experiment: Theodor Boveri, Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri, translated and annotated by Henry Harris (New York: Cold Spring Harbor Press, 2006). This is a reprint and new translation of the original text.
342 (unitary cause of carcinoma": Ibid., 56.
342 not (an unnatural group of different maladies": Ibid., 56.
342 In 1910, four years before Boveri had published his theory: Peyton Rous, (A Transmissible Avian Neoplasm (Sarcoma of the Common Fowl),) Journal of Experimental Medicine 12, no. 5 (1910): 696–705; Peyton Rous, (A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the

Tumor Cells,) Journal of Experimental Medicine 13, no. 4 (1911): 397–411.
342 In 1909, a year before: Karl Landsteiner et al., (La transmission de la paralysie infantile aux singes,) Compt. Rend. Soc. Biologie 67 (1909).
343 In the early 1860s, working alone: Gregor Mendel, (Versuche über Plfanzenhybriden,) Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brünn. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen (1866): 3–47. English translation available at http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf (accessed January 2, 2010).
Also see Robin Marantz Henig, The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics (Boston: Mariner Books, 2001), 142.
343 decades later, in 1909, botanists: Wilhelm Ludwig Johannsen, Elemente der Exakten Erblichkeitlehre (1913), http://caliban.mpiz-koeln.mpg.de/johannsen/elemente/index.html (accessed January 2, 2010).
344 In 1910, Thomas Hunt Morgan: See T. H. Morgan, (Chromosomes and Heredity,) American Naturalist 44 (1910): 449–96. Also see Muriel Lederman, "Research Note: Genes on Chromosomes: the Conversion of Thomas Hunt Morgan", Journal of the History of Biology 22, no. 1 (1989): 163–76.
344 The third vision of the (gene": Oswald T. Avery et al., (Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Deoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III,) Journal of Experimental Medicine 79 (1944): 137–58. 345 George Beadle, Thomas Morgan's student: See George Beadle, (Genes and Chemical Reactions in Neurospora,) Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942–1962 (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1964), 587–99.
346 In the mid-1950s, biologists termed: See for instance Francis Crick, (Ideas on Protein Synthesis,) October 1956, Francis Crick Papers, National Library of Medicine.
Crick's statement of the central dogma proposed that RNA could be back converted as a special case, but that proteins could never be back converted into DNA or RNA. Reverse transcription was thus left as a possibility.
347 In 1872, Hilário de Gouvêa: A. N. Monteiro and R. Waizbort, (The Accidental Cancer Geneticist: Hilário de Gouvêa and Hereditary Retinoblastoma", Cancer Biology and Therapy 6, no. 5 (2007): 811–13.

348 In 1928, Hermann Joseph Muller: See Hermann Muller, (The Production of Mutations,) Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942–1962 (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1964).
348 (the doctor may then want to call in his geneticist friends for consultation!": Thomas Morgan, (The Relation of Genetics to Physiology and Medicine,) Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922–1941 (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1965).

• تحت مصابيح الفيروسات

349 Unidentified flying objects, abominable snowmen: Medical World News, January 11, 1974.
349 The biochemist Arthur Kornberg once joked: Arthur Kornberg, (Ten Commandments: Lessons from the Enzymology of DNA Replication,) Journal of Bacteriology 182, no. 13 (2000): 3613–18.
351 Temin was cooking up an unusual experiment: See Howard Temin and Harry Rubin, (Characteristics of an Assay for Rous Sarcoma Virus,) Virology 6 (1958): 669–83.
351 (The virus, in some structural as well as functional sense": Howard Temin, quoted in Howard M. Temin et al., The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy (Washington, DC: ASM Press, 1995), xviii.
352 (Temin had an inkling": J. Michael Bishop, interview with author, August 2009.
352 (The hypothesis": J. Michael Bishop in Temin et al., DNA Provirus, 81.
353 Mizutani was a catastrophe: See Robert Weinberg, Racing to the Beginning of the Road (New York: Bantam, 1997), 61.
353 At MIT, in Boston: Ibid., 61–65.
353 (It was all very dry biochemistry": Ibid., 64.
354 In their respective papers: David Baltimore, (RNA-Dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumor Viruses,) Nature 226, no. 5252 (1970): 1209–11; and H. M Temin and S. Mizutani, (RNA-Dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus,) Nature 226, no. 5252 (1970): 1211–13.
355 Spiegelman raced off to prove: Weinberg, Racing to the Beginning, 70.
355 (It became his single-minded preoccupation": Robert Weinberg, interview with author, January 2009.
356 (The hoped-for human virus": Weinberg, Racing to the Beginning, 83.

• البحث عن الجين سارك

357 For the Snark was a Boojum, you see: Lewis Carroll, The Hunting of the Snark: An Agony in Eight Fits (New York: Macmillan, 1914), 53.
358 By analyzing the genes altered in these mutant viruses: For a review of Duesberg's and Vogt's contributions, see G. Steven Martin, (The Hunting of the Src", Nature Reviews Molecular Cell Biology 2, no. 6 (2001): 467–75.
358 A chance discovery in Ray Erikson's laboratory: J. S. Brugge and R. L. Erikson, (Identification of a Transformation-Specific Antigen Induced by an Avian Sarcoma Virus,) Nature 269, no. 5626 (1977): 346–48.
360 other scientists nicknamed the project: See, for instance, Martin, (The Hunting of the Src".
361 (Src,) Varmus wrote in a letter: Harold Varmus to Dominique Stehelin, February 3, 1976, Harold Varmus papers, National Library of Medicine archives. Also see Stehelin et al., (DNA Related to the Transforming Genes of Avian Sarcoma Viruses Is Present in Normal DNA,) Nature 260, no. 5547 (March 1976): 170–73.
362 (Nature,) Rous wrote in 1966: Peyton Rous, (The Challenge to Man of the Neoplastic Cell,) Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963–1970 (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1972).
363 (We have not slain our enemy": Harold Varmus, (Retroviruses and Oncogenes I,) Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1981–1990, ed. Jan Lindsten (Singapore: World Scientific Publishing Co., 1993).

• الريح في الأشجار

364 The fine, fine wind: D. H. Lawrence, (The Song of a Man Who Has Come Through,) Penguin Book of First World War Poetry, ed. John Silkin (New York: Penguin Classics, 1996), 213.
365 Rowley's specialty was studying: Janet Rowley, (Chromosomes in Leukemia and Lymphoma,) Seminars in Hematology 15, no. 3 (1978): 301–19.
365 In the late 1950s, Peter Nowell: P. C. Nowell and D. Hungerford, Science 142 (1960): 1497.
366 In 1969, Knudson moved: Al Knudson, interview with author, July 2009.

367 (The number two,) he recalled: Ibid.
368 Knudson's two-hit theory: A. Knudson, (Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma,) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 68, no. 4 (1971): 820–23.
368 (Two classes of genes are apparently critical": A. Knudson, (The Genetics of Childhood Cancer,) Bulletin du Cancer 75, no. 1 (1988): 135–38.
369 (jammed accelerators) and (missing brakes": J. Michael Bishop, in Howard M. Temin et al., The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy (Washington, DC: ASM Press, 1995), 89.

• تنبؤ محفوف بالمخاطر

370 They see only their: Plato, The Republic of Plato, Benjamin Jowett, trans.
(Oxford: Clarendon Press, 1908), 220.
370 (Isolating such a gene": Robert Weinberg, interview with author, January 2009.
371 (The chair of the department": Ibid.
371 Clarity came to him one morning: Ibid.
373 In the summer of 1979, Chiaho Shih: Ibid.
374 (If we were going to trap a real oncogene": Ibid. Also, Cliff Tabin, interview with author, December 2009.
374 In 1982, Weinberg: C. Shih and R. A. Weinberg (1982), (Isolation of a Transforming Sequence from a Human Bladder Carcinoma Cell Line,) Cell 29: 161–169.
Also see M. Goldfarb, K. Shimizu, M. Perucho, and M. Wigler, (Isolation and Preliminary Characterization of a Human Transforming Gene from T24 Bladder Carcinoma Cells,) Nature 296 (1982): 404–9. Also see S. Pulciani et al., (Oncogenes in Human Tumor Cell Lines: Molecular Cloning of a Transforming Gene from Human Bladder Carcinoma Cells,) Proceedings of the National Academy of Sciences. USA 79: 2845–49.
375 (Once we had cloned": Robert Weinberg, Racing to the Beginning of the Road (New York: Bantam, 1997), 165.
375 Ray Erikson traveled to Washington: Ray Erikson, interview with author, October 2009.
375 (I don't remember any enthusiasm": Ibid.

376 (How can one capture genes": Robert Weinberg, One Renegade Cell (New York: Basic Books, 1999), 74.
376 (We knew where Rb lived": Weinberg, interview with author.
377 Dryja began his hunt for Rb: Thaddeus Dryja, interview with author, November 2008.
378 (I stored the tumors obsessively": Ibid.
378 (It was at that moment": Ibid.
380 (We have isolated [a human gene]": Stephen H. Friend et al., (A Human DNA Segment with Properties of the Gene that Predisposes to Retinoblastoma and Osteosarcoma,) Nature 323, no. 6089 (1986): 643–46.
380 When scientists tested the gene isolated by Dryja: D. W. Yandell et al., "Oncogenic Point Mutations in the Human Retinoblastoma Gene: Their Application to Genetic Counseling,) New England Journal of Medicine 321, no. 25 (1989): 1689–95.
380 Its chief function is to bind to several other proteins: See for instance James A. DeCaprio, (How the Rb Tumor Suppressor Structure and Function was Revealed by the Study of Adenovirus and SV40,) Virology 384, no. 2 (2009): 274–84.
380 a horde of other oncogenes and anti-oncogenes: George Klein, (The Approaching Era of the Tumor Suppressor Genes,) Science 238, no. 4833 (1987): 1539–45.
382 Philip Leder's team at Harvard engineered: Timothy A. Stewart, Paul K.
Pattengale, and Philip Leder, (Spontaneous Mammary Adenocarcinomas in Transgenic Mice That Carry and Express MTV/myc Fusion Genes,) Cell 38 (1984): 627–37.
382 In 1988, he successfully applied for a patent: Daniel J. Kevles, (Of Mice & Money: The Story of the World's First Animal Patent,) Daedalus 131, no. 2 (2002): 78.
382 (The active myc gene does not appear to be sufficient": Stewart, Pattengale, and Leder, (Spontaneous Mammary Adenocarcinomas,) 627–37.
383 Leder created a second OncoMouse: E. Sinn et al., (Coexpression of MMTV/v-Ha-ras and MMTV/c-myc Genes in Transgenic Mice: Synergistic Action of Oncogenes in Vivo,) Cell 49, no. 4 (1987): 465–75.
383 (Cancer genetics,) as the geneticist Cliff Tabin: Tabin, interview with author, November 2009.

• السمات المميزة للسرطان

384 I do not wish to achieve immortality: Eric Lax, Woody Allen and His Comedy (London: Elm Tree Books, 1976).
385 (The four molecular alterations accumulated": B. Vogelstein et al., (Genetic Alterations During Colorectal-Tumor Development,) New England Journal of Medicine 319, no. 9 (1988): 525–32.
387 A tumor could thus (acquire) its own blood supply: Judah Folkman, "Angiogenesis,) Annual Review of Medicine 57 (2006): 1–18.
387 Folkman's Harvard colleague Stan Korsmeyer: W. B. Graninger et al., "Expression of Bcl-2 and Bcl-2-Ig Fusion Transcripts in Normal and Neoplastic Cells", Journal of Clinical Investigation 80, no. 5 (1987): 1512–15. Also see Stanley J.
Korsemeyer, (Regulators of Cell Death,) 11, no. 3 (1995): 101–5.
390 In the fall of 1999, Robert Weinberg attended: Robert Weinberg, interview with author, January 2009.
390 In January 2000, a few months after their walk: Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg, (The Hallmarks of Cancer,) Cell 100, no. 1 (2000): 57–70.
390 (We discuss . . . rules that govern": Ibid.
392 (With holistic clarity of mechanism": Ibid. Also see Bruce Chabner, "Biological Basis for Cancer Treatment,) Annals of Internal Medicine 118, no. 8 (1993): 633–37.

مراجع الفصل السادس

ثمار المساعي الطويلة

393 We are really reaping the fruits: Mike Gorman, letter to Mary Lasker, September 6, 1985, Mary Lasker Papers.
393 The National Cancer Institute, which has overseen: (To Fight Cancer, Know the Enemy,) New York Times, August 5, 2009.
393 The more perfect a power is: See for instance St. Aquinas, Commentary on the Book of Causes, trans. Vincent Guagliardo et al. (CUA Press, 1996), 9.

• لا يضيع عمل أحد سدًى

395 Have you met Jimmy?: Jimmy Fund solicitation pamphlet, 1963.
395 In the summer of 1997: (Einar Gustafson, 65, 'Jimmy' of Child Cancer Fund, Dies,) New York Times, January 24, 2001; (Jimmy Found,) People, June 8, 1998.
395 Only Sidney Farber had known: Phyllis Clauson, interview with author, 2009.
395 (Jimmy's story,) she recalled: Ibid.
396 A few weeks later, in January 1998: Karen Cummings, interview with author, 2009.
396 And so it was in May 1998: Ibid.
397 (Everything has changed": Clauson, interview with author.
398 (How to overcome him became": Max Lerner, Wrestling with the Angel: A Memoir of My Triumph over Illness (New York: Touchstone, 1990), 26.
398 The poet Jason Shinder wrote, (Cancer": (The Lure of Death,) New York Times, December 24, 2008.
400 (I've made a long voyage": Maxwell E. Perkins, (The Last Letter of Thomas Wolfe and the Reply to It,) Harvard Library Bulletin, Autumn 1947, 278.
401 In 2005, an avalanche of papers: See, for example, Peter Boyle and Jacques Ferlay, (Mortality and Survival in Breast and Colorectal Cancer,) Nature Reviews and Clinical Oncology 2 (2005): 424–25; Itsuro Yoshimi and S. Kaneko, (Comparison of Cancer Mortality (All Malignant Neoplasms) in Five Countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960–2000),) Japanese Journal of Clinical

Oncology 35, no. 1 (2005): 48–51; Alison L. Jones, (Reduction in Mortality from Breast Cancer,) British Medical Journal 330, no. 7485 (2005): 205–6.
401 The mortality for nearly every major: Eric J. Kort et al., (The Decline in U.S. Cancer Mortality in People Born Since 1925,) Cancer Research 69 (2009): 6500–6505.
401 mortality had declined by about 1 percent: Ibid. Also see Ahmedin Jemal et al., (Cancer Statistics, 2005,) CA: A Cancer Journal for Clinicians 55 (2005): 10–30; "Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2002,) Journal of the National Cancer Institute, October 5, 2005.
401 between 1990 and 2005, the cancer-specific: Ibid.
401 more than half a million American men and women: American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2008 (Atlanta: American Cancer Society, 2008), 6.
402 Donald Berry, a statistician in Houston: Donald A. Berry, (Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer,) New England Journal of Medicine 353, no. 17 (2005): 1784–92.
402 (No one,) as Berry said: Donald Berry, interview with author, November 2009.
403 Mary Lasker died of heart failure: (Mary W. Lasker, Philanthropist for Medical Research, Dies at 93,) New York Times, February 23, 1994.
403 the cancer geneticist Ed Harlow captured: Ed Harlow, (An Introduction to the Puzzle,) Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 59 (1994): 709–23.
404 In the winter of 1945, Vannevar Bush: Vannevar Bush, Science the Endless Frontier: A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development, July 1945 (Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1945).

• عقاقير جديدة لأمراض السرطان القديمة

405 In the story of Patroclus: Louise Gluck, The Triumph of Achilles (New York: Ecco Press, 1985), 16.
405 The perfect therapy has not been developed: Bruce Chabner letter to Rose Kushner, Rose Kushner Papers, Box 50.
408 In the summer of 1985: Laurent Degos, (The History of Acute Promyelocytic Leukaemia,) British Journal of Haematology 122, no. 4 (2003): 539–53; Raymond P.
Warrell et al., (Acute Promyelocytic Leukemia,) New England Journal of

Medicine 329, no. 3 (1993): 177–89; Huang Meng-er et al., (Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia,) Blood 72 (1988): 567–72.
409 (The nucleus became larger": Meng-er et al., (Use of All-Trans Retinoic Acid".
410 In 1982, a postdoctoral scientist: Robert Bazell, Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer (New York: Random House, 1998), 17.
411 (It would have been an overnight test": Ibid.
411 although Padhy's discovery was published: Lakshmi Charon Padhy et al., "Identification of a Phosphoprotein Specifically Induced by the Transforming DNA of Rat Neuroblastomas,) Cell 28, no. 4 (1982): 865–71.

• مدينة من الخيوط

412 In Ersilia, to establish the relationships: Italo Calvino, Invisible Cities (Boston: Houghton Mifflin Harcourt, 1978), 76.
412 In his book Invisible Cities: Ibid.
413 In the summer of 1984: Robert Bazell, Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer (New York: Random House, 1998).
414 In 1982, Genentech unveiled the first: (A New Insulin Given Approval for Use in U.S.,) New York Times, October 30, 1982.
414 in 1984, it produced a clotting factor: (Genentech Corporate Chronology", http://www .gene.com/gene/about/corporate/history/timeline.html (accessed January 30, 2010).
414 in 1985, it created a recombinant version: Ibid.
414 It was under the aegis: L. Coussens et al., (3 Groups Discovered the Neu Homolog (Her-2, Also Called Erb-b2),) Science 230 (1985): 1132–39. Also see T.
Yamamoto et al., Nature 319 (1986): 230–34, and C. King et al., Science 229 (1985): 974–76.
415 In the summer of 1986: Bazell, Her-2, and Dennis Slamon, interview with author, April 2010.
415 Dennis Slamon, a UCLA oncologist: Ibid.
415 a (velvet jackhammer": Eli Dansky, (Dennis Slamon: From New Castle to New Science,) SU2C Mag, http://www.standup2cancer.org/node/194

(accessed January 24, 2010).
415 (a murderous resolve": Ibid.
415 In Chicago, Slamon had performed a series: See, for example, I. S. Chen et al., (The x Gene Is Essential for HTLV Replication,) Science 229, no. 4708 (1985): 54–58; W. Wachsman et al., (HTLV x Gene Mutants Exhibit Novel Transcription Regulatory Phenotypes,) Science 235, no. 4789 (1987): 647–77; C. T. Fang et al., "Detection of Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)", Transfusion 28, no. 2 (1988): 179–83.
415 If Ullrich sent him the DNA probes: Details of the Ullrich and Slamon collaboration are outlined in Bazell, Her-2, and from Slamon, interview with author.
416 In a few months: D. Slamon et al., (Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the Her-2/Neu Oncogene,) Science 235 (1987): 177–82.
417 In the mid-1970s, two immunologists at Cambridge University: See Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1981–1990, ed. Jan Lindsten (Singapore: World Scientific Publishing, 1993).
418 (allergic to cancer": Merrill Goozner, The $800 Million Pill: The Truth Behind the Cost of New Drugs (Berkeley: University of California Press, 2004), 195.
418 Drained and dejected: Ibid.
418 (Nobody gave a shit": Bazell, Her-2, 49.
419 (When I was finished with all that": Ibid. Also Barbara Bradfield, interview with author, July 2008.
419 But there was more river to ford: Ibid.
420 (His tone changed,) she recalled: Ibid.
420 (I was at the end of my road": Ibid 420 (Survivors look back and see omens": Joan Didion, The Year of Magical Thinking (New York: Vintage, 2006), 152.
420 On a warm August morning in 1992: Bradfield, interview with author. Details of the trial and the treatment are from Bradfield's interview, from Bazell's Her-2, and from Slamon, interview with author, April 2010.

• العقاقير والأجسام والدليل

423 Dying people don't have time or energy: (Dying for Compassion,) Breast Cancer Action Newsletter 31 (August 1995).
423 It seemed as if we had: Musa Mayer, Breast Cancer Action Newsletter 80 (February/March 2004).
423 (True success happens": Breast Cancer Action Newsletter 32 (October 1995).
424 The number of women enrolled in these trials: Robert Bazell, Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer (New York: Random House, 1998), 160–80.
424 (We do not provide . . . compassionate use": Ibid., 117.
424 (If you start making exceptions": Ibid., 127.
424 (Why do women dying of breast cancer": (Dying for Compassion,) Breast Cancer Action Newsletter.
424 (Scientific uncertainty is no excuse": Charlotte Brody et al., (Rachel's Daughters, Searching for the Causes of Breast Cancer: A Light-Saraf-Evans Production Community Action & Resource Guide", http://www.wmm.com/filmCatalog/study/rachelsdaughters.pdf (accessed January 31, 2010).
424 Marti Nelson, for one, certainly could not: Marti Nelson's case and its aftermath are described in Bazell, Her-2.
427 On Sunday, May 17: Bruce A. Chabner, (ASCO 1998: A Commentary", Oncologist 3, no. 4 (1998): 263–66; D. J. Slamon et al., (Addition of Herceptin to First-Line Chemotherapy for HER-2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Markedly Increases Anti-Cancer Activity: A Randomized, Multinational Controlled Phase III Trial (abstract 377),) Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 16 (1998): 377.
427 In the pivotal 648 study: Slamon et al., (Addition of Herceptin to First-Line Chemotherapy,) 377.
428 In 2003, two enormous multinational studies: Romond et al. and Piccart-Gebhart et al., New England Journal of Medicine 353 (2005): 1659–84.
428 (The results,) one oncologist wrote: Gabriel Hortobagyi, (Trastuzumab in the treatment of breast cancer,) editorial, New England Journal of Medicine, 353, no. 16 (2005): 1734.
428 (The company,) Robert Bazell, the journalist: Bazell, Her-2, 180–82.

• إنهاء سباق الميل الواحد في أربع دقائق

430 The nontoxic curative compound: James F. Holland, (Hopes for Tomorrow versus Realities of Today: Therapy and Prognosis in Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood,) Pediatrics 45:191–93.
430 Why, it is asked, does the supply of new miracle drugs: Lewis Thomas, The Lives of a Cell (New York: Penguin, 1978), 115.
430 This abnormality, the so-called Philadelphia chromosome: John M. Goldman and Junia V. Melo, (Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia,) New England Journal of Medicine 344, no. 14 (2001): 1084–86.
431 The identity of the gene: Annelies de Klein et al., (A Cellular Oncogene Is Translocated to the Philadelphia Chromosome in Chronic Myelocitic Leukemia,) Nature 300, no. 5894 (1982): 765–67.
431 The mouse developed the fatal spleen-choking: E. Fainstein et al., (A New Fused Transcript in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphocytic Leukaemia", Nature 330, no. 6146 (1987): 386–88; Nora Heisterkamp et al., (Structural Organization of the Bcr Gene and Its Role in the Ph' Translocation,) Nature 315, no. 6022 (1985): 758–61; de Klein et al., (Cellular Oncogene Is Translocated"; Nora Heisterkamp et al., "Chromosomal Localization of Human Cellular Homologues of Two Viral Oncogenes", Nature 299, no. 5885 (1982): 747–49.
431 In the mid-1980s: Daniel Vasella and Robert Slater, Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History (New York: HarperCollins, 2003), 40–48; Elisabeth Buchdunger and Jürg Zimmermann, (The Story of Gleevec", innovation.org, http://www.innovation.org/index.cfm/StoriesofInnovation/InnovatorStories/The_Story_of _Gleevec (accessed January 31, 2010).
433 Jürg Zimmermann, a talented chemist: Howard Brody, Hooked: Ethics, the Medical Profession, and the Pharmaceutical Industry (Lanham, MD: Rowman & Littlefield, 2007), 14–15; Buchdunger and Zimmermann, (Story of Gleevec".
433 ([It was] what a locksmith does": Buchdunger and Zimmermann, (Story of Gleevec". 433 (I was drawn to oncology as a medical student": Brian Druker, interview with author, November 2009.
434 In 1993, he left Boston: Ibid.
434 (Everyone just humored me": Ibid.

434 In October 1992, just a few months: Ibid.
435 (Although freedom from leukemia": S. Tura et al., (Evaluating Survival After Allogeneic Bone Marrow Transplant for Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase: A Comparison of Transplant Versus No-Transplant in a Cohort of 258 Patients First Seen in Italy Between 1984 and 1986,) British Journal of Haematology 85 (1993): 292–99.
435 (Cancer is complicated": Druker, interview with author.
435 In the summer of 1993, when Lydon's drug: Ibid.
435 Druker described the findings in the journal: Brian J. Druker, (Effects of a Selective Inhibitor of the Abl Tyrosine Kinase on the Growth of Bcr-Abl Positive Cells", Nature Medicine 2, no. 5 (1996): 561–66.
436 (The drug . . . would never work": The story of Gleevec's development is from Druker, interview with author.
436 In early 1998, Novartis finally relented: Lauren Sompayrac, How Cancer Works (Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2004), 21.
438 Druker edged into higher and higher: Brian J. Druker et al., (Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia,) New England Journal of Medicine 344, no. 14 (2001): 1031–37.
438 Of the fifty-four patients: Ibid.
438 (Before the year 2000": Hagop Kantarjian, Georgetown Oncology Board Review Lectures, 2008.
439 (When I was a youngster in Illinois": Bruce A. Chabner, (The Oncologic Four-Minute Mile,) Oncologist 6, no. 3 (2001): 230–32.
439 (It proves a principle": Ibid.

• سباق الملكة الحمراء

441 (Well, in our country,) said Alice: Lewis Carroll, Alice in Wonderland and Through the Looking Glass (Boston: Lothrop, 1898), 125.
441 In August 2000: Details of Jerry Mayfield's case are from the CML blog newcmldrug .com. This website is run by Mayfield to provide information to patients about CML and targeted therapy.
442 CML cells, Sawyers discovered: See for instance M. E. Gorre et al., (Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification,) Science 293, no. 5531 (2001): 876–80; Neil P. Shah et al., (Multiple BCR-ABL Kinase Domain Mutations Confer

Polyclonal Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Imatinib (STI571) in Chronic Phase and Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia,) Cancer Cell 2, no. 2 (2002): 117–25.

442 (an arrow pierced through the center of the protein's heart": Attributed to John Kuriyan; quoted by George Dmitri to the author at a Columbia University seminar, November 2009.

442 In 2005, working with chemists: Jagabandhu Das et al., (2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-(piperazinyl)]-2-methyl-4-pyri midinyl](amino)]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Dasatinib, BMS-354825) as a Potent pan-Src Kinase Inhibitor,) Journal of Medicinal Chemistry 49, no. 23 (2006): 6819–32; Neil P. Shah et al., (Overriding Imatinib Resistance with a Novel ABL Kinase Inhibitor", Science 305, no. 5682 (2004): 399–401; Moshe Talpaz et al., (Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias,) New England Journal of Medicine 354, no. 24 (2006): 2531–41.

443 twenty-four novel drugs: For a full list, see National Cancer Institute, targeted therapies list, http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted (accessed February 23, 2010). This website also details the role of such drugs as Avastin and bortezomib.

443 Over a decade: (Velcade (Bortezomib) Is Approved for Initial Treatment of Patients with Multiple Myeloma,) U.S. Food and Drug Administration, http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm094633.htm (accessed January 31, 2010); (FDA Approval for Lenalidomide,) National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health, http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-lenalidomide (accessed January 31, 2010).

444 In 1948, epidemiologists identified a cohort: Framingham Heart Study, the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University, http://www.framinghamheartstudy.org/ (accessed January 31, 2010).

445 In May 2008, two Harvard epidemiologists: Nicholas A. Christakis, (The Collective Dynamics of Smoking in a Large Social Network,) New England Journal of Medicine 358, no. 21 (2008): 2249–58.

447 (Cancer at the fin de siècle": Harold J. Burstein, (Cancer at the Fin de Siècle,) Medscape Today, February 1, 2000, http://www.medscape.com/viewarticle/408448 (accessed January 31, 2010).

• الجبال الثلاثة عشر

448 (Every sickness is a musical problem": W. H. Auden, (The Art of Healing (In Memoriam David Protetch, M.D.),) New Yorker, September 27, 1969.
448 The revolution in cancer research: Bert Vogelstein and Kenneth Kinzler, "Cancer Genes and the Pathways They Control,) Nature Medicine 10, no. 8 (2004): 789–99.
449 (The purpose of my book": Susan Sontag, Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors (New York: Picador, 1990), 102.
450 The Human Genome Project: (Once Again, Scientists Say Human Genome Is Complete,) New York Times, April 15, 2003.
450 the Cancer Genome Atlas: (New Genome Project to Focus on Genetic Links in Cancer,) New York Times, December 14, 2005.
450 (When applied to the 50 most common": (Mapping the Cancer Genome", Scientific American, March 2007.
450 In 2006, the Vogelstein team revealed: Tobias Sjöblom et al., (The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers,) Science 314, no. 5797 (2006): 268–74.
450 In 2008, both Vogelstein's group and the Cancer Genome Atlas: Roger McLendon et al., (Comprehensive Genomic Characterization Defines Human Glioblastoma Genes and Core Pathways,) Nature 455, no. 7216 (2008): 1061–68. Also see D. Williams Parsons et al., (An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme,) Science 321, no. 5897 (2008): 1807–12; and Roger McLendon et al., (Comprehensive Genomic Characterization".
452 Only a few cancers are notable exceptions: C. G. Mullighan et al., "Genome-Wide Analysis of Genetic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukemia", Nature 446, no. 7137 (2007): 758–64.
452 (In the end,) as Vogelstein put it: Bert Vogelstein, comments on lecture at Massachusetts General Hospital, 2009; also see Vogelstein and Kinzler, (Cancer Genes and the Pathways They Control".
453 Other mutations are not passive players: The distinction between passenger and driver mutations has generated an enormous debate in cancer genetics. Many scientists suspect that the initial analysis of the breast cancer genome may have overestimated the number of driver mutations. Currently, this remains an open question in cancer genetics.

See, for instance, Getz et al., Rubin et al., and Forrest et al., Science 317, no 5844: 1500, comments on Sjöblom article above.
453 In a recent series of studies, Vogelstein's team: See, for example, Rebecca J.
Leary, (Integrated Analysis of Homozygous Deletions, Focal Amplifications, and Sequence Alterations in Breast and Colorectal Cancers,) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105, no. 42 (2008): 16224–29; Siân Jones et al., (Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancer Revealed by Global Genomic Analyses,) Science 321, no. 5897 (2008): 1801–6.
454 (Cancer,) as one scientist recently put it: Emmanuel Petricoin, quoted in Dan Jones, (Pathways to Cancer Therapy,) Nature Reviews Drug Discovery 7 (2008): 875–76.
455 In a piece published in the New York Times: (To Fight Cancer, Know the Enemy,) New York Times, August 5, 2009.
456 In 2000, the so-called Million Women Study: Valerie Beral et al., (Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study,) Lancet 362, no. 9382 (2003): 419–27.
456 The second controversy also has its antecedents: See, for instance, F. J. Roe and M. C. Lancaster et al., (Natural, Metallic and Other Substances, as Carcinogens", British Medical Bulletin 20 (1964): 127–33; and Jan Dich et al., (Pesticides and Cancer", Cancer Causes & Control 8, no. 3 (1997): 420–43.
457 In 2005, the Harvard epidemiologist David Hunter: Yen-Ching Chen and David J. Hunter, (Molecular Epidemiology of Cancer,) CA: A Cancer Journal for Clinicians 55 (2005): 45–54.
457 In the mid-1990s, building on the prior decade's advances: Yoshio Miki et al., (A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1", Science 266, no. 5182 (1994): 66–71; R. Wooster et al., (Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12–13,) Science 265, no. 5181 (1994): 2088–90; J. M. Hall et al., (Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21,) Science 250, no. 4988 (1990): 1684–89; Michael R. Stratton et al., "Familial Male Breast Cancer Is Not Linked to the BRCA1 Locus on Chromosome 17q", Nature Genetics 7, no. 1 (1994): 103–7.
457 An Israeli woman: Breast cancer patient O. B-L. (name withheld), interview with author, December 2008.

458 In the mid-1990s, John Dick: Tsvee Lapidot et al., (A Cell Initiating Human Acute Myeloid Leukaemia After Transplantation into SCID Mice,) Nature 367, no. 6464 (1994): 645–58.
459 Indeed, as the fraction of those affected by cancer creeps: (One in three) is from the recent evaluation by the National Cancer Institute. See http://www.cancer.gov/newscenter/tip-sheet-cancer-health-disparities. The number (one in two) comes from the NCI seer statistics, http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html, but includes all cancer sites, summarized in Matthew Hayat et al., (Cancer Statistics, Trends and Multiple Primary Cancer Analyses,) Oncologist 12 (2007): 20–37.

• حرب أتوسا

461 We aged a hundred years: Anna Akhmatova, (In Memoriam, July 19, 1914", in The Complete Poems of Anna Akhmatova, vol. 1 (Chicago: Zephyr Press, 1990), 449.
461 It is time, it is time for me too to depart: Aleksandr Solzhenitsyn, Cancer Ward (New York: Farrar, Straus and Giroux, 1974), 476.
461 On May 17, 1973: (A Memorial Tribute in Honor of Dr. Sidney Farber, 1903–1973,) Thursday, May 17, 1973. Gift of Thomas Farber to the author.
464 It is impossible to enumerate: Atossa's case and her survival numbers are speculative, but based on several sources. See, for instance, (Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials,) Lancet, 365, no. 9472: 1687–1717.
465 In 1997, the NCI director, Richard Klausner: See Barnett S. Kramer and Richard D. Klausner, (Grappling with Cancer—Defeatism Versus the Reality of Progress,) New England Journal of Medicine 337, no. 13 (1997): 931–35.
467 The new drug was none other than Gleevec: See, for example, H. Joensuu, "Treatment of Inoperable Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) with Imatinib (Glivec, Gleevec),) Medizinische Klinik (Munich) 97, suppl. 1 (2002): 28–30; M. V. Chandu de Silva and Robin Reid, (Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): C-kit Mutations, CD117 Expression, Differential Diagnosis and Targeted Cancer Therapy with Imatinib", Pathology Oncology Research 9, no. 1 (2003): 13–19.

المسرد

Acute lymphoblastic leukemia اللوكيميا الليمفاوية الحادة: نوع من سرطان كرات الدم البيضاء يؤثر على السلالة الليمفاوية لكرات الدم.

Acute myeloid leukemia اللوكيميا النقوية الحادة: نوع من سرطان كرات الدم البيضاء يؤثر على السلالة النقوية لكرات الدم.

Apoptosis الموت الخلوي المبرمج: عملية منظمة لموت الخلايا تحدث في معظم الخلايا متضمنةً تتابعات محددة من الجينات والبروتينات.

Carcinogen مسبِّب السرطان: عامل مسبب أو محفز للسرطان.

Chimeric gene جين خيمري: جين ينشأ عن خلط جينين معاً حيث يمكن أن يكون الجين الخيمري نتاج إزفاء طبيعي أو يمكن أن يخضع لهندسة وراثية في المختبر.

Chromosome كروموسوم: بنية داخل خلية تتكون من حمض DNA وبروتينات حيث تخزن المعلومات الوراثية.

Cytotoxic سام للخلايا: قاتل الخلايا، وعادة ما يُشار به إلى العلاج الكيميائي الذي يعمل من خلال قتل الخلايا، لاسيما الخلايا سريعة الانقسام.

DNA: الحمض النووي الريبوزي منقوص الأوكسيجين، وهو عبارة عن مادة كيميائية تحمل المعلومات الوراثية في كل الكائنات الخلوية، ويوجد عادة في الخلية في صورة جديلتين مقترنتين متكاملتين. وكل جديلة عبارة عن سلسلة كيميائية مكونة من أربع وحدات كيميائية –

تسمى اختصاراً A وC وT وG. ويتم حمل الجينات في صورة (شفرة) جينية في الجديلة strand في حين يتم تحويل المتوالية sequence (نسخها) إلى حمض RNA ثم ترجمتها وراثيّاً إلى بروتينات.

Enzyme إنزيم: بروتين يسرِّع من التفاعل الحيوي الكيميائي.

Gene جين: وحدة وراثة، عادة ما تتكون من تمدد لحمض DNA يشفِّر بروتيناً أو سلسلة RNA (في حالات معينة، يمكن حمل الجينات في صورة RNA).

Genetic engineering الهندسة الوراثية: القدرة على معالجة الجينات في الكائنات لخلق جينات جديدة أو إدخال جينات في كائنات مغايرة (مثل جين بشري في خلية بكتيرية).

Genome الجينوم أو مجموعة العوامل الوراثية: المجموعة الكاملة لكل الجينات داخل الكائن الحي.

Incidence معدل الوقوع أو الحدوث: في علم الأوبئة؛ عدد (أو نسبة) المرضى الذين تم تشخيص حالاتهم بمرض ما في فترة زمنية معينة. وهو يختلف عن معدل التفشي Prevalence لأن الحدوث يعكس معدل التشخيص الجديد.

Kinase كيناز: إنزيم بروتيني يربط مجموعات الفوسفات ببروتينات أخرى.

Metastatic سرطان نقائلي أو نقيلي: سرطان ينتشر فيما وراء الموقع الموضعي الأصلي له.

Mitosis الانقسام الفتيلي: انقسام خلية واحدة لتكوين خليتين ويحدث

في معظم أنسجة الجسم لدى البالغين (وهو يختلف عن الانقسام الاختزالي meiosis، الذي يولد خلايا جنسية في المبيض والخصيتين).

Mutation طفرة: تغير في البنية الكيميائية لحمض DNA. ويمكن أن تكون الطفرات ساكنة silent؛ بمعنى أكثر تحديداً يمكن ألا يؤثر التغير في أي وظيفة من وظائف الكائن الحي، أو يمكن أن تؤدي إلى تغير في وظيفة أو بنية الكائن الحي.

Neoplasm ورم ، Neoplasia تكون الورم: اسم بديل للسرطان.

Oncogene الجين الورمي: جين مسبب أو محفز للسرطان. إن التنشيط أو التعبير المفرط لطليعة الجين الورمي proto–oncogene (انظر أدناه) يحث على تحويل خلية طبيعية إلى خلية سرطانية.

Prevalence معدل التفشي: في علم الأوبئة، عدد (أو نسبة) المرضى المصابين في أي فترة زمنية معينة.

Primary prevention الوقاية الأولية: وقاية تستهدف تجنب تطور المرض، وعادة ما يتم ذلك عن طريق مهاجمة سبب المرض.

Prospective trial تجربة استشرافية أو مستقبلية: تجربة يتم فيها متابعة مجموعة من المرضى مع مرور الوقت (مقابل الأثر الرجعي حيث يتم تتبع مجموعة من المرضى بأثر رجعي).

Protein بروتين: مادة كيميائية يتكون مركزها من سلسلة من الأحماض الأمينية التي تنشأ عند ترجمة جين وراثياً. تقوم البروتينات بتنفيذ مجموعة من الوظائف الخلوية، بما في ذلك ترحيل الإشارات، وتوفير الدعم البنائي، وتسريع التفاعلات الحيوية الكيميائية. وعادة ما (تعمل) الجينات

عـن طريق خطة عمل للبروتينات، ويمكن تعديـل البروتينات كيميائيّاً عن طريق إضافـة مواد كيميائية صغيرة مثل مركبـات الفوسفات أو مركبات السكر أو الدهون.

Proto–oncogene طليعـة الجـين الورمي: أو نذير الجـين الورمي. من الناحيـة النمطية، تكون طليعة الجينات الورمية عبـارة عن جينات خلوية طبيعيـة تصاب بالسرطان عندما يتم تنشيطها بواسطة طفرة أو تعبير وراثي مفرط. تقـوم طليعة الجينات الورمية عادة بتشفـير البروتينات التي ترتبط بنمـو الخلايا وتمايزها. وتشتمل أمثلـة طليعة الجينات الورمية على كل من ras وmyc.

Randomized trial تجربـة عشوائيـة: تجربـة يتم فيهـا تعيين مجموعات العلاج والمقارنة عشوائيّاً.

Retrovirus فيروس قهقري: فيروس RNA يحتفظ بجيناته في صورة RNA وهو قـادر، بفضل إنزيم النسخ العكسـي reverse transcriptase، على تحويل جيناته من RNA إلى DNA.

Reverse transcriptase إنزيم النسخ العكسي: إنزيم يحول سلسلة RNA إلى سلسلة DNA. والنسخ العكسي هو خاصية للفيروسات القهقرية.

RNA الحمض النووي الريبـوزي: مادة كيميائية تـؤدي عدة وظائف في الخليـة، بمـا في ذلك العمل (كرسالـة وسيطة) للجين ليصبـح بروتيناً. تستخدم بعض الفيروسات أيضاً حمض RNA وليس DNA للاحتفاظ بجيناتها (انظر الفيروس القهقري retrovirus، أعلاه).

Secondary prevention الوقاية الثانوية: إستراتيجيات وقاية تهدف إلى

الكشف المبكر عن المرض، ويكون عادة عن طريق فحص نساء ورجال بلا أعراض. وتعمل إستراتيجيات الوقاية الثانوية على مهاجمة المراحل المبكرة للمرض قبل ظهور أعراضه.

Transfection العدوى بالنقل: إدخال DNA إلى خلية.

Transgenic mice فئران متحورة وراثيّاً: فئران يتم تغيير جيناتها اصطناعيّاً.

Translocation (of a gene) إزفاء (جين): إعادة الصاق جين من كروموسوم بآخر.

Tumor suppressor gene الجين المثبط للورم (ويُطلق عليه أيضاً اسم مضاد الجين الورمي anti–oncogene): يعزز هذا الجين، عند تعطيله تماماً، تحول الخلية لتصبح خلية سرطانية. وعادة ما تعمل الجينات المثبطة للورم على حماية الخلية من التقدم نحو السرطان، وعندما تحدث طفرة لهذا الجين فتتقلص وظيفته أو تُفقد، يمكن للخلية أن تتقدم نحو السرطان، وعادة ما يحدث هذا بالاتحاد مع التغيرات الجينية الأخرى.

Two–hit hypothsis فرضية الضربتين: نظرية مفادها أنه بالنسبة للجين المثبط للورم، تتقدم الخلية نحو السرطان عندما تتعطل النسختين السليمتين وظيفياً للجين. Virus فيروس: كائن حي دقيق غير قادر على التكاثر بمفرده، في حين أنه بمجرد إصابته للخلية يستطيع تكوين ذرية. وتأتي الفيروسات في أشكال شتى، منها فيروسات DNA وفيروسات RNA. ويتكون لب الفيروسات من DNA أو RNA، مغلفاً ببروتينات، ويمكنها أن ترتبط بغشاء خارجي مكون من دهون وبروتينات.

• ببلوغرافيا مختارة

Absolon, Karel B. Surgeon's Surgeon: Theodor Billroth, 1829–1894. Kansas: Coronado Press, 1979.
Airley, Rachel. Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic. Hoboken, N.J.: Wiley, 2009.
Alberts, Bruce. Molecular Biology of the Cell. London: Garland Science, 2008.
Alsop, Stewart. Stay of Execution: A Sort of Memoir. New York: Lippincott, 1973.
Altman, Roberta. Waking Up, Fighting Back: The Politics of Breast Cancer. New York: Little, Brown, 1996.
Angier, Natalie. Natural Obsessions: Striving to Unlock the Deepest Secrets of the Cancer Cell. New York: Mariner Books, 1999.
Archives Program of Children's Hospital Boston, Children's Hospital Boston.
Chicago: Arcadia Publishing, 2005.
Aufderheide, Arthur. The Scientific Study of Mummies. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
Austoker, Joan. A History of the Imperial Cancer Research Fund 1902–1986.
Oxford: Oxford University Press, 1988.
Baillie, Matthew. The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body. Walpole, N.H.: Thomas & Thomas, 1808.
Baillie, Matthew, and James Wardrop, ed. The Works of Matthew Baillie, M.D.: To Which Is Prefixed an Account of His Life. Vol. 1. London: Longman, Hurst, Rees, Orme, Brown and Green, 1825.
Ballance, Charles Alfred. A Glimpse into the History of the Surgery of the Brain.
New York: Macmillan, 1922.
Bazell, Robert. Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer. New York: Random House, 1998.
Billings, John Shaw. The History and Literature of Surgery.
Philadelphia: Lea Bros., 1885.
Bishop, J. Michael. How to Win the Nobel Prize: An Unexpected Life in Science.
Cambridge: Harvard University Press, 2003.

Bliss, Michael. Harvey Cushing: A Life in Surgery. Oxford: Oxford University Press, 2005.
Blumberg, Baruch S. Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus. Princeton: Princeton University Press, 2002.
464 Boveri, Theodor. Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri. New York: Cold Spring Harbor Press, 2006.
Brandt, Allan M., The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America. New York: Basic Books, 2007.
Breasted, James Henry. The Edwin Smith Papyrus: Some Preliminary Observations. Paris: Librairie Ancienne Honoré Champion, Édouard Champion, 1922.
Broyard, Anatole. Intoxicated by My Illness and Other Writings on Life and Death. New York: C. Potter, 1992.
Bunz, Fred. Principles of Cancer Genetics. New York: Springer, 2008.
Burjet, W. C., ed. Surgical Papers by William Stewart Halsted. 2 Vols. Baltimore: Johns Hopkins, 1924.
Cairns, John. Cancer: Science and Society. New York: W. H. Freeman, 1979.
———. Matters of Life and Death: Perspectives on Public Health, Molecular Biology, Cancer, and the Prospects for the Human Race. Princeton: Princeton University Press, 1997.
Cantor, David. Cancer in the Twentieth Century. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008.
Carroll, Lewis. Alice in Wonderland and Through the Looking-Glass. Boston: Lothrop, 1898.
Carson, Rachel. Silent Spring. New York: Mariner Books, 2002.
Chung, Daniel C., and Daniel A. Haber. Principles of Clinical Cancer Genetics: A Handbook from the Massachusetts General Hospital. New York: Springer, 2010.
Cooper, Geoffrey M., Rayla Greenberg Temin, and Bill Sugden, eds. The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy. Washington, D.C.: ASM Press, 1995.
Criles, George. Cancer and Common Sense. New York: Viking Press, 1955.
DeGregorio, Michael W., and Valerie J. Wiebe. Tamoxifen and Breast Cancer.

New Haven: Yale University Press, 1999.
de Moulin, Daniel. A Short History of Breast Cancer. Boston: M. Nijhoff, 1983.
de Tocqueville, Alexis. Democracy in America. New York: Penguin, 2003.
Diamond, Louis Klein. Reminiscences of Louis K. Diamond: Oral. Interview transcript. New York: Columbia University, 1990.
Edson, Margaret. Wit. New York: Dramatists Play Service, 1999.
Ellis, Harold. A History of Surgery. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
Faguet, Guy. The War on Cancer: An Anatomy of Failure. Dordecht: Springer, 2008.
Farber, Sidney. The Postmortem Examination. Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 465 1937.
Finkel, Madelon L. Understanding the Mammography Controversy: Science, Politics, and Breast Cancer Screening. Santa Barbara, Calif.: Praeger, 2005.
Fujimura, Joan H. Crafting Science: A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
Galen. On Diseases and Symptoms. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
———. On the Natural Faculties. Whitefish, Mont.: Kessinger Publishing, 2004.
———. Selected Works. Oxford: Oxford University Press, 2002.
Garb, Solomon. Cure for Cancer: A National Goal. New York: Springer, 1968.
Goodman, Jordan, and Vivien Walsh. Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug. New York: Cambridge University Press, 2001.
Gunther, John. Taken at the Flood: The Story of Albert D. Lasker. New York:
Harper, 1960.
Haagenson, Cushman Davis. Diseases of the Breast. Philadelphia: W. B.
Saunders Company, 1974.
Haddow, Alexander, Herman M. Kalckar, and Otto Warburg. On Cancer and Hormones: Essays in Experimental Biology. Chicago: University of

Chicago Press, 1962.
Hall, Steven S. Invisible Frontiers: The Race to Synthesize a Human Gene. New York: Atlantic Monthly Press, 1987.
Henig, Robin Marantz. The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics. New York: Mariner Books, 2001.
Hill, John. Cautions against the Immoderate Use of Snuff. London: R. Baldwin and J. Jackson, 1761.
Hilts, Philip J. Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation. New York: Knopf, 2003.
Huggins, Charles. Frontiers of Mammary Cancer. Glasgow: Jackson, 1961.
ICON Health Publications. Gleevec: A Medical Dictionary, Bibliography, and Annotated Research Guide. Logan, Utah: ICON Health, 2004.
Imber, Gerald. Genius on the Edge: The Bizarre Double Life of Dr. William Stewart Halsted. New York: Kaplan, 2010.
Jencks, Maggie Keswick. A View from the Front Line. London, 1995.
Jordan, V. C. Tamoxifen, a Guide for Clinicians and Patients. Huntington, N.Y.: PRR, 1996.
Justman, Stewart. Seeds of Mortality: The Public and Private Worlds of Cancer.
Chicago: Ivan R. Dee, 2003.
Kannel, William B., and Tavia Gordon. The Framingham Study: An 466 Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. Washington, D.C.: U.S.
Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, 1968.
Kaplan, Henry. Hodgkin's Disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
Kleinman, Arthur. The Illness Narratives: Suffering, Healing, and the Human Condition. New York: Basic Books, 1988.
Kluger, Richard. Ashes to Ashes. New York: Vintage Books, 1997.
Knapp, Richard B. Gift of Surgery to Mankind: A History of Modern Anesthesiology. Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1983.
Knight, Nancy, and J. Frank Wilson. The Early Years of Radiation Therapy: A History of the Radiological Sciences, Radiation Oncology. Reston, Va.: Radiological Centennial, 1996.

Kushner, Rose. Why Me?. Philadelphia: Saunders Press, 1982.
Kyvig, David E. Daily Life in the United States, 1920–1940: How Americans Lived Through the Roaring Twenties and the Great Depression. Chicago: Ivan R. Dee, 2004.
Laszlo, John. The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles. New Brunswick, N.J.: Rutgers University Press, 1995.
Leopold, Ellen. A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century. Boston: Beacon Press, 1999.
Lerner, Barron H. The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America. Oxford: Oxford University Press, 2001.
Levi, Primo. Survival at Auschwitz: If This Is a Man. Phoenix, Ariz.: Orion Press, 2008.
Lewison, Edward. Breast Cancer: Its Diagnosis and Treatment. Baltimore:
Williams and Wilkins Company, 1955.
Lock, Stephen, Lois A. Reynolds, and E. M. Tansey, eds. Ashes to Ashes.
Amsterdam: Editions Rodopi B.V., 1998.
Love, Susan M. Dr. Susan Love's Breast Book. New York: Random House, 1995.
MacCallum, W. G., and W. H. Welch. William Stewart Halsted, Surgeon.
Whitefish, Mont.: Kessinger Publishing, 2008.
Marquardt, Martha. Paul Ehrlich. New York: Schuman, 1951.
McKelvey, Maureen D. Evolutionary Innovations: The Business of Biotechnology. Oxford: Oxford University Press, 1996.
Moss, Ralph W. The Cancer Syndrome. New York: Grove Press, 1980.
Mueller, Charles Barber. Evarts A. Graham: The Life, Lives, and Times of the Surgical Spirit of St. Louis. Hamilton, Ont., Can.: BC Decker, Inc., 2002.
Nathan, David G. The Cancer Treatment Revolution: How Smart Drugs and Other New Therapies Are Renewing Our Hope and Changing the Face of Medicine.
467 Hoboken, N.J.: Wiley, 2007.
Nuland, Sherwin B. Doctors: The Biography of Medicine. New York: Knopf, 1988.

Olson, James S. Bathsheba's Breast: Women, Cancer, and History. Baltimore:
Johns Hopkins University Press, 2002.
———. History of Cancer: An Annotated Bibliography. New York: Greenwood Press, 1989.
Oshinski, David M. Polio: An American Story. Oxford: Oxford University Press, 2005.
Parker, George. The Early History of Surgery in Great Britain: Its Organization and Development. London: Black, 1920.
Patterson, James T. The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture.
Cambridge: Harvard University Press, 1987.
Porter, Roy, ed. The Cambridge Illustrated History of Medicine. Cambridge:
Cambridge University Press, 1996.
Pott, Percivall, and James Earle. The Chirurgical Works of Percivall Pott, F.R.S., Surgeon to St. Bartholomew's Hospital, a New Edition, with His Last Corrections, to Which Are Added, a Short Account of the Life of the Author, a Method of Curing the Hydrocele by Injection, and Occasional Notes and Observations, by Sir James Earle, F.R.S., Surgeon Extraordinary to the King. London: Wood and Innes, 1808.
Rather, L. J. Genesis of Cancer: A Study in the History of Ideas. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1978.
Reid, Robert William. Marie Curie. New York: Collins, 1974.
Resnik, Susan. Blood Saga: Hemophilia, AIDS, and the Survival of a Community.
Berkeley: University of California Press, 1999.
Retsas, Spyros, ed. Palaeo-oncology: The Antiquity of Cancer. London: Farrand Press, 1986.
Rettig, Richard, Peter D. Jacobson, Cynthia M. Farquhar, and Wade M. Aubry.
False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer. Oxford: Oxford University Press, 2007.
Rettig, Richard A. Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971. Lincoln, Neb.: Author's Choice Press, 1977.
Rhodes, Richard. The Making of the Atomic Bomb. New York: Simon & Schuster, 1995.

Robbins-Roth, Cynthia. From Alchemy to IPO: The Business of Biotechnology.
Cambridge, Mass.: Perseus, 2000.
Rosenfeld, Louis. Thomas Hodgkin: Morbid Anatomist & Social Activist.
Lanham, Md.: Madison Books, 1993.
Ross, Walter Sanford. Crusade: The Official History of the American Cancer 468
Society. New York: Arbor House, 1987.
Rutkow, Ira M. History of Surgery in the United States, 1775–1900.
San Francisco: Norman Publishers, 1988.
Salecl, Renata. On Anxiety. London: Routledge, 2004.
Saunders, Cicely. Selected Writings, 1958–2004. Oxford: Oxford University Press, 2006.
Saunders, J. B. deC. M., and Charles D. O'Malley. The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels. Mineola, N.Y.: Dover, 1973.
Seaman, Barbara. The Greatest Experiment Ever Performed on Women:
Exploding the Estrogen Myth. New York: Hyperion, 2004.
Shilts, Randy. And the Band Played On. New York: St. Martin's, 2007.
Skipper, Howard E. Cancer Chemotherapy. University Microfilms International for American Society of Clinical Oncology, 1979.
Smith, Clement A. Children's Hospital of Boston: (Built Better Than They Knew.) Boston: Little, Brown, 1983.
Solzhenitsyn, Aleksandr. Cancer Ward. New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968.
Sontag, Susan. Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors. New York: Picador, 1990.
Starr, Paul. The Social Transformation of American Medicine. New York: Basic Books, 1983.
Stevens, Rosemary. In Sickness and in Wealth. New York: Basic Books, 1989.
Stokes, Donald E. Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation. Washington, D.C.: Brookings Institution Press, 1997.
Stone, William Stephen. Review of the History of Chemical Therapy in Cancer.

New York: Wood, 1916.
Strax, Phillip, ed. Control of Breast Cancer Through Mass Screening. Littleton, Mass.: PSG Publishing, 1979.
Strickland, Stephen Parks. Politics, Science, and the Dread Disease: A Short History of the United States Medical Research Policy. Cambridge: Harvard University Press, 1972.
Taylor, Grant, ed. Pioneers in Pediatric Oncology. Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990.
Taylor, Tanya. The Cancer Monologue Project. San Francisco: MacAdam/Cage, 2002.
Teitelman, Robert. Gene Dreams: Wall Street, Academia and the Rise of Biotechnology. New York: Basic Books, 1989.
Travis, Anthony S. The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs 469 Industry in Western Europe. Bethlehem, Pa.: Lehigh University Press, 1993.
U.S. Surgeon General. (Smoking and Health.) Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, Public Health Service publication no. 1103. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1964.
Varmus, Harold. The Art and Politics of Science. New York: W. W. Norton & Company, 2009.
Vasella, Daniel, and Robert Slater. Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History. New York: HarperCollins, 2003.
Vesalius, Andreas. On the Fabric of the Human Body: A Translation of De Humana Corporis Fabrica Libri Septem. Novato, Calif.: Norman Publishers, 2003.
Wangensteen, Owen, and Sarah Wangensteen. Rise of Surgery. Minneapolis:
University of Minnesota, 1978.
Weinberg, Robert. The Biology of Cancer. London: Garland Science, 2006.
———. One Renegade Cell. New York: Basic Books, 1999.
———. Racing to the Beginning of the Road. New York: Bantam, 1997.
Werth, Barry. The Billion-Dollar Molecule: One Company's Quest for the Perfect Drug. New York: Simon & Schuster, 1994.

Wishart, Adam. One in Three: A Son's Journey into the History and Science of Cancer. New York: Grove Press, 2007.
Wisnia, Saul. The Jimmy Fund of Dana-Farber Cancer Institute. Charleston, S.C.: Arcadia Publishing, 2002.
Zachary, Gregg Pascal. Endless Frontier: Vannevar Bush, Engineer of the American Century. New York: Free Press, 1997.

صور وأحداث

• الأخلاط والأورام

تم العثور على أول وصف طبي لمرض السرطان في نص مصري يرجع إلى سنة 2500 قبل الميلاد: (ورم بارز في الصدر.. كما لو كان كرة من اللفائف). وقد دون الكاتب القديم في مناقشته للعلاج: (لا يوجد).

حاول عالم التشريح أندرياس فيزاليوس (1514 – 1564) أن يكتشف مصدر العصارة السوداء، وهي عبارة عن السائل الذي اعتقد أنه المسؤول عن الإصابة بالسرطان. لم يتمكن فيزاليوس من الوصول إلى ذلك المصدر. ولذا أجرى بحثاً جديداً حول السبب الحقيقي للسرطان وعلاجه.

هاجم جراحو العصور الوسطى السرطان باستخدام الطرق الجراحية البدائية. ووصف لنا يوهانس سكيولتيتوس (1595 – 1645) عملية استئصال ثدي باستخدام النار والحمض والأربطة الجلدية.

• ظهور الجراحة الجذرية

أجرى الجراحون عمليات أكثر عنفاً فيما بين عامي 1800 و1900 لمهاجمة جذور السرطان في الجسم. وفي التسعينيات من القرن التاسع عشر، أجرى ويليام ستيوارت هالستيد في جامعة جونز هوبكنز عملية الاستئصال الجذري للثدي؛ وهي عملية لإزالة الثدي والعضلات الموجودة تحته والعقد الليمفاوية المتصلة به.

كتب هالستيد: (كانت المريضة امرأة شابة وكرهت تشويه جسدها. قدّم لنا هالستيد مريضة نموذجية في هذا النقش. عادةً ما كانت المريضات الحقيقيات المصابات بالسرطان عبارة عن نساء كبيرات في السن مصابات بأورام ضخمة، ولم يكن يستطعن تحمّل هذا الاستئصال الجذري).

• أسلحة جديدة في المعركة

عندما اكتشف كل من ماري وبيير كوري عنصر الراديوم (المشع)، بدأ أطباء الأورام والجراحون في تسليط جرعات عالية من الراديوم على الأورام. لكن الإشعاع نفسه كان مسبباً للسرطان؛ فقد ماتت ماري كوري من اللوكيميا التي نجمت عن تعرضها للأشعة السينية لعشرات السنين.

خلال الحرب العالمية الثانية، تعرض ميناء باري في إيطاليا إلى مئات الأطنان من غاز الخردل خلال غارة جوية. دمّر الغاز كريات الدم البيضاء الطبيعية في الجسم، ما دفع اختصاصيو علم الأدوية إلى التفكير في استخدام مادة كيميائية مشابهة لقتل الخلايا السرطانية في كريات الدم البيضاء. وأوحت الحرب، بكل بساطة، باستخدام العلاج الكيميائي لتبدأ الحرب الكيميائية على الخلايا السرطانية.

اكتشف سيدني فاربر في عام 1947 نظيراً لحمض الفوليك يُدعى أمينوبترين عمل على قتل الخلايا سريعة الانقسام في نخاع العظم. وباستخدام الأمينوبترين، حقق فاربر فترات سكون متقطعة في مرض اللوكيميا الليمفاوية الحادة. وكان روبرت ساندلر البالغ من العمر عامين أحد أوائل مرضى فاربر.

تشييد الصرح

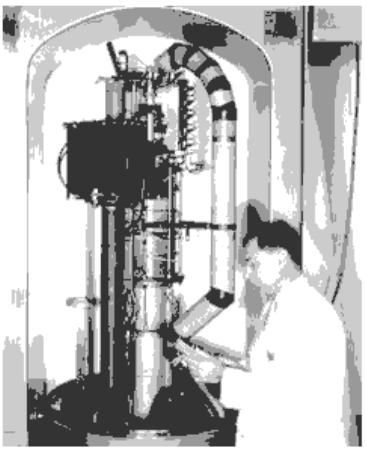
من شقتها التي يكسوها اللون الأبيض في مدينة نيويورك، ساعدت ماري لاسكر، وهي سيدة أعمال أسطورية وشخصية عامة وعضو بارز في جماعات الضغط والتأييد، في شن حرب قومية ضد السرطان. وسوف تصبح لاسكر (الأم الروحية) لأبحاث السرطان؛ فسوف تقنع الشعب وتدفعه بكل قوة نحو إعلان الحرب على السرطان.

أصبح مريض فاربر الذي يُدعى إينار جوستافسون -المعروف باسم (جيمي)- وهو أحد هواة البيسبول؛ بمثابة التميمة غير الرسمية لسرطان الأطفال. وكان صندوق تمويل جيمي، الذي تم تأسيسه في عام 1948، أحد أقوى مؤسسات دعم السرطان، حيث كان تيد ويليامز أحد أنصاره الداعمين من خلال برامجه الإذاعية.

أسبغ سيدني فاربر، وهو أمين سر لاسكر وناصحها وشريكها المتضامن، صفة الشرعية الطبية على حملة الحرب على السرطان، وأشرف على بناء قسم جديد لعلاج السرطان في بوسطن.

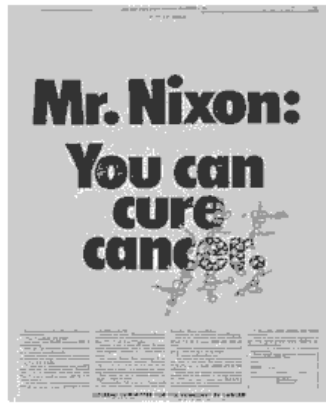
• انتصارات مبكرة

تبنى الطبيبان إميل فراي وإميل فرايريتش إستراتيجية لعلاج اللوكيميا الليمفاوية الحادة باستخدام العقاقير عالية السمّيّة في المعهد القومي للسرطان في الستينيات من القرن العشرين.



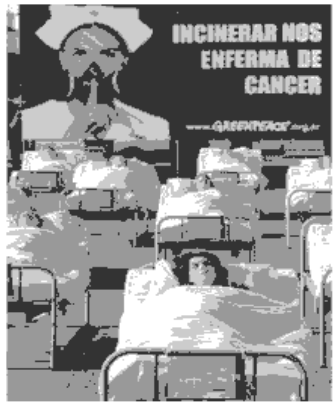
استخدم العالم الفيزيائي هنري كابلان العلاج بالإشعاع في علاج الورم الليمفاوي لهودجكين. إن علاج اللوكيميا الليمفاوية وأورام هودجكين الليمفاوية أنعش حملة الحرب على السرطان، وزاد من إمكانية تحقيق (الشفاء الشامل) الذي تصوره فاربر.

• سياسة الحرب



ألهمت الانتصارات المبكرة للعلاج الكيميائي أنصار مرض السرطان، تحت إشراف لاسكر وفاربر، فقاموا بِحث الشعب على شن حملة للحرب على السرطان. وقام أنصار لاسكر في عام 1970 بنشر إعلان بحجم صفحة كاملة في صحيفة نيويورك تايمز يطالبون فيه الرئيس نيكسون بدعم هذه الحرب.

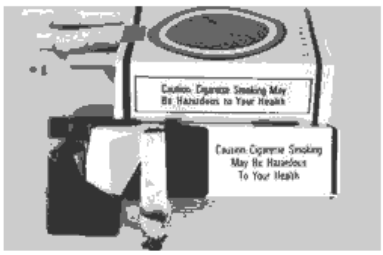
انتقد العديد من العلماء الحرب على السرطان ووصفوها بأنها حملة يشوبها القصور، زاعمين أن العلاج السياسي لن يؤدي إلى التوصل إلى علاج طبي.



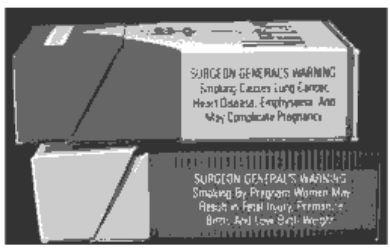
إن استخدام لاسكر للإعلان الذكي والصور المعّبرة ما يزال يلهم أجيالاً من الأنصار بما في ذلك جماعة السلام الأخضر (جرين بيس Greenpeace).

• الوقاية خير من العلاج

لاحظ جرّاح لندن بِرسيفال بوت في عام 1775 أن سرطان الصّفن حدث بشكل غير تناسبي لدى عمال تنظيف المداخن المراهقين، واقترح وجـود صلة بين السُّـخام وسرطان الصفن، وبـدأ رحلة البحـث عن مسـببات السرطان التي يمكن الوقاية منها في البيئة.



ظهـرت دراسـات مبتكـرة في الخمسـينيات مـن القـرن العشرين أكدت عـلى وجود صلة بين تدخين السـجائر وسرطـان الرئة. ورغم ذلـك، خلـت ملصقـات التحذيـر عـلى علب السـجائر من كلمة (السرطـان). ولم يُطلب وضـع الملصقات التحذيرية الصريحة إلا بعد عشرات السنين.

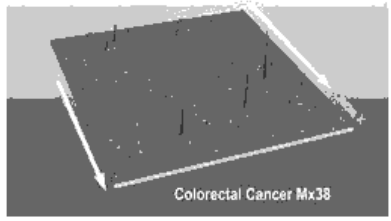


على الرغم من انخفـاض معدلات التدخين في معظم الدول المتقدمة، فإن التسـويق الفعال والدعم السـياسي الواضح أسـهما في إنعاش صناعة التبـغ في دول أخرى، ما أدى إلى خلق جيـل جديد من المدخنـين (وضحايا سرطان مستقبليين).

• ثمار المساعي الطويلة

اكتشف هارولد فارموس وجي مايكل بيشوب أن السرطان لا ينشأ عن الفيروسات خارجية المنشأ، وإنما بتنشيط الجينات الأولية داخلية المنشأ التي توجد في كل الخلايا الطبيعية. ووصف فارموس السرطان بأنه عبارة عن (نسخة مشوهة) من ذواتنا الطبيعية.

اكتشف روبرت واينبرج، الأستاذ بمعهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا، بالعمل مع متعاونين في جميع أنحاء العالم، وجود جينات مشوهة في خلايا السرطان الخاصة بالإنسان والفأر.



وضع العلماء متوالية للجينوم الكامل (الذي يضم 23.000 جين بالكامل)، ما جعل من الممكن توثيق كل التغيرات الجينية (بالنسبة للجينات الطبيعية). ومثّلت النقاط طفرات في الجينات التي عُثِر عليها في سرطان القولون، حيث تحولت الجينات شائعة الطَّفْر إلى (تلال) ثم (جبال).

كانت باربرا برادفيلد هي أول امرأة تُعالج باستخدام العقار هِرسِبتين الذي هاجم خلايا سرطان الثدي، بشكل محدد، وذلك في التسعينيات من القرن العشرين. وتعد باربرا أطول الناجين عمراً بفضل هذا العلاج، حيث لم يتبقَ أي شيء من السرطان الذي أصابها.

سيرة ذاتية للمؤلف

سيدهارتا موخيرجي:

طبيـــب وباحث متخصص في مرض السرطـــان.. بروفيسور مساعد في كلية الطب بجامعة كولمبيا، إضافة إلى أنه طبيب أخصائي في المركز الطبي التابع لجامعة كولمبيا، يعيش في نيويورك مع زوجته وابنتيه.

ولد عام 1970م بنيودلهي، الهند.

حصـــل كتابـــه (أمبراطور الأمراض – مرض السرطـــان سيرة ذاتية) على عـــدة جوائز، أهمها: جائزة يولتزز كأفضل كتاب لعام 2011م، كما وصل كتابـــه إلى نهائيات جائـــزة لوس أنجلوس للكتاب، وحصـــل على جائزة الكتب لحيـــاة أفضل، ووصل كتابه إلى نهائيات جائـــزة ج.أنتوني بوكاس للكتـــاب. وظل هذا الكتاب متصـــدراً مبيعات قوائم مجلـــة نيويورك تايمز لفترة طويلة، وصل إلى نهائيات جائزة الرابطة الوطنية للكتاب النقدي.

العربية

يعد كتاب (إمبراطور الأمراض.. السرطان سيرة ذاتية) للدكتور سيدهارتا موخيرجي من أكثر الكتب مبيعاً في العالم عام 2010م، ومن الكتب المئة الأكثر تأثيراً طوال المئة عام الماضية -حسب مجلة (التايم) الأمريكية.

وهو من الكتب النادرة التي كتبت في مجال الأمراض بأسلوب ماتع ومفيد في الوقت ذاته. وقد حاول كاتبه أن يعلم القارئ ماهية هذا المرض، وكيف كان أثره في الأمم الغابرة كما يؤثر في الأمم الحاضرة، ثم يشرح له كيف اجتمع الحكماء والسحرة عبر الأزمان لعلاجه دون جدوى. وكيف أن الاكتشافات الأخيرة استطاعت الإجهاز عليه في حالات كثيرة، وأنه مع ذلك يبقي عصياً يأخذ الباحثين من مكان إلى آخر وهم يشاهدون المرضى يعانون ويتشبثون بالعلاج السحري.

هذا الكتاب ليس رحلة تاريخية في سيرة إمبراطور الأمراض فحسب؛ ولكنه يحتوي تجارب من واقع المتخصصين والعاملين بحقل أمراض السرطان، ومعاناتهم اليومية مع المرض الذي يؤمنون بأنهم سيقهرونه يوماً كما قهروا غيره من الأمراض العاتية.

ISBN 978-603-8086-10-0

كتاب العربية

62