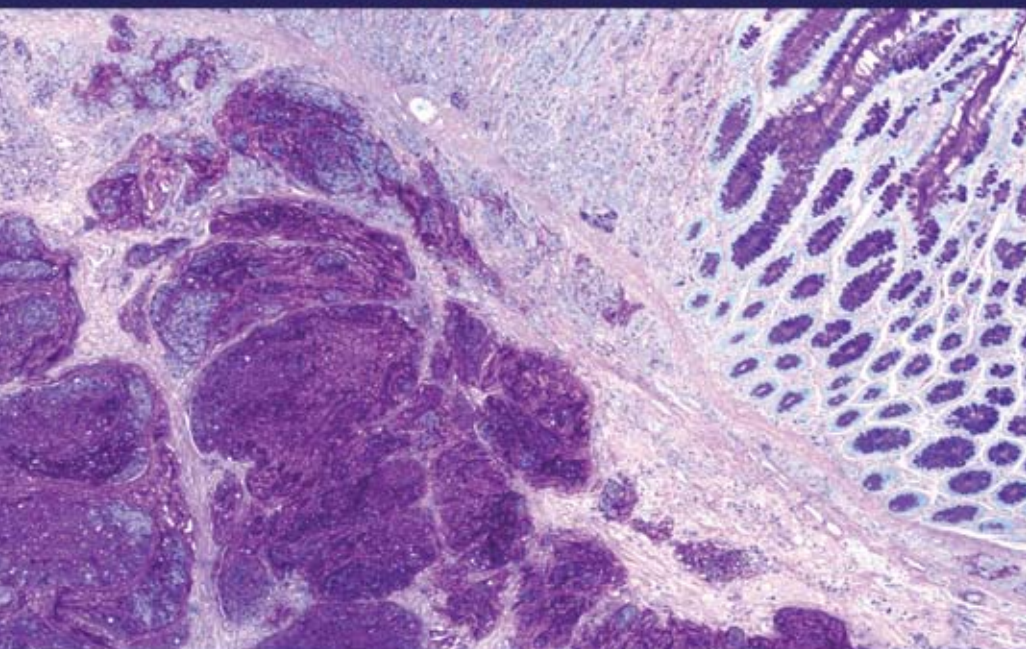


إمبراطور الأمراض

السرطان.. سيرة ذاتية

الجزء الثاني



سيدهارتا موخيرجي

مراجعة
د. عبدالله الحاج

ترجمة
طارق راشد عليان

**إمبراطور الأمراض
السرطان .. سيرة ذاتية
الجزء الثاني**

ح) المجلة العربية، 1434هـ

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

موخير جي، سيدهارتا

إمبراطور الأمراض كافة: سيرة ذاتية لمرض السرطان. / سيدهارتا موخير جي؛ طارق

راشد عليان. - الرياض، 1434 هـ

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

ردمك: 0-10-8086-603-978

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

1433 / 8106

ديوي 616.9

رقم الايداع: 1433 / 8106

ردمك: 0-10-8086-603-978

**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 اختراجه في أي نظام لاختران 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 - 2013م

كتاب

العربية

62

كتاب
العربية
62

رئيس التحرير

د. عثمان الصيني

www.arabicmagazine.com

لمراسلة المجلة على الإنترنت

info@arabicmagazine.com

الرياض: طريق صلاح الدين الأيوبي (الستين) - شارع المنفلوطي

تليفون: 1-4778990 فاكس: 1-4766464-966

ص.ب 5973 الرياض 11432

المحتويات

• الفصل الخامس

- 609 نسخة مشوهة من أنفسنا الطبيعية
- 610 سبب موحد
- 632 تحت مصابيح الفيروسات
- 648 البحث عن الجين سارك
- 662 الريح في الأشجار
- 674 تنبؤ مخوف بالمخاطر
- 699 السمات المميزة للسرطان

• الفصل السادس

- 717 ثمار المساعي الطويلة
- 718 لا يضيع عمل أحد سدّ
- 736 عقاقير جديدة لأمراض السرطان القديمة
- 748 مدينة من الخيوط
- 768 العقاقير والأجسام والدليل
- 780 إنهاء سباق الميل الواحد في أربع دقائق
- 800 سباق الملكة الحمراء
- 813 الجبال الثلاثة عشر
- 835 حرب أتوسا

- 853 • - سيدهارتا موخيرجي - يونيو 2010

• مراجع الفصل الأول

- بلون أسود، دون احتياج 861
- مراجع الفصل الثاني
- حرب نفاذ الصبر 885
- مراجع الفصل الثالث
- (هل يمكنك إخراجي إذا لم أحسن؟) 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

(من العبت الحديث عن علاجات أو التفكير في أدوية حتى يكون لدينا وقت للبحث في الأسباب.. فالعلاجات تكون غير كاملة، ومشوهة، وبلاهدف 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 أسباب السرطان، إنها مشكلة 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 أربعة من بيننا مرض السرطان في المعمل، مع احتفاظهم بحضور ثانوي فقط في العيادة، بحيث يرون عددًا قليلاً فقط من المرضى كل أسبوع.

الاختيار بين السيلين أمر فطري، فيرى بعضنا أنفسهم بصورة فطرية كأطباء إكلينيكين، 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 معامل، كائن ليلي متجول، يقودني قدرتي إلى البيولوجيا الأساسية للسرطان، وأفكر ملياً في نوع السرطان الذي سأدرسه في المعمل، وأجد نفسي منجذباً نحو اللوكيميا، لعلمي أختار المعمل، لكن موضوع بحثي متعلق بمرض.. 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 تذكره كما لو كانت الجملة نوعاً من التأبين. كان ذلك تأبيناً أرتجالياً لذكرهم، وقد أثار شيئاً في الغرفة، فانضمت إليهم وبصوت مرتفع ذكرت أسماء مرضاي ممن ماتوا، وعبرت بجملة أو اثنتين في ذكرهم.

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 ومحاوربي ومعلمي (عائلة بديلة). وقفت أمام مكثبي كما لو كنت في جنازة. احمرت أذناي من فرط تدفق المشاعر والدموع في عيني.. نظرت حولي إلى المكاتب الخاوية في الغرفة، ولاحظت كيف أعادت السننات 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 حدٍ بالطب الإكلينيكي، لدرجة أنه يشك أنه سوف يرجع إلى المعمل، و(لورين) المتحفظة والناضجة، تُنعث تقييماتها الذكية بنسكات عن علم الأورام. إن مواجعتنا مع مرض السرطان أعادت تشكيل شخصياتنا، وصقلتنا مثل أحجار النهر.



وبعد بضعة أيام التقيت (كارلا) في غرفة التسريب، وكانت تتبادل مع الممرضات حديثاً ودياً 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.. أخبرني 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

سرطانية متبقية. حينما تتذكر كارلا أشد أوقات مرضها التي عانت فيها من ضعف المعنويات، كان جسدها يرتعد في اشمئزاز، لكن كان ثمة شيء يعود إلى مجراه ويلتئم بداخلها، كانت الوحوش تتلاشى بداخلها مثل كدمات قديمة.

حينما جاءت نتيجة اختبار عدد كريات الدم من المعمل، كان عادياً تماماً. استمرت حالة استقرار مرضها وخموله. ذهلت وانتشيت لسماع الأخبار، لكنني أطلعتها عليها بحذر وبحيادية قدر ما أستطيع، ومثل كل المرضى اشممت (كارلا) حماساً مفرطاً بارتياح شديد: الطبيب الذي يتحدث بحماس كبير عن الانتصارات الصغيرة هو نفسه الطبيب الذي قد يهين مريضه لهزيمة كبيرة. لكن في هذه المرة ليس هناك سبب ليكون المرء متشككاً، فأخبرتها بأن عدد كريات الدم لديها يبدو مثاليًا، وأنه لا حاجة لإجراء مزيد من الاختبارات اليوم.. تعلم (كارلا) أن غياب الأخبار في مرض اللوكيميا هو أفضل نوع من الأخبار.



وبعد أن أنهيت ملاحظاتي في وقت متأخر من هذا المساء عدت أدراجي إلى المعمل لأجده وقد تحول إلى خلية نحل؛ تجمع الأطباء والباحثون وطلاب الدكتوراه حول أجهزة الميكروسكوب وأجهزة الطرد المركزية. وكان يمكن -من حين لآخر- تمييز 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:

يجب أن يقوم تفاعل البليمرز التتابعي PCR على خلايا 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 لحتبي أرز، في كل عين وُضعتُ 200 خلية لوكيميا، ثم أضفت مادةً كيميائيةً متميزةً من مجموعة كبيرة من المواد الكيميائية غير المجربة. وبالتوازي لذي 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 الاثنتين لمرات عديدة كل يوم، ويقوم برنامج كمبيوتر 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 ميكرونترات 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 معلمي من المعهد القومي للسرطان، حيث تمت

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



أدرك فيرتشو Virchow، منذ وقت مبكر في عام 1858، قوة التكاثر هذه، وبالنظر إلى عينات السرطان تحت عدسة الميكروسكوب أدرك أن السرطان كان فرط تنسج خلوي؛ النمو المضطرب والباثولوجي للخلايا، وعلى الرغم من أن فيرتشو أدرك الشذوذ الجوهري ووصفه، فإنه لم يستطع أن يفهم سببه. وجادل فيرتشو بأن الالتهاب -ردة فعل الجسم على الإصابة المؤذية، وتنسم بالاحمرار، والانتفاخ، وتنشيط جهاز المناعة- قد جعل الخلايا تتكاثر، مما أدى إلى نمو خلايا خبيثة.. كان فيرتشو محقاً؛ فالالتهاب المزمن الكامن عبر عقود من الزمن، يسبب السرطان (عدوى فيروس التهاب الكبد المزمن تسرع من سرطان الكبد)، لكن فاته جوهر السبب، فالالتهاب يجعل الخلايا تنقسم استجابةً للإصابة، لكن انقسام الخلية هذا مدفوع كتفاعل مع عامل خارجي مثل بكتريا أو جرح. وفي السرطان تتطلب الخلية تكاثراً مستقلاً؛ إنها مدفوعة للانقسام بعلامة داخلية، وعزا فيرتشو السرطان للمحيط الوظيفي المضطرب حول الخلية، لكنه أخفق في إدراك أن الاضطراب الحقيقي يكمن داخل خلية السرطان ذاتها.

على بعد مئتي ميل إلى الجنوب من معمل فيرتشو في برلين، كان فالتز

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 زرقاءً شبيهةً بالخيط موجودة في العمق داخل نواة الخلية التي تكثفت ولمعت فأصبحت ظلاً أزرق داكناً قبل انقسام الخلية مباشرة. وأطلق فليمنج على البُنَى المصطبغة بالأزرق اسم (كروموسومات)، أي (أجسام ملونة)، وأدرك أن الخلايا من كل الأنواع لها عدد مميز من الكروموسومات (للشعر 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 يعزوَ أي وظيفة أخرى لهذه (الأجسام الملونة) الزرقاء الغامضة.

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

وبفحص خلايا السرطان المصبغة 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 غير السرطان بنية الكروموسومات؟ أم هل سرّعت التغيرات الكروموسومية السرطان؟ لاحظ فون هانزمان وجود علاقة بين التغير الكروموسومي والسرطان. ماكان يحتاجه تجربة تربط بين الاثنين سببياً.

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 فورياً 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 عجل 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 Daughter 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 انكشمت 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 مذهلة في الكروموسومات، ذهب بوفري

إلى أن هذه الانحرافات الكروموسومية قد تكون سبب النمو المرضي المميز للسرطان.. اكتشف بوفري أنه نفسه يدور ليعود من جديد إلى (جالينوس) (إلى الفكرة القديمة القائلة بأن كل أنواع السرطان كان يربطها شذوذ مشترك) (السبب الموحد للسرطان)، كما أسماه بوفري. وكتب بوفري يقول: لم يكن السرطان (مجموعة غير طبيعية من أمراض مختلفة)، بل سمة مشتركة كامنة وراء كل أنواع السرطان؛ شذوذ متماثل انبثق من كروموسومات شاذة، وكان بالتالي داخلياً في خلية السرطان.. لم يتمكن بوفري من وضع يده على طبيعة هذا الشذوذ الداخلي الأعمق. لكن (السبب الموحد) للسرطان يكمن في هذا الخلل - ليس فوضى من العصاراة السوداء، بل فوضى من الكروموسومات الزرقاء.

نشر بوفري النظرية الكروموسومية للسرطان في كتيب علمي رائع بعنوان (أصل الأورام الخبيثة Concerning the Origin of Malignant Tumors) في عام 1914. كان أعجوبة من حقائق وخيال وتخمين ملهم أن يتم ربط قنفذ البحر بالسرطان في النسيج نفسه، لكن نظرية بوفري اصطدمت بمشكلة غير متوقعة، وهي حقيقة متناقضة صعبة لم تتمكن من شرحها. وفي عام 1910 - قبل أربع سنوات من نشر بوفري نظريته - برهن بيتون روس Peyton Rous الذي كان يعمل في معهد روكفيلر، أن السرطان في الدجاج يمكن أن يسببه فيروس عرف لاحقاً باسم (فيروس ساركوما روس) (RSV).

كانت المشكلة المحورية كما يلي: كانت فيروسات روس وكروموسومات بوفري متناقضة بصفاتها 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 مُعدٍ 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 متنوعة 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 جذري البقر والهربس البشري ووضعت لتنمو في معامل، وهو ما عزز الرباط بين الفيروسات والأمراض البشرية والحيوانية.

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

على الفور. وعلى النقيض، استندت نظرية بوفري-التي تذهب إلى أن السرطان سببه مشكلة غامضة كامنة في الكروموسومات الخيطية- إلى دليل تجريبي واهن، ولم تقدم أية احتمالية لوجود علاج.



وبينما ظل الفهم الآلي لخلية السرطان معلقاً بين الفيروسات والكروموسومات، كانت هناك ثورة في فهم الخلايا العادية تكتسح علم الأحياء في بدايات القرن العشرين، وكانت بذور هذه الثورة قد زرعها راهب متقاعد يعاني من قصر النظر في قرية صغيرة معزولة في برنو بالنمسا، كان يرسي نبات البازلاء كهواية. وفي بدايات ستينيات القرن التاسع عشر وخلال عمله وحيداً حدّد جريجور مندل Gregor Mendel سمات معدودة في النباتات الأصيلة التي ورثت من جيل لآخر: لون زهرة البازلاء، ونسيج بذرة البازلاء، وطول نبتة البازلاء، وحينما هجّن مندل نباتات قصيرة مع أخرى طويلة، أو نباتات ذات إزهار أزرق مع أخرى ذات إزهار أخضر باستخدام ملقاط دقيق، اكتشف بالمصادفة ظاهرة مذهلة؛ فلم تنتج النباتات القصيرة التي تربت مع النباتات الطويلة نباتات ذات أطوال متوسطة؛ إنما أنتجت نباتات 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 الموروثة تنقل في حزم منفصلة غير قابلة للتجزئة.. تنقل المتعضيات البيولوجية (تعليمات) من خلية لذريتها من خلال نقل حزم المعلومات هذه.

أمكن لمندل أن يتصور فقط هذه السمات أو الخصائص بمعنى وصفي: مثل الألوان أو النسيج أو ارتفاع ينتقل من جيل لآخر، لكن مندل لم يتمكن من معرفة ما الذي نقل هذه المعلومات من نبتة إلى ذريتها.. لم يكن الميكروسكوب البدائي -المضاء بواسطة المصباح الذي استخدمه ومكّنه بالكاد من النفاذ إلى داخل الخلايا- ل يتيح له كشف آية 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، وخلفت دراسات مندل سوءاً ظل مطروحاً حول علم الأحياء لمدة نصف قرن من الزمان مفاده: في أي شكل ملموس يُحمّل (الجين) -جسيم الوراثة- داخل الخلية؟



وفي عام 1910 تمكن توماس هنت مورجان Thomas Hunt Morgan -وهو عالم أجنة في جامعة كولومبيا في نيويورك- من الإجابة عن هذا السؤال. وعلى غرار مندل، كان مورجان مهووساً بالتربية، لكنه كان يربي ذبابة الفاكهة، كان يربّيها بالآلاف على ثمرات الموز الفاسدة في (حجرة الحشرات) عند نهاية مجمع كولومبيا. ومرة أخرى اكتشف مورجان -مثله في ذلك مثل مندل- سمات وراثية تتحرك بلا انقسام عبر ذبابة الفاكهة من جيل لآخر: ألوان العين وأشكال الجناح التي انتقلت من الوالدين إلى النسل دون اختلاط.

وتوصل مورجان إلى ملاحظة أخرى، فقد لاحظ أن السمة النادرة العرضية، مثل لون العين البيضاء، ارتبطت بشكل جوهري بنوع الحشرة:

وُجدت العيون البيضاء في ذكور الحشرات، لكن مورجان عرف أن (الذكورة) -وراثه الجنس- كانت مرتبطةً بالكروموسومات، ولذا فلا بد للجينات أن تُحمل في الكروموسومات (تلك البنيات الشبيهة بالخيط التي حددها فليمنج قبل ثلاثة عقود) وبالفعل بدأ عدد من ملاحظات فليمنج الأولية بشأن خصائص الكروموسومات يشكّل مغزى بالنسبة لمورجان، فتضاعفت الكروموسومات خلال انقسام الخلية، كما تضاعفت (الجينات)، وهكذا انتقلت من خلية إلى الخلية التي تليها، ومن متعضية إلى المتعضية التي تليها. وسرّعت أشكال الشذوذ الكروموسومي من أشكال الشذوذ في نمو قنفاذ البحر وتطورها، ولذا فلا بد أن تكون الجينات الشاذة مسؤولةً عن هذا الخلل الوظيفي. وفي عام 1915 أدخل مورجان تحسيناً مُهماً على نظرية مندل للوراثة: الجينات محمولة على الكروموسومات.. لقد كان انتقال الكروموسومات أثناء انقسام الخلية هو ما سمح للجينات أن تنتقل من خلية لئسلها.



انبثقت الرؤية الثالثة للـ(جين) عن عمل أوزوالد أفيري Oswald Avery، وهو اختصاصي جراثيم في جامعة روكفيلر في نيويورك. لقد اكتشف مندل أن الجينات يمكن أن تنتقل من جيل إلى الجيل الذي يليه، وأثبت مورجان أن الجينات تفعل ذلك من خلال حمل الكروموسومات لها؛ وفي عام 1926 اكتشف أفيري أنه في أنواع معينة من الجراثيم يمكن للجينات أيضاً أن تُحمل جانبياً بين متعضيين (من جرثومة إلى جارتها) بل إن الجراثيم الميتة الحاملة -ليس أكثر من الخليط من المواد الكيميائية-

يمكن أن تنقل المعلومات الجينية إلى الجراثيم الحية، ومعنى ذلك أن المادة الكيميائية الحاملة مسؤولة عن حمل الجينات.

فَصَلَّ أفيري الجراثيم المقتولة بالحرارة إلى مكوناتها الكيميائية، ومن خلال اختبار كل مكون كيميائي بخصوص قدرته على نقل الجينات، سجل أفيري وزملاؤه في عام 1944 أن الجينات حملتها مادة كيميائية هي الحامض النووي الريبوزي منقوص الأوكسيجين deoxyribonucleic acid، (DNA). لقد اتضح أن ما تجاهله العلماء في السابق - بوصفه شكلاً من الحشو الخلوي الذي ليس له أية وظيفة حقيقية - (جزء غبي)، كما أسماه عالم الأحياء ماكس ديلبراك Max Delbruck؛ اتضح أنه الناقل المركزي للمعلومات الجينية بين الخلايا، بمعنى الجزء الأقل غباءً من بين جميع الجزئيات في العالم الكيميائي.

وبحلول منتصف أربعينيات القرن العشرين - أي بعد ثلاثة عقود من سك علماء البيولوجيا للمصطلح - صار التركيز على الطبيعة الجزئية للجين، فقد كان الجين من الناحية الوظيفية وحدة وراثية تحمل السمة البيولوجية من خلية لأخرى أو من جيل للذي يليه، وكانت الجينات من الناحية المادية تُحمل داخل الخلية في شكل كروموسومات، وتتكون الجينات من الناحية الكيميائية من الحامض النووي (DNA).



لكن الجين يحمل معلومات فقط، والفهم الوظيفي والمادي والكيميائي للجين يتطلب فهماً ميكانيكياً: كيف صارت المعلومات الجينية متجلية داخل الخلية؟ ما الذي (يفعله) الجين؟ وبأية كيفية؟

تحول جورج بيدل George Beadle - تلميذ توماس مورجان - من ذبابة الفاكهة إلى متعضّ أكثر بدائية، هو الفطر، ليجيب عن هذه الأسئلة. فاكتشف بيدل - بالتعاون مع عالم الكيمياء الحيوية إدوارد تاتوم Edward Tatum من جامعة ستانفورد في كاليفورنيا - أن الجينات تحمل التعليمات لبناء البروتينات: جزيئات متناهية الصغر متعددة الأبعاد ومعقدة هي القائمة بالأعمال الشاقة للخلية.

تنفذ البروتينات الجزء الأكبر من الوظائف الخلوية كما اكتشف ذلك الباحثون في أربعينيات القرن العشرين.. إنها تشكل الإنزيمات والمحفزات التي تسرّع التفاعلات الكيميائية الحيوية الأساسية لحياة الخلية، والبروتينات عبارة عن مستقبلات لبروتينات أو جزيئات أخرى، ومسؤولة عن نقل الإشارات من خلية إلى التي تليها، ويمكنها أن تخلق مكونات بنوية للخلية، مثل سقالة جزيئية تسمح للخلية بالتواجد على هيئة معينة في حيز، كما يمكنها أن تنظم البروتينات الأخرى، وبذلك تخلق دوائر متناهية الصغر مسؤولة عن تنسيق دورة حياة الخلية.

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

وفي أواخر خمسينيات القرن العشرين اكتشف جاك مونود Jacques Monod وفرنسوا جاكوب François Jacob، اللذان يعملان في باريس، وسيدني برينر Sydney Brenner وماتيو ميسلسون Matthew Meselson في كالتيك، وفرنسيس كريك Francis Crick في كمبريدج، أن نشوء

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

إن الحمض النووي RNA هو النسخة العاملة للمخطط الجيني، ويُترجم 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 وتنقل بالتالي من الحشرة إلى خلايا بيضتها، ثم بعد ذلك إلى خلايا الحشرة الناتجة. وفي خلايا العين الخاصة بالحشرة من الذرية تنفك 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 هذا الفيض أحادي الاتجاه للمعلومات الوراثية (الحامض النووي DNA، وحمض RNA، والبروتين) يتسم بأنه عام بالنسبة لكل المتعضيات الحية، من الجراثيم إلى الفطر وذبابة الفاكهة وحتى البشر. وفي منتصف خمسينيات القرن العشرين اصطلح علماء الأحياء على هذا الاكتشاف بأنه (المبدأ المركزي) لعلم أحياء الجزئيات.



أبرزَ قرنٍ مزدهرٍ بالاكتشافات البيولوجية، بدءاً من اكتشاف مندل للجينات في عام 1860، وانتهاءً بتحديد مونود Monod لنسخة حمض RNA من الجينات في أواخر خمسينيات القرن العشرين؛ أبرزَ أهمية عمل الخلية العادية، بيد أنه لم يسلط الضوء على عمل خلية السرطان أو سبب السرطان، باستثناء حالتين محيرتين:

جاءت الحالة الأولى من دراسات بشرية؛ فقد لاحظ 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 وراثياً: العائلات لا تشترك في الجينات فحسب، لكن في العادات والفيروسات والأغذية والتعرض للمواد الكيميائية والسلوكيات العصابية، وكلها عوامل، في وقت أو آخر، متورطة في كونها أسباباً للسرطان. لكن أحياناً ما يكون تاريخ العائلة ملفتاً لدرجة تجعل من غير الممكن تجاهل السبب الوراثي (وبالتالي السبب الجيني).

في عام 1872 عالج هيلاريو دو جوفو 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 جراحياً. ونجا ذلك الطفل وكبر وتزوج امرأة ليس لديها تاريخ عائلي في الإصابة بالسرطان. ثم أنجب الزوجان عدة أطفال، وأصيبت ابنتان منهما بنفس مرض والدهما في كلتا العينين، ووافتهما المنية. أورد دي جوفو هذه الحالة باعتبارها لغزاً محيراً، ولم يكن دي جوفو يملك لغة علم الوراثة، لكن بالنسبة للملاحظين الذين أتوا من بعده أوحى الحالة بوجود عامل موروث (عاش) في الجينات وسبب السرطان. إن مثل هذه الحالات كانت نادرة جداً، بحيث كان من الصعوبة بمكان اختبار الفرضية تجريبياً، وتم تجاهل تقرير دي جوفو تماماً.

وقعت الحالة الثانية التي أحاط فيها العلماء بالسبب المؤدي لحدوث السرطان - تقريباً بإصابة النقطة المحورية للسرطن - بعد عدة عقود من الحالة البرازيلية الغريبة. ففي العقد الأول من القرن العشرين لاحظ (توماس هنت مورجان) Thomas Hunt Morgan - اختصاصي علم وراثه 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 عرضياً 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 جوهرى بشأن السرطان، فقد كان من المعروف أن الإشعاع يسبب السرطان. (تذكر 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، جمعا مهارتهما العلمية الهائلة لكان بإمكانهما أن يجيبا عن هذا السؤال ويكشفا النقاب عن هذا

الرابط الجوهري بين التحولات والسرطان، لكن بمجرد أن صارازميلينٍ مقربين، أصبح التنافس بينهما محمومًا. ونظرًا لأن مورجان أصبح مع تقدمه في العمر مشاكسًا وسريع الانفعال ومتصلبًا في الرأي، فقد رفض أن يقرّ لمولر بنظريته عن التطهير 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 أقرص نوم في محاولة للانتحار، ورغم أنه نجح من هذه المحاولة، لكنه ظل متلبساً بالقلق والاكتئاب وانحسر إنتاجه العلمي في السنوات التالية.

في المقابل ظل مورجان متشائمًا 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 نقدًا ذاتيًا 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 متأملًا: (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 مرئياً في النسيج السرطاني، لكن علماء الوراثة وعلماء الأجنة فشلوا في الإجابة عن السؤال الرئيسي: ما أسباب انقسام الخلية وتحويلها 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 قنغد البحر إلى السرطان، وعقل مورجان من نبات البازلاء إلى ذبابة الفاكهة. ويُعزى ذلك جزئياً إلى أن علم الأحياء نفسه كان يقفز من متعض إلى آخر، مكتشفاً مخططات خلوية نظامية تسير بعمق عبر كل عالم الأحياء، لكن اتضح أن توسيع هذا المخطط ليشمل الأمراض البشرية يعد مهمة صعبة للغاية. وفي كولومبيا جمع مورجان مجموعة جيدة من ذباب الفاكهة الضخمة (الوحوش)، لكن ما من واحدة منها شابته -ولو من بعيد- المرض البشري الحقيقي. وبدت فكرة أن الطبيب المعالج للسرطان قد يستدعي صديقاً مختصاً في علم الوراثة، ليساعده على فهم الفسيولوجيا المرضية للسرطان؛ بدت فكرة مضحكة.

سوف يعود باحثو السرطان إلى لغة الجينات والتحويلات مرة أخرى في سبعينيات القرن العشرين، لكن الرحلة -رجوعاً إلى هذه اللغة وإلى السبب (الوحيد) الحقيقي للسرطان- ستصبح رحلة مبركة عبر أرض علم الأحياء الجديد، وخمسين سنة أخرى.

تحت مصابيح الفيروسات

(أشياء طائرة مجهولة الهوية (UFO)، ورجال ثلج مقتاء، ووحش بحيرة لوخ

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 كورنبرج Arthur Kornberg مازحاً ذات مرة: إن مبحث البيولوجيا في أيامه الأولى كان يعمل في الغالب كالرجل، في القصة الشهيرة التي أصبحت مضرِباً 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 جداً إجراء تجارب على الكائنات البيولوجية، وكان من غير الممكن توقُّع نتائج عمليات التلاعب البيولوجية، مما قيّد العلماء كثيراً فيما يتعلق بالخيارات التجريبية، فكان يتم إجراء التجارب على النماذج الأكثر بساطة من الكائنات الحية مثل ذباب الفاكهة، وقنأذ البحر، والبكتيريا، والفطريات المخاطية؛ نظراً لأن الضوء هناك يكون الأكثر سطوعاً.

وبالنسبة لبيولوجيا السرطان كان فيروس ساركوما روس Rous يمثل

تلك العلامة المضيئة الوحيدة، فمن المسلم به أن هذا الفيروس هو فيروس نادر يتسبب في حدوث مرض السرطان لدى أحد أنواع الدجاج⁽¹⁾، لكنه كان الطريقة الأكثر تأكيداً لإحداث سرطان حقيقي لدى أحد الكائنات الحية.

وقد أدرك باحثو مرض السرطان أن الأشعة السينية، والسُخام، ودخان السجائر، والأسبستوس كانت بمثابة عوامل خطيرة أكثر شيوعاً فيما يتعلق بالسرطان الذي يصيب البشر، كما سمعوا بتلك الحالة الغريبة لأسرة برازيلية بدت كما لو أنها كانت تحمل ورماً سرطانياً شبيكياً في جيناتها. لكن القدرة على التلاعب بالسرطان في بيئة تجريبية ظلت خاصة تفرّد بها فيروس رُوس، مما جعله يقف في منتصف مسرح الأحداث ويستحوذ على جميع الأضواء.

وقد تعززت جاذبية دراسة فيروس رُوس بدرجة أكبر بفضل القوة المذهلة لشخصية بيتون روس Peyton Rous، فقد اتسمت شخصية روس بالقوة والقدرة على الإقناع والتصميم، الأمر الذي جعل هناك ارتباطاً شبه أبوي بينه وبين فيروسه، ولم تكن لديه رغبة في الاستسلام إلى أية نظرية أخرى حول سبب المرض. وقد أقرّ بأن اختصاصيي علم الأوبئة أظهروا أن عوامل مسرطنة خارجية المنشأ كانت مرتبطة بالسرطان (أظهرت دراسة دُول وهيل، المنشورة في عام 1950، بوضوح وجود رابط بين التدخين

(1) في النهاية سيتم اكتشاف فيروسات أخرى مسببة للإصابة بالسرطان، مثل الفيروس القُردِيّ وفيروسه الورم الحليمي في عامي 1960 - 1983 على التوالي.

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

وهكذا فبحلول أوائل الخمسينيات من القرن العشرين كان الباحثون في مرض السرطان قد انقسموا إلى ثلاثة معسكرات متناحرة. وقد زعم اختصاصيو علم الفيروسات بقيادة روس أن الفيروسات كانت هي المُسبِّبة للسرطان، على الرغم من أنه لم يتم كشف أي منها في الدراسات التي أجريت على البشر، في حين زعم اختصاصيو علم الأوبئة من أمثال دول Doll وهيل Hill أن موادَّ كيميائيةً خارجيةً المنشأ كانت هي السبب في الإصابة بالسرطان، لكنهم لم يتمكنوا من تقديم تفسير آلي لنظريتهم أو نتائجهم. أما المعسكر الثالث -والذي مثله خلفاء تيودور بوفيري Theodor Boveri- فقد وقف عند النقطة الطرفية الأبعد؛ فقد كانوا يمتلكون أدلةً عَرَضِيَّةً ضعيفةً على أن جينات موجودة داخل الخلية ربما تكون هي المُسبِّب للسرطان. لكن لم تكن لديهم البيانات البشرية القوية التي يمتاز بها اختصاصيو علم الأوبئة، ولا الروى التجريبية الرائعة التي لدى اختصاصيي علم فيروسات الدواجن. والعلم العظيم يبرز من تناقضات عظيمة، وقد كان هناك صَدْعٌ يُشَقُّ طريقَه عبر مركز بيولوجيا السرطان، وثمة أسئلة تفرز نفسها:

هل كان السبب وراء الإصابة بالسرطان لدى البشر عاملاً مُعدًّا؟ هل سببته مادةٌ كيميائيةٌ خارجيةً المنشأ؟ هل سببه جين داخلي؟ كيف يمكن أن تكون المجموعات 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 الشباب هُوارد تيممين 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 تيممين، الذي اتسم بعدم الهدوء والقلق وبمُخيلته 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 أرستوقراطياً 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 تيممين مُرشحاً مثالياً للعمل في هذا المختبر، فإذا كان دالبيتشو يريد الإدارة عن بُعد فإن تيممين كان يرغب في الاستقلالية. وقد وجد تيممين 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 الألباز البيولوجية خلال الأوقات المتأخرة من الليل. وفي المختبر أيضاً كان تيممين يعمل على إعداد تجربة كان من المحتم أنها ستسوء بالفشل، فحتى أواخر الخمسينيات من القرن العشرين كان

يعد فيروس ساركوما روس هو المسبب لأورام الدجاج الحي فقط. وأراد تيمن -الذي كان يعمل مع هاري روبين- أن يدرس كيفية قيام الفيروس بتحويل الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية. ولعمل ذلك احتاج الاثنان إلى نظام مُبَسَّط إلى حد كبير؛ نظام خالٍ من الدجاج ومن الأورام ومشابه للبكتيريا في طبق بتري. وهكذا فقد تصور تيمن إمكانية خلق سرطان في طبق بتري، وقد نجح في تحقيق هذا الأمر في عام 1958، وهو العام السابع له في مختبر دالبيتشو؛ حيث أضاف فيروس ساركوما روس إلى طبقة من الخلايا الطبيعية في طبق بتري. وقد حفزت العدوى التي التقطتها الخلايا نموها بشكل خارج عن السيطرة، مما أجبرها على تشكيل تلال مشوهة الشكل، ضئيلة الحجم تحتوي مئات من الخلايا التي سماها تيمن بالبُور (جمع بُورَة). ويرى تيمن أن هذه البُور تُمثل سرطاناً مُقَطَّراً في شكله الأساسي الأولي: خلايا تنمو دون توقف وبشكل خارج عن السيطرة، أو انقسام فتيلي بأثولوجي pathological mitosis.

لقد كانت القوة الدافعة الهائلة لمُخَيِّلة تيمن هي ما سمح له بالنظر إلى كومة ضئيلة من الخلايا وإعادة تخيُّلها كالجوهر لمرض نظامي منتشر يفتك بالبشر. لكن كان لدى تيمن اعتقادٌ بأن الخلية، وتفاعلها مع الفيروس، تمتلك جميع المكونات البيولوجية الضرورية لدفع العملية الخبيثة، لقد خرج العفريت من قمقم الكائن الحي.

يستطيع تيمن الآن استخدام فيروسه الذي نَمَّاه في طبق من أجل إجراء تجارب كان من شبه المستحيل إجراؤها على حيوانات كاملة، وقد تمخَّضت عن إحدى تجاربه الأولية -التي أجراها باستخدام هذا النظام

في عام 1959- نتيجةً غير متوقعة، فالفيروسات في العادة تصيب الخلايا بالعدوى، وتنتج المزيد من الفيروسات، فتُعدّي المزيد من الخلايا، لكن هذا يحدث دون أن تؤثر بشكل مباشر على التركيبة الوراثية للخلية (DNA الدنا).

وعلى سبيل المثال، يُصيب فيروس الإنفلونزا خلايا الرئة بالعدوى، فينتج المزيد من فيروسات الإنفلونزا دون ترك بصمة دائمة على جيناتنا؛ إذ إنه مع التخلص من هذا الفيروس يعود (الدنا) الخاص بنا إلى سابق عهده، لكن فيروس ساركوما روس تصرّف بشكل مختلف؛ فما أن أصاب الخلايا بالعدوى، نجده وقد ارتبط بـ (دنا) الخلية ارتباطاً مادياً، وبهذا غير من التركيب الجيني أو الجينوم الخاص بها. وقد كتب تيمين يقول: (إن الفيروس، بالمعنى التركيبي والوظيفي، يصير جزءاً من جينوم الخلية).⁽¹⁾

وقد حيرت الملاحظة، التي مفادها: أن نسخة (دنا) DNA من جينات الفيروس يمكن أن تربط نفسها تركيباً بجينات خلية؛ حيرت تيمين ودالبيتشو، وأثارت مشكلة مفاهيمية أكثر غموضاً، ففي الفيروسات تكون الجينات محمولةً في شكل الحمض النووي الريبوزي RNA الوسيط، حتى إن بعض الفيروسات قد تستغني عن نسخة الجينات الأصلية الخاصة بالدنا، وتحتفظ بجيناتها في شكل (الرنا) RNA الذي تتم ترجمته مباشرةً إلى بروتينات فيروسية ما أن يصيب الفيروس إحدى الخلايا.

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

وقد عرف تيممين -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 تتحوّل نسخة من جيناته إلى (دنا)؟

إن العقيدة المركزية لعلم البيولوجيا تمنع مثل هذا التحوّل؛ إذ تفترض هذه العقيدة أن المعلومات البيولوجية ترحّل فقط عبر طريق ذي اتجاه واحد من (الدنا) إلى (الرنا) إلى البروتينات، وهو ما دفع تيممين 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 تيممين ثقة عمياء في أنه في حال عدم توافق البيانات مع العقيدة، فإن العقيدة -لا البيانات- تحتاج إلى تغييرها، وقد افترض أن فيروس ساركوما روس كان يحمل خاصية مميزة، وهي خاصية لم يوجد لها مثيل من قبل في أي كائن حي آخر؛ ألا وهي قدرته على إعادة تحويل (الرنا) إلى (الدنا).

ويُعرف تحوّل 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 تيممين فكرة غامضة عن هذا الأمر، لكن دليله كان ظرفياً وهشاً 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 عرضاً 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 الصعيدين الجغرافي والفكري، وذلك على خلاف معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا، لكنها كانت مناسبة بالنسبة لتيمين؛ حيث كان في حاجة إلى الهدوء في وقت كان يقف فيه -دون أن يعي ذلك- عند حافة ثورة جزئية. وكان تيمين يخطط خلال سيره اليومي عبر ممشى ليكشور Lakeshore path، المغطى بثلج سميك، لإجراء تجارب بهدف الوصول إلى دليل يثبت هذا التدفق العكسي للبيانات من الرنا RNA إلى الدنا DNA.

إن الفكرة ذاتها كانت تجعله يقشعِر؛ 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، عين تيمين باحثاً ما بعد الدكتوراه يابانياً يُسمّى 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 زملاء قائلاً: (إنه لم يكن اختصاصي بيولوجيا خلية في الأساس، وقد لوث الخلايا، ونقل العدوى إلى المزارع، وأنى 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 كيميائياً موهوباً إلى حد بعيد، فبين عشية وضحاها التقط نشاطاً إنزيمياً متقلباً ضعيفاً في الخلاصات الخلوية لفيروس روس، والذي كان قادراً على تحويل الرنا RNA إلى دنا DNA.

وعندما أضاف الرنا RNA إلى 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 عادياً؛ إذ إنه كان في مقدوره كتابة المعلومات الوراثية بصورة عكسية، حيث كان فيروساً قهقرياً⁽¹⁾.retrovirus

وفي معهد ماساتشوستس 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 مين 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 إنزيمًا 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 دليلاً أولياً 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 قصيرة لم تتجاوز خمس عشرة دقيقة، وقد امتلأت الحجرة في الأساس باختصاصيي الفيروسات المُسببة 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 ظاهرياً عبارة عن كيمياء حيوية جافة للغاية.. فقد تحدث تيمين باطراده المعتاد وبنبرته الحادة دون أن يقدم أي دليل على الإثارة).

بيد أن أهمية هذا العمل تبلورت بروزاً من هذا الاطراد الريب الجاف حول موضوعات كيميائية حيوية؛ إذ إن حديث تيمين لم يكن مجرد حديث عن فيروسات، ولكنه 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 مالتين 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 حدّد 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 مادياً 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

الواردة من ديفيد بالتيمور، والذي كان قد استشفَّ فكرةً غامضةً من أخبار خطاب تيمين في المؤتمر، وقد أعاد تيمين الاتصال به: بالتيمور: (أنت تعرف أن هناك (إنزيمًا) 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 بالتيمور قد عثر عليه أيضاً؛ حيث تعرف هو الآخر على النشاط الإنزيمي المُحوَّل الدنا DNA إلى رنا RNA من جزيئات الفيروس. وقد توصل كل من المخترين اللذين كان يعمل كل منهما بمعزل عن الآخر إلى النتيجة ذاتها، وقد أسرع كل من تيمين وبالتيمور إلى نشر ملاحظتهما، وظهر تقريرهما المتماثلان أحدهما خلف الآخر في مجلة نيتشر Nature العلمية في صيف عام 1970.

وقد اقترح كل من تيمين وبالتيمور في ورقتهما البحثيتين نظريةً جذريةً جديدةً حول دورة حياة الفيروسات القهقرية؛ حيث افترض أن جينات الفيروسات القهقرية توجد في شكل رنا RNA خارج الخلايا، وعندما تقوم فيروسات الرنا RNA هذه بإصابة الخلايا بالعدوى، فإنها تقوم بعمل نسخة دنا DNA من جيناتها، وتربط هذه النسخة بجينات الخلية، وتقوم نسخة الدنا DNA هذه -التي تُعرَف بطليلة الفيروس- بعمل نسخ رنا RNA من نفسها، ثم يعاد توليد الفيروس من جديد -مثل العنقاء- ليشكل فيروسات جديدة، وهكذا فإن الفيروس يتحول من حالة إلى أخرى في حركة مكوكية؛ حيث ينشأ من الجينوم الخلوي ويتداعى 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 حد 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 جسّد 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 (المسبب) 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 ألياً قوياً لمرض السرطان، وبالتالي مساراً واضحاً للعالم نحو التوصل لعلاج له. وقد سمع سول شبيجلمان Sol Spiegelman، وهو اختصاصي فيروسات من جامعة كولومبيا، اشتهر

بحماسة 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 تنشّط جيناً فيروسياً، ويجب أن يقوم ذلك الجين الذي جرى تنشيطه بتحفيز الخلية المصابة بالعدوى على التكاثر، مطلقاً بذلك انقساماً فتيلياً باثولوجياً؛ ألا وهو السرطان.

لقد كان هذا الشرح جذاباً للغاية، وسيتم دمج نظرية روس الفيروسيية حول منشأ السرطان مع نظرية بوفيري الخاصة بالجينات الداخلية. وقد أوضح تيمين أن الفيروس يمكن أن يصبح عنصراً داخلياً المنشأ مرتبطاً بجينات الخلية، وهكذا فإن انحرافاً داخلياً المنشأ وعدوى خارجية المنشأ سيكونان مسؤولين عن الإصابة بالسرطان. ويسترجع روبرت واينبيرج Robert Weinberg -اختصاصي بيولوجيا السرطان في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا- ما حدث قائلاً: (لم يستغرق تحوّل 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 أتت هذه الهواجس ثمارها؛ فبالنسبة لخطة العمل الخاصة بشييجلمان، كان يحتاج لإثبات أن السرطانات البشرية لها جينات فيروسات قهقرية مخبأة بداخلها، وفي إطار عمله السريع والجاد عثر شييجلمان على آثار فيروسات قهقرية في سرطانات ابيضاض الدم، والثدي، والأورام اللمفية، والسراركومات، 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 دُشن 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 شييجلمان من خزائن البرنامج الخاص لفيروسات السرطان، حيث إنه كان بمثابة هوس مشترك على نحو مثالي بين كلا الطرفين؛ إذ غدّت أموال بلا حصر حماساً بلا حدود والعكس صحيح، فكلما بحث شييجلمان عن فيروسات قهقرية في الخلايا السرطانية، زاد عثوره على مثل هذه الفيروسات، وزاد المال المرسل إليه.

لكن تبين في نهاية المطاف أن الجهود التي بذلها شييجلمان كانت معيبةً من حيث المنهجية المتبعة؛ ففي سعيه المحموم لاكتشاف فيروسات قهقرية في الفيروسات البشرية، دفع شييجلمان 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

هذا الاختبار في أواسط السبعينيات من القرن العشرين، لم تُكتشف فيروسات شبيجلمان في أي مكان، كما تبين أن سرطاناً بشرياً واحداً - وهو نوع نادر من ابيضاض الدم مستوطن في بعض أجزاء البحر الكاريبي - كان ناتجاً عن فيروس بشري قهقري. وكتب واينبرج يقول: (تسلل الفيروس البشري الذي كانت الآمال متعلقةً عليه مبتعداً في غياهب الظلمات، ولم تنجح مئات الملايين من الدولارات التي أنفقها البرنامج الخاص للسرطانات الفيروسية من جعله يصير حقيقةً، ولم يغادر الصاروخ منصة الإطلاق مطلقاً، حيث ظل هذا المسعى مكبلاً مكانه).

لقد كان حدس شبيجلمان فيما يتعلق بالفيروسات القهقرية البشرية نصف صحيح ونصف خاطئ؛ إذ إنه كان يبحث عن النوع الصحيح من الفيروسات، لكن في النوع الخاطئ من الخلايا، وسوف يتبين أن الفيروس القهقري هو المُسبب لمرض مختلف وليس السرطان. وقد تُوفّي سبيجلمان في عام 1983 من جرّاء الإصابة بسرطان البنكرياس، وذلك بعد أن كان قد سمع بمرض غريب ينشأ فيما بين الرجال المثليين جنسياً والأشخاص الذين يخضعون لعمليات نقل دم في كل من نيويورك وسان فرانسيسكو، وبعد عام واحد من وفاة سول شبيجلمان في نيويورك، جرى أخيراً تحديد سبب ذلك المرض؛ إذ إنه كان فيروساً قهقرياً بشرياً يُعرّف بفيروس العوز المناعي البشري ((HIV).

البحث عن الجين سارك

(كما تعرف أن البوجوم Boojum يناسب حيوان السنارك Snark).

لويس كارول⁽¹⁾

Lewis Carroll

لقد ضلَّ سُول شبيجلمان Sol Spiegelman طريقه على نحو ميئوس منه خلال بحثه عن الفيروسات المسببة للسرطان لدى البشر، وكانت مشكلته تتعلق بالأعراض؛ حيث اعتمد علم بيولوجيا السرطان والمعهد القومي للسرطان والبرنامج الخاص للسرطانات الفيروسية المستهدف على وجود فيروسات قهقرية مُسبِّبة للسرطانات البشرية في أوائل السبعينيات من القرن العشرين، لدرجة أنه عندما لم يجدوا هذه الفيروسات بدوا كما لو أنهم فقدوا جزءاً أساسياً من هويتهم. فإذا لم تكن الفيروسات القهقرية المسببة للسرطانات البشرية موجودة، فلا بد أن آليةً غريبةً أخرى قد سببت الفيروسات البشرية، وبعد أن تأرجح البندول بشكل حاد نحو الاعتقاد بأن عدوى فيروسية هي المُسبِّب للسرطان، نجده وقد عاود التآرجح بنفس الحدة بعيداً عن هذا الاعتقاد.

كما استبعد تيمين هو الآخر فكرة كون الفيروسات القهقرية هي العوامل المُسبِّبة للإصابة بالسرطان لدى البشر بحلول أواسط السبعينيات

(1) لويس كارول الاسم الحقيقي (تشارلز لوث ويدج دودجسون) (1832-1898) مؤلف بريطاني الجنسية، أحد أشهر مؤلفاته (اليس 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 يركز مرةً أخرى على دليل ضعيف وهش للغاية؛ إذ يقول تيمين إن شبيجلمان وصاندي 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 المتهممة بأنها المسؤولة عن إحداث الإصابة وليس الرسول؛ لفهم كيفية نشوء السرطان. وهكذا فقد توجّب على صاندي الفيروسات السرطانية العودة مرةً أخرى إلى فيروسهم المُسلِّط عليه الضوء، حاملين معهم هذه المرة تساؤلات جديدة: ما الجين الفيروسي الذي أطلق الانقسام الفتيلي mitosis المرَضِي لدى الخلايا؟ وما علاقة ذلك الجين بطفرة داخلية في الخلية؟

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

أبحاث الفيروسات السرطانية، وهناك قام اختصاصيو علم الفيروسات: ستيف مارتن Steve Martin، وبيتر فوجت 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. وعُبر تحليل الجينات التي جرى تعديلها في هذه الفيروسات الطافرة، نُجحت هذه المجموعات أخيراً في تحديد مَكمن القدرة المسببة للسرطان لدى فيروس ساركوما وصولاً إلى جين واحد في هذا الفيروس، وقد سمي هذا الجين sarc (تُنطق سارك)، وهي تصغير لكلمة ساركوما sarcoma.

وهكذا فقد كان (سارك) هو الإجابة على أحجية 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 حَمَّنا 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 الورمي⁽¹⁾، وهو جين قادر على أن يُسبب السرطان.

(1) تم سَلُّ مصطلح الجين الورمي في وقت سابق من قبل اثنين من العلماء العاملين في المعهد القومي للسرطان، وهما روبرت هويسنر 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 -مزيماً 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 رئيسية 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 المُعشِّق، وسوف نعود إلى اكتشاف ليفنسون 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 الجزئية في مواضع (التشغيل) الخاصة بها. وتؤدي مُحصَّلة عمل العديد من هذه المفاتيح التحويلية المُنشَّطة 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 قوياً ونشطاً للغاية، لدرجة أنه كان يُفسَّر أي شيء وكل شيء حوله، بما في ذلك العديد من البروتينات المهمة في داخل الخلية. وكان سارك يعمل عبر إطلاق وإبل غير متميز من عمليات الفسفرة مُلقياً بذلك العشرات من المفاتيح التحويلية الجزئية (التشغيلية). وفي حالة سارك، طالت سلسلة البروتينات المُنشَّطة في نهاية المطاف البروتينات التي تتحكم في عملية الانقسام الخلوي، وهكذا فقد حفَّز سارك بقوة الخلية على تغيير حالتها من عدم الانقسام إلى الانقسام، وهو ما جعل -في النهاية- عملية انقسام فتيلي متسارعة، وهو الأمر الذي يعد السمة الأبرز لمرض السرطان.

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

على تحويل الخلايا؛ إذ إن فيروس ساركوما رُوس سبب السرطان لدى الدجاج عبر إدخال جين ما - وهو سارك - 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، وقد مثل هذا كله عملاً متقناً جميلاً تم إجراؤه بعناية، لكن لم يبدُ أي من هذه الأبحاث ذا صلة أو أهمية مباشرة للسرطانات البشرية؛ وذلك نظراً لعدم احتواء الدراسة على أي فيروسات قهقرية مُسببة للسرطانات لدى البشر.



بيد أن تيمين -الذي لا يكلُّ- كان ما يزال يشعر بأن جين سارك الفيروسي سوف يقوم بحلِّ لغز السرطانات البشرية. وفي نظر تيمين كانت هناك أحجية واحدة ما تزال في حاجة إلى حلِّها؛ ألا وهي المنشأ التطوري للجين سارك، كيف يمكن لأحد الفيروسات أن يكون قد (اكتسب) جيناً بهذه الخصائص المزعجة القوية؟ وهل سارك إنزيم كيناز فيروسي أصابه احتياج شديد؟ أم هل كان سارك إنزيم كيناز قام الفيروس بتشكيله وبنائه من خلال قطع من جينات أخرى كقنبلة جرى تجميع أجزائها على نحو غير متقن؟ كان تيمين يدرك أن التطور يستطيع بناء جينات جديدة من أخرى قديمة، لكن ترى أين عثر فيروس ساركوما رُوس على المكونات الضرورية لبناء جين يجعل خلية الدجاج سرطانية؟

في جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو، وفي مبنى مُشيّد 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 كقسّ لوثري، وقد درس التاريخ في كلية جيتسبيرج Gettysburg College. ثم حوّل مسار حياته كلياً فالتحق بكلية هارفارد للطب Harvard Medical School، وبعد إِمضائه 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 سان 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 الواصل 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 ينضمّ إلى مختبره، لدراسة الفيروسات القهقرية، لم يكن هناك بالحجرة موطنٌ قدم لأحد.

قَدِمَ 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 تعلّم علم الفيروسات في معاهد الصحة الوطنية، ومثلما هو حال بيشوب، فإن فارموس هو الآخر قد تنقّل 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 الشُّهرة (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 - جزئياً - سول شبيجلمان في الستينيات من القرن العشرين، وانصبَّ هدفهما على إيجاد جينات خلوية تحمل شبيهاً بعيداً بالجين الفيروسي سارك، وهو ما يعني إيجاد أسلاف سارك التطوريين. وتوجد جزيئات الدنا DNA نمطياً في صورة جدائل متكاملة مقترنة، مثل زوجين (ملتصقين) معاً بواسطة قوى جزيئية كبيرة، وهكذا فإن كل جديدة في حالة فصلها يمكن أن تلتصق بجديدة أخرى مُكمّلة لها من حيث البنية التركيبية. وإذا ماتم

وسم أحد جزيئات الدنا DNA بالإشعاع، فسيبحث الجزيء المكمل له عن مزيج ما للالتصاق به، مُضيفاً 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، مستعينين في ذلك بهذا التفاعل (الالتصاق). ونظراً لأن سارك كان جيناً فيروسياً، فقد توقعوا ألا يجدا منه سوى قطع أو أجزاء في الخلايا الطبيعية، وهم بمثابة الأسلاف أو الأقارب البعيدين لجين سارك المُسبب للسرطان. لكن سرعان ما أخذت عملية الاصطياد أو البحث هذه منحىً مُخيراً؛ إذ إنه عندما نظر كل من بيشوب وفارموس إلى ما في داخل الخلايا الطبيعية، لم يجدا قريباً جينياً من الدرجة الثالثة أو الخامسة لسارك، لكنهما وجدوا نسخةً شبيهةً مماثلةً له مستقرة وثابتة في جينوم الخلية الطبيعية.

عمل كل من فارموس وبيشوب مع ديبرا سيكتور Deborah Spector ودومينيك ستيهليلين Dominique Stehelin على سبر أغوار المزيد من الخلايا، ومرةً أخرى ظهر الجين سارك بها: حيث ظهر في خلايا البط، والسُمائي، 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 التَّدرُّج pheasants، والديوك الرومية، والفئران، والأرانب، والأسماك. كما أن خلايا طيور الأُمُو 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 هيديسابور و هانافوسا -الذي كان يعمل في جامعة روكفيلر بنيويورك- الجين سارك الفيروسي بالجين سارك الموجود في الخلايا الطبيعية، وجد فرقاً جوهرياً في الشفرة الجينية بين كلا الشكلين لهذا الفيروس؛ إذ إن الجين سارك الفيروسي كان يحمل طفرات أثرت 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 دويماً لا يقطع 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 مُحكَّم؛ حيث كان يتم (تشغيله) و(إيقاف عمله) خلال عملية الانقسام الخلوي. وكان بروتين سارك الفيروسي -في المقابل- مفتاحاً تحويلياً 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 مفرط النشاط.

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

وهكذا فإن فيروس ساركوما روس كان ثمرةً حادثةً تطويريةً 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 مُنشطاً 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 نمطياً عبر التلاعب بالجينات التي تنشأ في الخلايا.



غالباً ما يوصف العلم بأنه عملية تكرارية وتراكمية، تُغزى 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 بحق 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 المُكْمَل للتركيب الجيني لمرض السرطان. وكان المغزى المهم لتجربة كل من فارموس وبيشوب هو أن سلف الجين المُسبب للسرطان أو (طليعة الجين

الورميّ (proto-oncogene) - كما أسماه كل من بيشوب وفارموس - كان أحد جينات الخلية الطبيعية. وقد تسببت الطفرات التي حفزتها 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 تلبّستُها روح السخرية التهكمية واستحوذت عليها). وقد كان الدرس الأخير لفيروس ساركوما روس هو أكثرها تهكماً إلى حد بعيد. فعلى مدى ستة عقود تقريباً، أغرى فيروس روس اختصاصي البيولوجيا نحو سلوك مسار خاطئ، وكان شيبجلمان 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 (مُحملاً) loaded بشكل متأصل في الجينوم الخاص بنا، وذلك في

انتظار أن يتم تنشيطه.. لقد كان قدرنا هو أن نحمل هذا العبء المميت 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 بيوولف Beowulf والتي تلخّص عملية قتل التنين في تلك القصة، حيث قال: (لم نقتل عدونا، أقصد بذلك الخلية السرطانية، أو نزع 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 جرنندل Grendel البشع (الذي يقتله بيوولف في الملحمة الإغريقية الأسطورية)- هي عبارة عن نسخة مُشوّهة من طبيعتنا).

الريح في الأشجار

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

د. هـ. لورنس⁽¹⁾

D. H. Lawrence

أعدت تطورات صيف عام 1976 تنظيم عالم بيولوجيا السرطان بصورة بالغة، كما أعدت الجينات مرة أخرى لمركزها. وكانت نظرية طليعة الجين الورمي للعالمين هارولد فرموس Harold Varmus ومايكل بيشوب Michael Bishop. بمنزلة أول نظرية مقنعة وشاملة عن السرطن، 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 سرطاناً، 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 الأدباء الإنجليز في القرن العشرين وهو مؤلف الرواية الشهيرة (عشاق الليدي تشاتري) من أعمال روايته وقصص قصيرة ودواوين شعر كما كتب في أدب الرحلات

لدى كل من المدخنين وغير المدخنين على السواء. لكن السرطان يتطور لدى المدخنين بنسبة أعلى؛ لأن المسرطنات في التبغ ترفع نسبة التحول لهذه الجينات.

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

وهناك طريقتان متميزتان (ينظر) بهما علم الوراثة إلى الجينات: الأولى: بنيوية، تنظر في الجينات بصفاتها بنيات مادية (أجزاء من الحامض النووي مصطفة إلى جانب الكروموسومات) تماماً مثلما تخيلها مورجان وفليمنج في البداية. والطريقة الثانية: وظيفية، تنظر في الجينات بصفاتها ميراث سمات تنتقل من جيل إلى الجيل الذي يليه، على حد رأي (مندل). وفي السنوات العشر التي امتدت بين 1970 و1980، بدأ علم جينات السرطان (ينظر) إلى الجينات المسببة للسرطان في ضوء هاتين الطريقتين. كل رؤية متميزة منهما سوف تحسّن الفهم الميكانيكي للسرطن، الأمر الذي أسهم في تقريب المجال أكثر من فهم الانحراف الجزيئي المركزي في السرطان البشري.

جاءت البنية -التشريح- أولاً، وبينما كان (فيرمس) و(بيشوب) يبدأان دراستهما الأولية على الجين src في عام 1973، رأت اختصاصية الدم في شيكاغو جانيت راوولي Janet Rowley، جين سرطان بشري في شكل مادي. وكان تخصص راوولي 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 فناً قديماً على نحو غريب، مثل الرسم باستخدام التمبرا tempera⁽¹⁾ في عصر الطباعة الرقمية. وبينما كان علم وراثية 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 درَسَا أيضاً اللوكيميا النقوية المزمنة CML. وفي أواخر خمسينيات القرن العشرين اكتشف بيتر نويل Peter Nowell وديفيد هنجرفورد David Hungerford نموذجاً كروموسومياً شاذاً في هذا الشكل من اللوكيميا: حملت خلايا السرطان كروموسوماً واحداً مختصراً بطريقة ثابتة، ويوجد في الخلايا البشرية ستة وأربعون كروموسوماً -ثلاثة وعشرون زوجاً متناظراً- موروثه 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 مومياء 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)

(نوبل) اسم (كروموسوم فيلادلفيا) Philadelphia chromosome على هذا الشذوذ، اشتقاقاً من مكان اكتشافه. لكن (نوبل) و(هنجر فورد) لم يتمكنَّا من فهم منشأ الكروموسوم مقطوع الرأس أو المكان الذي ذهبت فيه رأسه المقطوعة.

ثم بدأت راوولي -بعد هذه الدراسة- باقتفاء أثر الكروموسوم مقطوع الرأس في خلايا اللوكيميا النقوية المزمنة (CML (chronic myelogenous leukemia عن طريق وضع صور كروموسومات اللوكيميا النقوية المزمنة CML المصطبغة بعناية. وتم تكبيرها آلاف المرات.. كانت راوولي تفرش الصور بشكل نمطي على طاولة، ثم تميل وتنظر إليها متبعةً القطع المفقودة لكروموسوم فلادلفيا الشهير.. وتمكنت راوولي 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 الصبغي translocation؛ أحد أنواع الاضطرابات الصبغية، وتتمثل بانتقال جزء من الصبغي إلى صبغي آخر.

اختبرت راوولي حالةً بعد أخرى من مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة، وفي كل حالة كانت تجد الإزفاء نفسه في الخلايا.. لقد عُرفت أشكال الشذوذ الكروموسومية في خلايا السرطان منذ أيام (فون هانزمان) و(بوفري). لكن نتائج راوولي قدمت حججاً على نقطة أشد عمقاً، فالسرطان ليس فوضى كروموسومية غير منظمة؛ إنه فوضى كروموسومية منظمة، والدليل وجود تحولات محددة ومتطابقة في أشكال معينة من السرطان.

يمكن للإزفاء الكروموسومي أن يخلق جينات جديدةً تسمى خيَمرات

chimeras عن طريق مزج اثنين من الجينات كان مكانهما في السابق في كروموسومين مختلفين.. (رأس) الكروموسوم التاسع -على سبيل المثال- يمزج مع (ذيل) جين في الكروموسوم الثالث عشر. افترضت راولي أن إزفاء اللوكيميا النقوية المزمنة قد خَلَقَ مثل هذا الخَيْمَر، ولم تعرف راولي هوية هذا الوحش الخيمري الجديد أو وظيفته، لكنها أظهرت أن ذلك التغير الجيني الفريد الجديد -الذي اكتُشف فيما بعد أنه جين ورمي- يمكن أن يوجد في خلية سرطانية بشرية، ويظهر نفسه ببساطة بسبب بنية كروموسوم شاذة.



وفي هوستون أوائل سبعينيات القرن العشرين رأى أيضاً ألفريد نودسون Alfred Knudson -عالم وراثي متدرب في معهد (كالتيك)- جيناً مسبباً لسرطان بشري. ورغم أن رؤيته كانت من منظور آخر محدد، رَسَمَتْ (راولي) تصوراً عن الجينات المسببة لسرطان عن طريق دراسة البنية المادية لكروموسومات خلية السرطان.

ركز (نودسون) بطريقة منفردة على وظيفة الجين.. إن الجينات هي وحدات الوراثة التي تحمل الخصائص أو السمات من جيل إلى الجيل الذي يليه. وذهب نودسون إلى أنه إذا سببت الجينات السرطان، فقد يتمكن من رصد نموذج في وراثة السرطان، برغم أن (مندل) رصد فكرة الجين من خلال دراسة وراثة لون الوردة أو طول النبات في البازلاء.

وفي عام 1969 انتقل نودسون إلى مركز أندرسون لسرطان في

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

ويعد الورم الأرومي الشبكي شكلاً مأساوياً خاصاً 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 تترك عينه بشكل غريب من تأثير وميض (فلاش) الكاميرا كما هو الحال عندما تظهر عيون قطة في ضوء مصباح، مما يكشف عن ورمٍ 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 جراحياً وترك تجويفها خاوياً.

هناك شكلان متمايزان للورم الأرومي الشبكي: شكل (عائلي) موروث، وشكل فرادي، وكان (دي جوفافا) قد حدّد 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 جوفنا) من ريو. لكن الورم ينشأ أيضاً في الأطفال ممن ليس لديهم تاريخ عائلي مع المرض، ولا يمتلك الأطفال -الذين يعانون من هذا الشكل الفردي- تاريخاً عائلياً مع المرض على الإطلاق، ودائماً ما يكون لديهم ورم في عين واحدة فقط.

احتار نودسون في هذا النموذج الوراثي، وتساءل إن كان بإمكانه أن يبصر اختلافاً دقيقاً في تطور السرطان بين الشكل الفردي والشكل الموروث باستخدام التحليلات الرياضية. أجرى نودسون أبسط التجارب، فجمع أطفالاً يعانون من الشكل الفردي للسرطان في مجموعة واحدة، وأطفالاً يعانون من الشكل العائلي للمرض في مجموعة أخرى. ويتمحيص 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 أُجري تشخيص بعد الولادة.مدة تتراوح عادة بين شهرين وستة أشهر. أما الورم الأرومي الشبكي الفردي فقد ظهر عادةً في سن سنتين إلى أربع سنوات بعد الميلاد.

لكن السؤال الذي يفرض نفسه هنا: لماذا ينتقل المرض نفسه بسرعات مختلفة مع أطفال مختلفين؟ استخدم نودسون الأرقام والمعادلات البسيطة المستقاة من الفيزياء ونظرية الاحتمالات كي يعد نموذجاً للإصابة بالسرطان لدى مجموعتي الأطفال، فاكتشف أن البيانات تناسب نموذجاً بسيطاً؛ ففي حالات الأطفال المصابين بالشكل الموروث من الورم الأرومي الشبكي، كان هناك تغيرٌ جينيٌّ واحدٌ فقط معرّضٌ للإصابة بالسرطان. أما الأطفال المصابون بالشكل الفرادي للمرض فمُعَرَّضُونَ إلى تغيّرَيْن وراثيَّين.

وقد أدى هذا إلى إثارة سؤال آخر محيّر مفاده: لماذا تطلب الأمر حدوث تغير جيني واحد فقط للإصابة بالسرطان في حالة الشكل العائلي، بينما تطلب الأمر حدوث تغيّرين في حالة السرطان الفرادي؟ أدرك نودسون تفسيراً بسيطاً رائعاً مفاده: (الرقم اثنان هو الرقم المفضل لعالم الوراثة).. فكل خلية بشرية عادية لها نسختان من كل كروموسوم، وبالتالي نسختان من كل جين، ولا بد لكل خلية عادية أن يكون لها نسختان عاديتان من جين الورم الأرومي الشبكي. افترض نودسون أنه للإصابة بالورم الأرومي الشبكي الفرادي، كانت هناك حاجة إلى تعطيل نسختي الجين كليهما من خلال حدوث طفرة في كل نسخة من نسخ جين Rb، وهكذا تتم الإصابة بالورم الأرومي الشبكي الفرادي في أعمار متأخرة؛ لأنه لا بد من تراكم طفرتين مستقلتين في الخلية ذاتها.

وفي المقابل، فإن الأطفال الذين يعانون من الشكل 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) تحوُّلَيْن لبدء انقسام الخلية، وبالتالي إنتاج السرطان.

كانت نظرية نودسون عن الهجوم الثنائي تمثل تفسيراً قوياً لنموذج الوراثة في حالات الورم الأرومي الشبكي، لكن للوهلة الأولى بدت النظرية مناقضةً للفهم الجزئي المبني للسرطان.. تذكر 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 الجينين، فيقوم جين src بتنشيط وظيفة في انقسام الخلية، ويؤدي حدوث الطفرة في الجين src -مثلاً اكتشف راي إريكسون Ray Erikson وهيدسابورو هانافوسا Hidesaburo Hanafusa- إلى خلق بروتين خلوي غير قادر على إنهاء وظيفته؛ كيناز نهم عالي النشاط بسرعة مفرطة، بحيث يحث

على انقسام خلوي لا نهائي. ويؤدي جين نودسون - الورم الأرومي الشبكي - وظيفة معاكسة؛ فهو يجمع تكاثر الخلية. والخمول في مثل هذا الجين (بسبب الهجوم الثنائي) هو المسؤول عن إطلاق عملية انقسام الخلية، بالتالي فإن جين آر بي Rb عبارة عن جين قانع للسرطان - وهي وظيفة مناقضة لما يفعله جين src - فهو (جين مضاد للورم) anti-oncogene حسبما أطلق عليه نودسون.

وكتب نودسون يقول: (من الواضح أن هناك فئتين من الجينات لهما دورٌ خطيرٌ في نشأة السرطان لدى الأطفال: الفئة الأولى، وهي فئة الجينات الورمية، تعمل بسبب نشاط شاذ أو مرتفع. أما الفئة الأخرى، وهي فئة الجينات المضادة للأورام (أو قامعات الأورام) فهي ارتدادية من حيث نشوء الورم. وينشأ السرطان عند تطفير نسختين عاديتين أو محوهما، ويحمل بعض الأشخاص طفرة واحدة كهذه في السلالة الجرثومية germline وهم عرضة بدرجة عالية للإصابة بالورم؛ لأن حدثاً جسمائياً واحداً فقط هو المطلوب لحدوث ذلك. وعلى الرغم من أن بعض الأطفال لا يحملون أي طفرة كهذه في السلالة الجرثومية، فمن الممكن أن يصابوا بالورم كنتيجة لحدثين جسمائيين).

كانت هذه فرضية ذكية 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 يُجرِ على الإطلاق تجربةً بيولوجية ليشرح بوضوح جين Rb. إن نودسون عرف جيناته - مثله في ذلك مثل مندل - باستخدام 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 المنشط -إذا ما استخدمنا تشبيه بيشوب- (هو مسرّع عالق) داخل سيارة، فالخلية التي لها مثل هذا المسرّع العالق تخرج 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، فتعلق 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 تشبيهه بيشوب مرة أخرى - لا يمكن تسجيل إشارات (التوقف) بالنسبة للانقسام الفتيلي بعد ذلك، ومرة أخرى تنقسم الخلية وتستمر في الانقسام متحدياً كل إشارات التوقف.

إن كلا الشكليين 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 يسبب 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 (النبؤ 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 تنبأ بحقيقة أو حادثة لم تكن متوقعة، ويمكنها أن تمثل خطورة حقيقية إذا لم تحدث أو تم إثبات عدم صحتها. وعندما تثبت تلك الحقيقة أو الحادث غير المتوقع تزداد النظرية مصداقية وقوة. فعلى سبيل المثال اكتسب قانون نيوتن للجاذبية قوة 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 تنبؤ واحد 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 تسبب في الإصابة بالسرطان، إلا أن جزءاً مهماً من دليلهم على ذلك لم يكن متاحاً بعد. فإذا ما كان فارموس وبيشوب على حق، فإن الأنماط الطافرة من تلك الجينات الورمية يجب أن تكون موجودة داخل الخلية السرطانية. بيد أنه لم يستطع أحد -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 رأي العين وهي تعيش داخل الخلية السرطانية).

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

وعندما اكتشف تيمين وبالتييمور عام 1970 إنزيم الانتساخ العكسي،

كان واينبيرج ما زال عاكفاً على دراسته لفصل الجينات عن الفيروسات المستخرجة من القروود. 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 بالثيمور 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 ماساتشوستس للتكنولوجيا، وكان لدى ذلك المبنى -الذي يعود إلى حقبة الستينيات- مصعد واحد متهالك. وعلى الرغم من أن المكان بعيد جداً 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 بالحدثة، إلا أنه كان يفترق

التوجيه. وأحسّ 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 - تعرّض واينبيرج لعاصفة ثلجية شديدة أعاقَت حركة المواصلات العامة، فاختر 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 المجدد كان باله مشغولاً بالفيروسات العكسية وجينات السرطان البشرية.



كان واينبيرج يعلم أنه من السهل فصل الجين src وتحديدته 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.

يبد 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.

ومن العشرين ألف جين في الخلية السرطانية الواحدة استنبط واينبيرج أن الغالبية العظمى من تلك الجينات كان طبيعياً، وأن عدداً قليلاً منها هو الذي تحوّل إلى طليعة جينات ورمية. ودعنا نتخيل للحظة كيف ستمكن من فرز كل تلك الجينات، وتقسيمها بين حميدة وسيئة وخبيثة، ومن ثم نحولها إلى عشرين ألف جين طبيعي، لتستقبل كل خلية 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 بالنمو والتكاثر بشكل سريع. وإذا ما تولدت تلك الخلايا عشرات المرات فإنها ستشكل كتلات صغيرة في أطباق بترى، ومن ثم ستقسم تلك التكتلات إلى اثنتي عشرة خلية مشكلة 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 الخلايا السرطانية، فإن نقل تلك الجينات إلى الخلايا الطبيعية من شأنه أن يحفز تلك الخلايا ويساعدها على الانقسام والتكاثر. ظل البيولوجيون يعتمدون لعقود على فيروس ساركوما روس في تعريف الجين src النشط في الخلايا، ومن ثم تحفيز انقسام الخلية. لكن واينبيرج سيتجنب التطرق إلى فيروس ساركوما روس ذلك، وسيعمل على تحديد ما إذا كانت الجينات المسببة للسرطان يمكن نقلها مباشرةً من الخلايا 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 التحدي الذي يواجه واينبيرج فنياً يكمن في كيفية نقل الحمض النووي DNA من خلية سرطانية إلى مجموعة من الخلايا الطبيعية، ولحسن الحظ كانت تلك إحدى المهارات الفنية التي بذل واينبيرج جهداً كبيراً في صقلها خلال فترة الركود التي مرّ بها. وكانت الطريقة التي اختارها لنقل الحمض النووي تبدأ من تنقية الحمض من أي خلايا سرطانية، والذي كانت جرائمات منه ترسب خارج الخلية في عصاره ثقيلة أشبه ما تكون باللبن 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 جزئياً ليعمل على نقله إلى داخل الخلية. لذا فقد لجأ واينبيرج إلى إحدى الحيل؛ فالحمض النووي DNA يرتبط بفوسفات الكالسيوم الكيماوي ليتفاعل معه ويشكل جسيمات بيضاء صغيرة، ثم تقوم الخلايا بحمل هذه الجسيمات. وبما أنها تحمل الجسيمات فإنها تحمل معها أيضاً أجزاء الحمض النووي المرتبط بفوسفات الكالسيوم، ومن ثم تستوعبها الخلية معاً. ولأنها تناثرت فوق طبقة من الخلايا الطبيعية التي كانت تنمو في طبق بتري، فقد شكلت جزيئات الحمض النووي تلك مع فوسفات الكالسيوم ما يشبه عاصفةً ثلجيةً من رقائق 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 مشكلاً 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 Chiahoh Shih -طالب دراسات عليا في معمل واينبيرج- في دراسة ما يقرب من 15 خلية سرطانية مختلفة 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 الارتياح الشديد حيال تجاربه، كما كان عنيداً صعب المراس؛ 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 أسبوعياً بالجينات المستخرجة من مجموعة الخلايا السرطانية التي لديه. ولما 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 بوئر في الخلايا الطبيعية، ليكون ذلك دليلاً على أن الجينات الورمية يمكن اكتشافها بتلك الطريقة.⁽¹⁾

قام واينبيرج وشبيهه بعدة أشكال من التجربة ذاتها التي أسعدتهما، وبناء عليها، فقد كانا يستخدمان سلالات الخلية السرطانية لدى الفئران من أجل الحصول على الحمض النووي الذي يحتاجه، 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 إيجادها في خلية سرطانية بشرية حقيقية). توجه (شيه) إلى معهد دانا-فاربر للسرطان وعاد ومعه سلالة خلية سرطانية مستخرجة من أحد المرضى المدخنين، إيرل جينسين، الذي توفي لإصابته بسرطان المثانة. تم تقسيم الحمض النووي المستخرج DNA من تلك الخلايا إلى أجزاء، ثم نقلت إلى سلالة الخلية البشرية الطبيعية. ومن ثم عاد (شيه) إلى مجهره ليكتشف البوئر في أطباقه.

نجحت التجربة مرةً أخرى، وبما أن البوئر 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 واينبيرج 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 مرةً 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 ويجلر -كل على حدة- في عام 1982 ما اكتشفوه وقارنوا بين النتائج. ولم يكن من المتوقع أن تكون النتائج متقاربة 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 مختلفة 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 تحول كما توقع في السابق فارموس وبيشوب، وقام الجين ras الطافر بإنتاج بروتين شديد النشاط يعمل بشكل مستمر، وخرجت منه إشارة غير قابلة للإخماد تشير إلى أن الخلية آخذة في الانقسام. لقد كان ذلك هو أصل الجين الورمي البشري المنشود، وتم التوصل إليه مباشرةً عن طريق إحدى الخلايا السرطانية. يقول واينبيرج: (حالمًا نستنسخ جينًا سرطانيًا سنتوصل بعد ذلك إلى كل شيء، وسيصبح العالم تحت أقدامنا)، ومن ثم ستأتي بعد ذلك أفكار جديدة تتعلق بعملية التسرطن، وستتوصل إلى طرق علاجية جديدة، لكن كل ذلك - حسبما كتب واينبيرج لاحقاً - كان مجرد (أضغاث أحلام رائعة).



في عام 1983، وبعد عدة أشهر من نجاح واينبيرج في فصل الجين ras الطافر من الخلية السرطانية، توجه راى إريكسون Ray Erikson إلى واشنطن ليتسلم جائزة جنرال موتورز التقديرية على بحثه في نشاط الجين src وعمله. وشاركه في الجائزة توم فريي Tom Frei، الذي تم تكريمه لقطعه شوطاً في علاج سرطان الدم.

كانت ليلة حافلة تخللها عشاء فاخر على أضواء الشموع، تبعه عدد من خطابات التهنية. وحضر ذلك الحفل عددٌ من العلماء والأطباء ورجال السياسة بما في ذلك العديد من أنصار لاسكر السابقين⁽¹⁾ حيث تجمعوا

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

حول موائد مغطاة بالكثبان. وتطرق الحديث مرات عديدةً إلى اكتشاف الجين الورمي واكتشاف علاج كيميائي له، لكن الحديث مع كل من الاثنين بدا مختلفاً كما لو كانا في عالمين منفصلين، تماماً كما حدث في مؤتمر تيمن في هوستن قبل أكثر من عشر سنوات. فالجائزة التي حصل عليها فراي بسبب معالجته لمرض اللوكيميا (سرطان الدم)، والجائزة التي مُنحت لإريكسون لتحديده وظيفة جين ورمي خطير، لم يكن لأبي منهما علاقة بالأخرى، ويتذكر إريكسون ذلك فيقول: (لم يكن هناك أي اهتمام لدى الأطباء الإكلينيين بأن يتواصلوا مع علماء الأحياء المتخصصين في مجال السرطان، ويعملوا على ربط قطبي المعرفة فيما يخص السرطان معاً).



كان اكتشاف 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 نودسون Knudson الثنائية بتكهن آخر محفوف بالمخاطر؛ وهو أن الخلية السرطانية للورم الأرومي الشبكي retinoblastoma كانت تحتوي نسختين غير نشطتين من جين Rb.

لقد أثبت واينبيرج Weinberg وويجلر Wigler وبارباسيد Barbacid أن فارموس Varmos وبيشوب Bishop كانا على صواب. والآن كان يتعين على شخص ما أن يثبت صحة تكهن نودسون من خلال فصل الجين المثبط للورم، وتوضيح أن النسختين لم تكونا نشطتين في الورم الأرومي الشبكي.

وعلى الرغم من ذلك فإن هذا التحدي أحدث تغييراً مفاجئاً من حيث المفهوم؛ فالجينات المثبطة للورم بطبيعتها تتأكد باختفائها. وعندما تحدث طفرة في الجين الورمي فإنه يعطي إشارات إيجابية 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 راوولي 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 -مثلة في معمل ويبستر كافيني في سينسيناتي، ومعمل بريندا جالي في تورنتو، ومعمل واينبيرج في

بوسطن- تعمل بجد للتوصل إلى إستراتيجية لفصل الجين Rb. لكن تلك الجهود انتهت في النهاية إلى طريق مسدود، ويتذكر واينبيرج ذلك قائلاً: (لقد كنا نعلم أين يعيش جين Rb، إلا أننا لم نستطع تحديده 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 مستشفى ماساتشوستس 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 وايتهد 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 لعدها أن تصل إلى قلب الخلية، على العكس من مستشفى (الآي بول) الذي لم يكن يتمتع بكل تلك الإمكانيات. 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، توجه إلى المعامل العلمية في مستشفى الأطفال لكي يدرس علم الوراثة المختص بأمراض العيون. وبما أنه طبيب عيون مهتم بالسرطان، كان درايجا لديه هدف واضح؛ ألا وهو

الورم الأرومي الشبكي. ومع أنه كان يتسم بالتفاوت إلا أن درايجا كان متردداً في أن يشرع في بحثه عن جين Rb، حيث كان برندا جالي Brenda Gallie وويب كافيني Brenda Gallie قد فشلا في محاولتهما لاستنساخ ذلك الجين، وكان البحث آنذاك مملاً وبطيئاً.

بدأ درايجا بحثه عن جين Rb بعدد قليل من الافتراضات الأساسية، وكان يدرك أن الخلايا البشرية الطبيعية لديها نسختان من كل كروموسوم (باستثناء الكروموسوم الجنسي) واحد من الأب والآخر من الأم، ومن ثم فإن هناك 23 زوجاً من الكروموسومات، ليصبح الإجمالي 46 كروموسوماً. وعليه فإن كل خلية طبيعية لها نسختان من جين Rb، بما في ذلك الكروموسوم 13.

وإذا ما فرضنا أن نودسون كان محققاً بشأن فرضيته الثنائية، فإن كل ورم في العين يجب أن يكون به طفرتان مستقلتان خاملتان في جين Rb: طفرة واحدة في كل كروموسوم. أدرك درايجا أن تلك الطفرات تأخذ أشكالاً عديدة، فيمكنها أن تأتي على شكل تغيرات صغيرة في الحمض النووي DNA الذي يمكنه أن ينشط الجين، ويمكنها أيضاً أن تتشكل على هيئة صيغ حذف بنائية كبيرة في الجين، تمتد إلى جزء كبير من الكروموسوم. ونظراً لأنه كان من الواجب وقف نشاط جين Rb من أجل تحرير الورم الأرومي الشبكي وإطلاقه، فقد رأى درايجا أن الطفرة المسؤولة ربما كانت حذف الجين. وربما كان حذف هذا الجزء الكبير من الجين هو الطريقة الأسرع والأبسط لإعاقة والقضاء على نشاطه.

وفي معظم 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 لظفرتين تقعان بالضبط في المنطقة ذاتها من الجين صعبة جداً. ونموذجياً، فإن أحد الحذفين قد يتفاعل مع الطرف الأمامي للجين، في حين قد يتفاعل الحذف الآخر مع الطرف الخلفي، وفي كلتا الحالتين ستكون التفاعلات الوظيفية متشابهة تماماً؛ وهي إيقاف حركة جين Rb، وبالتالي فإن التفاعلين في معظم الأورام سيكونان غير متمائلين، 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 متوازياً بطول الكروموسوم. وكان بإمكانه أن يستخدم مسابير الحمض النووي بنفس طريقة (تفاعل الالتصاق) التي استخدمها فارموس وبيشوب إبان 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

الخلية. وقد عمل درايجا على جمع سلسلة من المسابير، 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 الكروموسومين ضعيفةً، لذا كان عليه أن يقوم بعمل اختبار على شريحة أكبر للتوصل إلى واحد منهما.

كانت تلك إحدى المزايا المهمة التي يتفوق بها معمل درايجا على المعامل المحترفة الكثيرة الأخرى في تورنتو وهوستن. ونادراً ما كان العلماء يغامرون خارج المعمل للعثور على عينات بشرية، في حين كان لدى درايجا حجرة تجميد ملأى بتلك العينات بصفته طبيباً بشرياً. يقول درايجا: (لقد كنت أقوم بتخزين الأورام بشكل كبير)، كما لو كان طفلاً مولعاً بجمع الأشياء. وأضاف: (نشرت بين الأطباء والمرضى أنني كنت أبحث عن حالات الورم الأرومي الشبكي، وفي كل مرة كان أحدهم يقع على حالة يخبرني مباشرةً لآخذ منه عينةً. وبالفعل كنت أهول إليهم راكباً أو ماشياً لجمع العينات وجلبها إلى هنا، بل وكنت أعرف المرضى بالاسم). وبما أن المرض كان ينتشر في العائلات، فإنني كنت أدعوهم إلى منزلي لأعرف إذا ما كان لهم أخ أو أخت أو قريب 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 - ملح 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 مختصاً 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 لدرابجا 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 وواينبيرج أن يستخرجا الجين السليم من خلية طبيعية؟ ومن ثم تم الاتفاق على التعاون بين المعلمين، وعندما توصل درابجا إلى اكتشافه في ذلك المسبار سارع إلى معمل واينبيرج لاستكمال بحثه هناك. أجرى فريند تجربة سريعة على مسبار درابجا مستخدماً نظرية (تفاعل الالتصاق) sticking reaction مرة أخرى للإيقاع بالجين الخلوي الطبيعي الذي التصق بمسبار H3-8 ومن ثم فصله. وكما كان متوقفاً كان الجين الذي تم فصله موجوداً في الكروموسوم 13، وعندما اختبر درابجا 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 وواينبيرج ودرابجا ما توصلوا إليه في مجلة (نيتشر) Nature العلمية، وكان ذلك المقال إضافة مهمة ورائعة لبحث الجين ras الذي أجراه واينبيرج، وهو تحديد طليعة الجين الورمي ومضاده (جين Rb). وكتب واينبيرج يقول: (منذ خمسين عاماً تمكن نودسون من

وضع قاعدة نظرية لتكون الورم الأرومي الشبكي بعد أن توصل إلى أن حدثين 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 خاطئة؛ فالجين Rb والورم الأرومي الشبكي لا يتحولان فقط في الحالات النادرة لأورام العين لدى الأطفال. وعندما اختبر العلماء الجين الذي قام بفصله فريند ودرايجا وواينبيرج في أورام سرطانية أخرى في أوائل التسعينيات، توصلوا إلى أن طفرة ذلك الورم تتشكل بصفة عامة لدى البالغين في سرطانات الرئة 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 يخس هذا الجين قدره من حيث التأثير والعمق والبراعة.

يعمل جين ورم الورم الأرومي الشبكي على تشفير بروتين يسمى أيضاً Rb له (جيب) جزئي عميق، ومهمة هذا الجين الرئيسية أن يتصل بعدد من البروتينات الأخرى ويقيها في ذلك الجيب ليحميها من الانقسامات النشطة للخلايا. وعندما تنقسم الخلية فإنها تزود الجين Rb بمجموعة من الفوسفات، الذي يعطي إشارات جزئية تعطل الجينات، ومن ثم يجبر البروتين أن يترك شريكه. بعد ذلك يعمل الجين Rb كحارس لانقسام الخلية، مما يفتح الباب أمام سلسلة من الجزئيات المهمة في كل مرة يتم فيها تنشيط انقسام الخلية وإغلاقها بإحكام عندما تتم عملية انقسام الخلية. وتعمل الطفرات في الجين Rb على عدم تنشيط هذه الوظيفة، وتدرك 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 وراثته السرطان؛ ففي خلال عقد من الزمان -وتحديداً في الفترة ما بين 1983 و-1993 ظهرت سريعاً مجموعةً من الجينات الورمية والجينات المضادة لها (الجينات المثبطة للورم) في الخلايا البشرية، حيث ظهرت الجينات الورمية myc و neu و fos و ret و akt، (جميعها جينات ورمية) كما ظهر أيضاً p53 و VHL و APC (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 جزئية نشطة تثبت صحتها مع العديد من أشكال السرطان. كما تثبت 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 المنشّطة مثبطات الورم الخاملة هي كوابحها المفقودة⁽¹⁾.

(1) على الرغم من أن السرطان عالمياً 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 ثرية 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 العائلات الأخرى التي كانت تحمل السرطان في جيناتها. وكان السرطان يلاحق تلك العائلات جيلاً بعد آخر، ليظهر مرةً تلو 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 والليوكيميا والورم الدبقي. ومن الملامح الأخرى التي ميزها علماء الوراثة هي أن الأنماط نفسها غالباً ما تظهر مرةً أخرى في عائلات مختلفة، 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، تكررت أيضاً إصابات بسرطان العظم وساركوما الأحشاء واللوكميا وأورام المخ.

وباستخدام التقنيات الوراثة الجزيئية القوية، تمكن علماء الوراثة المختصون بأمراض السرطان إبان الثمانينيات والتسعينيات من استنساخ وتحديد بعض تلك الجينات المرتبطة بالسرطان. وكان الكثير من جينات السرطان العائلية تلك -مثل 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 سكونليك 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) يمكنه 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 وراثياً). 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 للمفاوية.

وباستخدام تكنولوجيا الفئران المعدلة وراثياً، قام فريق فيليب ليدر Philip Leder من جامعة هارفارد بتغيير الجين c-myc في الفئران، يَدَّ 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 فترانه المحورة وراثياً بالسرطان، إلا أنه تفاجأ

بأن فترانه الورمية أظهرت أنواعاً من السرطانات الخاصة بالفئران. وعلى الرغم من حقن كروموسوماتها بتلك الجينات الورمية، فإن تلك الفئران أصيبت بأورام ثدي صغيرة أحادية الجانب لم تكن موجودة حتى وقت متأخر من حياتها. بل إن الأكثر إثارة للدهشة تمثل في عدم ظهور الأورام على الفئران إلا بعد الحمل، مما يوحي بأنه كانت هناك حاجة لتأثيرات بيئية - مثل الهرمونات - لتحقيق الانتقال الكامل لخلايا الثدي. وكتب ليدر يقول: (إن الجينات myc النشطة لا تبدو كافيةً لنمو هذه الأورام، ولو كان ذلك هو الحال لتوقعنا نمواً مشابهاً لأشكال متعددة من الأورام التي تتضمن جميع الغدد الشنائية للثدي والخاصة بالأنواع الخمسة من الحيوانات التي تحمل الأورام ذاتها. وبدلاً من ذلك تشير نتائجنا إلى اثنين من المتطلبات الإضافية على الأقل، واحد منها قد يتمثل في كونه حدثاً تحولياً آخر، في حين يبدو الآخر على شكل بيئة هرمونية متصلة بالحمل، وهو ما توضحه فقط هذه الدراسات المبدئية).

ولاختبار دور الجينات الورمية الأخرى والمحفزات البيئية، أعد ليدر فأراً ورمياً آخر، وزرع فيه اثنين من الجينات الورمية الأولية النشطة - وهما ras و myc - في الكروموسوم لتظهر في خلايا الثدي. وخلال أشهر ظهرت أورام متعددة في غدد الثدي لدى تلك الفئران، لذا فقد تم بشكل جزئي تحسين بيئة هرمونية للحمل، إلا أن عدداً قليلاً من النسائل السرطانية بدأ يظهر على فئران ال ras-myc. فعلى الرغم من أن ملايين خلايا الثدي كانت تحتوي جينات نشطة 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 تاين: (إن 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 حقيقياً ينمو داخل الحيوان). وقد انتهى 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 بالأأموت)⁽¹⁾

وودي آلان

Woody Allen

كان الفأر الورمي لفيليب ليدر يتحرك داخل قفصه في المعمل الخاص بكلية طب هارفارد، وقد ظهرت على فخذه الصغيرين آثار ذات معانٍ كبيرة.. لقد جسد الفأر نضج علم وراثية السرطان؛ حيث نجح العلماء في إيجاد أورام حقيقية حية (وليس فقط مجرد بوئر ذابطة في أطباق بتري) عن طريق المعالجة الاصطناعية لاثنين من الجينات هما *myc* و *ras* 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 يؤدّ تنشيط اثنين من طليعة الجينات الورمية إلى إيجاد متلازمة كاملة من السرطان في كل خلية من خلايا الفأر. لقد أوضح علم وراثية 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 1935 م، في نيويورك، رشح لجوائز الأوسكار إحدى عشرة مرة، نال منها ثلاثاً. من أشهر أفلامه (آني هول)، (مانهاتن)، (حنا وأخواتها).

إذا كان اثنان من الجينات الورمية غير كافيين لإيجاد السرطانات، فكم عدد طليعة الجينات الورمية وجينات منع تكاثر الأورام الواجب توافرها؟ وما الخطوات الوراثية اللازمة لتحويل الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية؟ بالنسبة للسرطانات البشرية لا يمكن الإجابة عن هذه الأسئلة تجريبياً، وبعد كل ذلك لا يمكن للمرء (إيجاد) سرطان بشري على نحو استباقي ومتابعة تنشيط الجينات وتعطيلها. لكن يمكن الإجابة على الأسئلة بأثر رجعي؛ ففي عام 1988 وباستخدام عينات من الإنسان، قام طبيب يُدعى بيرت فوجيلستاين Bert Vogelstein بجامعة جونز هوبكنز الطبية في بالتيمور بوضع وصف لعدد من التغيرات الجينية اللازمة لتنشيط السرطان. وظل هذا التساؤل يلح على فوجيلستاين بصيغٍ مختلفة على مدار نحو عقدين من الزمان.

كانت الملاحظات التي أدلى بها بوش وبابانيكولا وأوسكار أورباخ في الخمسينيات بمثابة عامل إلهام لفوجيلستاين، وقد عمل بابانيكولا وأورباخ في مختلف أمراض السرطان. ولاحظ الاثنان أن السرطان لا ينشأ مباشرةً من خلية طبيعية، لكنه يتراخى في كثير من الأحيان أثناء ولادته، ثم يمر بمراحل انفصالية ومراحل انتقالية بين الخلية العادية بالكامل والخلية الخبيثة. وقبل عقود من ظهور سرطان عنق الرحم في شكله الهجومي العنيف، كان بالإمكان ملاحظة جدائل الخلايا محتملة التسرطن غير المتغلغلة في الأنسجة وهي في خطواتها الأولى من مسيرتها المروعة نحو السرطان. (يعد تحديد مرحلة الخلايا محتملة التسرطن والقضاء عليها قبل أن ينتشر السرطان هو الأساس الذي بُنيت عليه مسحة بابانيكولا و

(Pap Smear). وبالمثل، لاحظ أورباخ مرحلة الخلايا محتملة السرطن 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 السرطن غير الغازي noninvasive والتي تُسمى الورم الغدّي adenoma إلى المرحلة النهائية عالية التغلغل والتي تُسمى الكارسينوما الغازية invasive carcinoma.

اختار فوجيلستين 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 السرطن في العينات ليلاحظ عمليات التنشيط والتعطيل في هذه الجينات الأربعة.⁽¹⁾ وبمعرفة المغايرة الخاصة بكل سرطان، قد يفترض المرء بسذاجة أن السرطن في كل مريض قد امتلك التسلسل الخاص به في شكل طفرات جينية ومجموعة فريدة من الجينات المتحورة. لكن فوجيلستين توصل إلى وجود نمط متوافق للغاية في عينات سرطان القولون؛ ففي العديد من العينات والمرضى حدثت تحولات في مراحل السرطن 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 فوجيلستين 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 لتشكّل 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 فوجيلستين 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 وأورباخ قد وصفاً التحوُّل المرضي للسرطان باعتباره عمليةً متعددة الخطوات، بدءاً من مرحلة احتمال التسرطن ثم مرحلة التحول إلى سرطان غازي. وأثبت فوجيلستين 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

إحصاء- حيث أثارَت وفرتها بهذا الشكل سؤالاً مزعجاً مفادُه: إذا كان الجينوم مختلطاً بشدة مع جينات متطرفة داخل جسم الإنسان، تترقب هذه الجينات دفع إحدى الخلايا تجاه السرطان بشكل سريع، فلماذا إذن لا ينفجر الجسم البشري من مرض السرطان في كل دقيقة؟

إن علماء وراثَة السرطان لديهم إجابتان لهذا السؤال: أولاً: طبيعة الجينات الورمية تحتاج إلى التنشيط عبر الطفرات، والطفرات نادراً ما تحدث. ثانياً: تحتاج الجينات التي تمنع تكاثر الأورام أن تكون غير نشطة، لكن غالباً يوجد نسختان من كل جين من جينات منع تكاثر الأورام، وبالتالي يلزم وجود طفرتين مستقلتين لتعطيل الجينات التي تؤدي إلى منع تكاثر الأورام، وهذا أمر نادر الحدوث. ومن جهته قدم فوجيلستين الجواب الثالث مفترضاً أن تنشيط أي جين من الجينات أو تعطيله يؤدي إلى الخطوات الأولى فقط نحو التسرطن. وقد تكون مسيرة 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 الوقت الذي كان فيه بيرت فوجيلستين يصف المسيرة البطيئة للسرطان من طفرة الجين إلى طفرة أخرى، كان علماء بيولوجيا السرطان يتحققون من وظائف هذه الطفرات. فوجدوا أن طفرات الجينات الورمية يمكن وصفها بـ"باجاز في فنتين": تنشيط طبيعة الجينات الورمية أو تعطيل الجينات التي تمنع تكاثر الأورام. لكن على الرغم من أن الانقسام غير

المنتظم للخلايا يعد السمة المميزة للسرطان، فإن الخلايا السرطانية لا تنقسم فحسب؛ بل إنها تهجر 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) يشغل البروتين (ب) الذي يقود بدوره تشغيل البروتين (ج) وإيقاف البروتين (د) الذي يقوم بدوره بتشغيل البروتين (هـ) داخل الخلية وهكذا دواليك. ويطلق على هذه المتواليات الجزيئية مسارات إشارة البروتين، وهذه المسارات نشطة 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

نهاية المطاف على تسارع انقسام الخلايا من خلال خطوات عدة. وهذه السلسلة من الخطوات - التي يطلق عليها مسار Ras-Mek-Erk - منظمة بإحكام في الخلايا الطبيعية، وبالتالي منظمة بإحكام في انقسام الخلية. ويؤدي التنشيط المزمن والدائم للبروتين (RAS) في الخلايا السرطانية إلى تنشيط البروتين Mek، والذي ينشط البروتين Erk بشكل دائم، مما يؤدي إلى حدوث انقسام غير منضبط بالخلية، ويعني ذلك الانقسام الفتيلي المرضي.

لكن مسار ras النشط (Ras - Mek - Erk) لا يتسبب في تسارع انقسام الخلايا فقط، بل يتقاطع أيضاً مع طرق أخرى لتفعيل عدد آخر من (سلوكيات) الخلايا السرطانية. في مستشفى الأطفال في بوسطن في التسعينيات، أظهر الجراح العالمي جودا فوكمان Judah Folkman أن هناك مسارات إشارة داخل الخلايا السرطانية - ومنها الجين ras - تعمل على تحفيز الأوعية الدموية المجاورة للنمو. وبالتالي يمكن للورم (اكتساب) إمدادات الدم من خلال تحفيز شبكة من الأوعية الدموية لتنمو حول نفسها وتزيد بعد ذلك في شكل كتل عنقودية كحبات العنب حول تلك الأوعية الدموية، وهي الظاهرة التي أطلق عليها فوكمان اسم ورم الأوعية الدموية.

ثم توصل ستان كورسمير Stan Korsmeyer - زميل فوكمان في جامعة هارفارد - إلى أن هناك مسارات أخرى نشطة في الخلايا السرطانية تنشأ في الجينات المتحورة، والتي تمنع أيضاً موت الخلية. وبالتالي تعمل على تزويد الخلايا السرطانية بالقدرة على مقاومة إشارات الموت، وهناك

مسارات أخرى تسمح للخلايا السرطانية باكتساب القدرة على الحركة والقدرة على الانتقال بين الأنسجة، مما يؤدي 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. (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 مواز 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

مرضية لنا. لقد حذرت سوزان سونتاغ من فكرة إقبال المرض بالكثير من الصور المجازية، لكن هذه ليست استعارة مجازية، فعند الوصول إلى الجوهر الجزيئي الأصلي لخلايا السرطان نجد أنها عبارة عن نسخ من ذاتنا مفرطة النشاط، لها القدرة على البقاء على قيد الحياة، وتتسم بالعدوانية والخصوبة وعدم الترابط، كما أنها تعد نسخاً مبتكرة من أنفسنا.



بدأ علماء بيولوجيا السرطان، في أوائل التسعينات في وضع نموذج لنشوء السرطان من حيث التغيرات الجزيئية في الجينات، ولفهم هذا النموذج دعونا نبدأ مع الخلية العادية، ولنفترض أن هناك خلية رئوية موجودة 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 منطقة قريبة من خلية الرئة تلك داخل جسم هذا الموظف، ثم تفاعل جسده مع هذه الشظية بحدّة. وبدأت الخلايا الموجودة حول الشظية في الانقسام بشراسة، مثل جرح ضئيل يحاول أن يندمل، وبدأت خلايا مكتلة clump cells صغيرة مشتقة من الخلية الأصل تنشأ في الموقع.

وفي إحدى هذه الخلايا المتكتلة حدثت طفرة عرضية مهمة في الجين ras، وأدت هذه الطفرة إلى وجود نسخة نشطة من الجين ras، فبدأت الخلية التي تحتوي الجين الطافر في النمو بسرعة أكبر من جيرانها، وإنشاء تجمع آخر داخل التجمع الأصلي للخلايا.. إنها لم تصبح خلية سرطانية بعد، لكنها خلية تحتوي انقسام غير منضبط للخلايا مطلق العنان جزئياً

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 يؤدي إلى تنشيط الجين الورمي.

يمر عقد آخر من الزمان، وتعرض خلية أخرى في هذه الكتلة من الخلايا الثانوية مسار الأشعة السينية المنحرفة، فتكتسب طفرةً أخرى مهمة، 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، تؤدي طفرة أخرى إلى تعطيل النسخة الثانية من الجين المثبط للورم، مما يؤدي إلى وجود خلية تحتوي اثنين من الجينات الورمية النشطة وجين معطل مثبط للورم.

والآن تنطلق المسيرة القاتلة؛ حيث يبدأ الانهيار، فتبدأ الخلايا التي تحتوي حالياً أربع طفرات في النمو وتتفوق على أخواتها. وكلما تنمو الخلايا وتتطور تكتسب طفرات إضافية وتعمل على تنشيط المسارات، مما يؤدي 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، ويُعطلّ 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 القدرة 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 أحد الجراحين الرجل والأشعة المقطعية على الصدر ليجد أنه يتعدّر إجراء عملية جراحية لاستئصال السرطان. وبعد ثلاثة أسابيع من هذه الزيارة يعود الرجل إلى العيادة الطبية يشكو من آلام في أضلاعه وفخذه، 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 المستخدم في علاج السرطان. وبعد سبعة أشهر من التشخيص الأولي للمريض يُحدث الورم انتكاسات في جميع أنحاء الجسم؛ في الرئتين والكبد والعظام. وفي صباح اليوم السابع عشر من شهر أكتوبر 2004 يستلقي الرجل وهو مُخَدَّر كلياً 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 يَرُؤُون قصصاً لوصف المرض، والأطباء يَرُؤُون قصصاً لفهمه، ويروي العلم قصته 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 واينبرج في رحلة شاقة مع دوغلاس هناهن Douglas Hanahan، متخصص آخر في بيولوجيا السرطان، فمراً معاً بسلاسل من الجبال والسهول المنخفضة والحمم البركانية التي تلوح في الأفق من أمامهم ومن خلفهم، حتى وجداً أنفسهما على مقربة من فوهة بركان، يحدق كل منهما فيها.

شابت حديثهما مسحةً من الإحباط، فلقد تحدثا لفترة طويلة عن ما يبدو حول السرطان كما لو كان خليطاً مذهباً من الفوضى والاضطراب. لقد تم وصف الخصائص البيولوجية للأورام بأنها متشعبة بدرجة كبيرة للغاية لتتحدى أية منظمة ذات مصداقية، ويبدو أنه ليست هناك أية قواعد تنظيمية.

يعلم كل من واينبرج وهناهن أن الاكتشافات خلال العقدين الماضيين تشير إلى وجود قواعد ومبادئ عميقة، وحالياً أدرك علماء البيولوجيا الذين يبحثون مباشرةً في كنه السرطان أن الطبيعة المتغيرة للسرطان تتحرك 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 الانتفاخ:

(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 جرأة 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 الكابطة 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 - التكوّن المستمر للأوعية الدموية: تكتسب خلايا السرطان القدرة على استخلاص إمدادها الخاص من الدم والأوعية الدموية (تكوّن الأوعية

الدموية السرطانية).

6 - غزو الأنسجة والنقائل: تكتسب خلايا السرطان القدرة على الهجرة إلى أعضاء مختلفة وغزو أنسجة أخرى واستعمار هذه الأعضاء، مما يؤدي إلى انتشارها في الجسم بالكامل.

كتب واينبرج وهنانهن أن هذه القواعد الستة ليست وصفاً خيالياً لسلوك السرطان، حيث تم تحديد العديد من الجينات والمسارات التي تعطي الفرصة لهذه التغيرات الستة، منها على سبيل المثال وليس الحصر: ras، myc، Rb. والمهمة الآن هي توصيل هذا الفهم السببي لبيولوجيا السرطان العميقة للسعي بحثاً عن العلاج.

(قد يقول البعض: إن البحث عن أصل هذا المرض وعلاجه سوف يستمر على مدى ربع قرن قادم بالطريقة ذاتها التي حدثت في الآونة الأخيرة، وذلك بإضافة طبقات أخرى من التعقيد إلى المؤلفات العلمية التي تعد معقدة بالفعل. لكننا نتوقع خلاف ذلك، فهؤلاء الذين قاموا بالبحث في مشكلة السرطان سوف يمارسون نوعاً مختلفاً من العلم الذي شهدناه خلال السنوات الخمس والعشرين الماضية).

إن النضج التلقائي لعلم السرطان سوف يخلق نوعاً جديداً من علاج مرض السرطان، ويفترض واينبرج وهنانهن أنه: (من خلال الوضوح الكلي لآلية العمل، سوف يصبح تشخيص السرطان وعلاجه 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 حَقًّا 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 الرئيسية إن لم يكن كلها. لقد أصبحت هزيمة السرطان حالياً طموحاً واقعياً؛ لأننا عرفنا إلى حد بعيد -وبعد طول انتظار- خصائصه الجينية والكيميائية الحقيقية)

جيمس واطسون، عام 2009

James Watson

(كلما كانت هناك قوة أكثر كمالاً صعب كبح جماحها)

قول منسوب إلى القديس توما الأكويني

Saint Aquinas

لا يضيع عمل أحد سدّي

هل التقيت يوماً جيمي؟ ليس جيمي سوى واحدٍ من آلاف الأطفال المصابين 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 صيف عام 1997 أرسلت سيدة تُدعى فيليس كلوزون Phyllis Clauson -من بليريكـا Billerica في ولاية ماساتشوسيتس- خطاباً إلى معهد دانا فاربر للسرطان Dana-Farber Cancer Institute، وكتبت السيدة الخطاب بالنيابة عن (جيمي) الذي يُعد تيممة معهد فاربر. فقد انقضت خمسون عاماً تقريباً منذ وصول جيمي لعيادة فاربر في بوسطن من شمال ولاية ماين بعد تشخيص إصابته بورم ليمفاوي في الأمعاء، وكان من الممكن أن يكون جيمي في عداد الموتى شأن جميع زملائه بالعنبر في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين.

كتبت كلوزون تقول: (لا، هذا ليس صحيحاً، إنه حيّ وبصحة جيدة)، فجيمي -إينار جوستافسون Einar Gustafson- هو أخوها، وهو سائق شاحنة في ماين ولديه ثلاثة أطفال، وعلى مدار خمسة عقود، احتفظت العائلة بحقيقة هوية جيمي وبقائه على قيد الحياة، وسيدني فاربر وحده هو الذي كان يعرف ذلك؛ فقد كانت بطاقات الكريسماس تصل من فاربر كل شتاء، إلى أن توفي في 1973. وكل عام -على مدار عقود طويلة-

كانت كلوزون وأبنائها يرسلون تبرعات متواضعة إلى صندوق جيمي، ولم تفصح لأحد أن ظلّ الوجه المطبوع على بطاقة طلب التبرعات هو وجه أخيها، لكن مرور خمسين عاماً أصبحت كلوزون عاجزة عن الاحتفاظ بالسر في أعماقها. تذكر قائلة: (أصبحت قصة جيمي سرّاً أعجزُ عن الاحتفاظ به، وأدرك أنه يتوجب عليّ 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، وتذكر قائلة: (بدأ وكأنه قد تخلّص 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.

واشتر 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 وعيناها تفيض أيضاً بدموع صامتة.

وفي وقت لاحق من ذلك الشهر، توجهت كامينجز إلى نيو سويدين،

وهي مدينة ذات جمال أخاذ 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 بصندوق 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، فتجتمع المرضى والمرضات 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.

زمن غير زمنه، اكتشف أن الحاضر قد صار غامضاً، وتعدّر التعرف عليه، وتذكر كلوزون قوله: (لقد تغير كل شيء: الغرف والمرضى والعقاقير). والأكثر من هذا كله، تغير مفهوم البقاء على قيد الحياة. وتابعت كلوزون قائلة: (تذكر إينار عنبر مرضى السرطان كمكان تحيط به ستائر كثيرة، وعندما يشعر الأطفال بتحسّن تكون الستائر مفتوحة، لكن سرعان ما تُغلق الستائر لتُفتح مرة أخرى بعد أن تكون الغرفة أصبحت خاوية من الأطفال).

تواجد جوستافسون في المكان عينه، بعد خمسين عاماً، عائداً إلى تلك الممرات الطويلة ذات اللوحات الكرتونية المتلاشية على الجدران والستائر الممزقة. ومن المستحيل معرفة ما إذا كان جيمي قد نجح بسبب عملية جراحية، أو العلاج الكيميائي، أو لأن مرض السرطان لديه كان حميداً. لكن حقائق تاريخه الطبي اتسمت بانعدام الصلة بمرضه؛ فقد كانت عودته رمزية، وتم اختيار جيمي على نحو عفوي ليصبح رمزاً للطفل المصاب بمرض السرطان، في حين أن إينار جوستافسون -البالغ من العمر حالياً 63 سنة- عاد كرمز لرجل تعافى من الإصابة بالسرطان.



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

أو تنازلاً عن التاريخ والهوية وسمات الشخصية، لكن نحو المستقبل هو الشيء الأكثر إبلاماً وتقشعر له الأبدان. ويصحب هذا الدمار - كما كتب ليفي - فكرة الموت الأخلاقي والروحي التي تخلد الوضع القائم للحبس، فإذا لم تكن هناك حياة خارج حدود المعسكر، فسيصبح المنطق المشوه للمعسكر هو الحياة المعتادة.

لا يعد السرطان معسكراً للاعتقال، لكنه يشاركه في خاصية الفناء؛ فهو ينفي احتمال وجود حياة خارج حدوده، ويعمل على تصنيف جميع الكائنات الحية. وتبدو الحياة اليومية للمريض مشغولة بشكل مكثف بمرضه حتى يتلاشى العالم من حوله، ويهدر كل ما تبقى لديه من طاقة لاستمالة هذا المرض. كتب الصحفي ماكس ليرنر Max Lerner عن سرطان الغدد اللمفاوية الذي تفشى في طحاله يقول: (أصبحت كيفية التغلب على المرض هي شغلي الشاغل. إذا تحول الأمر إلى نزال، فإنه يتعين عليّ المشاركة فيه بكل ما لديّ من معارف وحيل، وطرق سرية وأخرى علنية).

بالنسبة لكارلا - وفي خضم أسوأ مراحل علاجها الكيميائي - استبعدت الطقوس اليومية المعتادة تماماً أية فكرة للبقاء على قيد الحياة على المدى الطويل. وعندما سألت امرأة مصابة بنوع نادر من ساركوما العضلات عن حياتها خارج المستشفى، أخبرتني أنها تمضي أيامها ولياليها تتصفح الإنترنت لمتابعة أخبار هذا المرض، وقالت: (أنا في المستشفى حتى وإن كنت خارجها). وكتب الشاعر جيسون شيندر Jason Shinder يقول: (السرطان فرصة رائعة لكي توجه وجهك صوب المرأة التي لا ترى من

خلالها سوى الموت). لكن ما يراه المرضى عبر هذه المرأة لا يخبرهم من عالم السرطان، وإنما يجعلهم ماكثين في عالم 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 - ومع اقتراب نهاية منحتي الجامعية - عاصرتُ حدث التحول الأوحـد في حياتي ربما؛ ألا وهو ولادة ابنتي، فقد ولدت ابنتي المتوهجة والجميلة والملائكية ليلا Leela، في ليلة دافئة في مستشفى ماساتشوسيتس العام Massachusetts General Hospital، حيث نُفْتُ في بطانيات لتنتقل إلى وحدة حديثي الولادة في الطابق الرابع عشر. وتقع الوحدة على الجانب الآخر مباشرة من عنبر السرطان. (تواجد الـوحدتين في المكان عينه لا يمكن اعتباره مجرد مصادفة؛ إذ تعد الولادة -كإجراء طبي- هي العملية الأقل اشتمالاً على مضاعفات مُعدية. وبالتالي فهي الجار الأكثر أماناً لعنبر العلاج الكيميائي، حيث يمكن لأي عدوى أن تتحول فيه إلى حالة من الثوران الفتاك، وكما هو الحال في كثير من الأمور في مجال الطب، فإن التجاور والقرب بين أي جناحين ينبغي أن يكون قائماً على أساس وظيفي بحت، وأن يتَّسماً بالدرجة ذاتها من الأهمية والخطورة).

لَكَمْ أود أن أرى نفسي بجوار زوجتي في انتظار لحظة معجزة ولادة ابنتي كما يفعل معظم الآباء، لكنني في الحقيقة كنت قد ارتديت رداء الجراح وقفازه، وامتدت أمامي ورقة معقمة زرقاء اللون، وأمسكت يداي بمحفنة طويلة، استعداداً لتجميع تدفق الدم من الحبل السري. وعندما قطعت الحبل شعرت في جزء مني بمشاعر 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، يبيد أنني كنت غارقاً للغاية في دراسة الدم لدرجة أنني أعرضت عن رغباتي. ورُحِت 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 وترصد بي دوماً.



لكن الأمور لم تكن لتتعدد 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 ترى 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 أبناء

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 مكثبي، حيث كانت ترقد كومة من الشهادات 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 أبناء المزيد من حالات الوفيات، كما لو كان حجاب الموت قد ارتفع، وظهر الناجون من تحته. شُفي بن أورمان Ben Orman نهائياً من مرض هودجكين، لكن الرحلة لم تكن هينة؛ فقد انخفضت كريات الدم لديه على نحو مخيف في منتصف دورة العلاج الكيميائي، وخلال بضعة أسابيع بدأ أن الورم الليمفاوي قد توقّف عن الاستجابة، وهو ما يُعدُّ 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، مخلّفة وراءها بقايا طفيفة فقط من نسيج ندبي scar tissue. وأصبح سلوكه الرسمي أقلّ حدةً، وعندما التقيت به في صيف 2005 حدثني عن الانتقال بعيداً عن بوسطن إلى لوس آنجلوس Los Angeles للعمل بمكتب للمحاماة، وأكد عودته للمتابعة. لكنني لم أقتنع بذلك، فلقد أعطى أورمان ملخصاً

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

كما تمكنت كاثرين فيتز Katherine Fitz من التطلع لحياة ما بعد السرطان، وكانت أكبر عقبة بالنسبة لفيتز هي السيطرة الموضوعية على السرطان، خاصة أن ورم الرئة كان ملتفًا حول قصبته الهوائية بشكل سيء، لذا فقد تم استئصال التكتل في عملية جراحية متناهية الدقة على نحو لا يصدق. وانتهت فيتز بعد ذلك من تناول العلاج الكيميائي والإشعاعي المساعد، وبعد ما يقرب من اثني عشر شهرًا من إجراء العملية الجراحية لم يظهر أي مؤشر على الانتكاس الموضوعي. ولم تعد المرأة التي كانت تأتي إلى العيادة قبل عدة أشهر يطويها الخوف على نفس الحال، فقد تم استئصال الورم والانتهاء من العلاج الكيميائي، وبعده الإشعاعي، وبدأت الحياة تدب في روح فيتز من جديد وهي ترى نفسها تخرج من عنق الزجاج. وهذا ما يوضح لماذا كان الإغريق ينظرون إلى المرض على أنه حصار لروح الدعابة.

عادت كارلا لرويتي في شهر يوليو 2005 وجلبت معها صوراً لأطفالها الثلاثة، ورفضت السماح لطبيب آخر بأخذ عينة نخاع العظام لها، ولذا فقد خرجت من المختبر في صباح يوم دافئ للقيام بهذا الإجراء. وبدأت عليها علامات الارتياح عند رؤيتي، وحيثني بنصف ابتسامة يشوبها القلق، فلقد تطورت بيننا علاقة لها طقوس خاصة. كشفت العينة عن عدم وجود إصابة بمرض اللوكيميا في نخاع العظام، وما تزال حالة سكون المرض لديها مستمرة.

وقد اخترت هذه الحالات لا لأنها (معجزة)؛ بل بالعكس تماماً، فهي طيفٌ روتينيٌّ لأولئك الباقين على قيد الحياة؛ شفاء من مرض هودجكين باستخدام العلاج الكيميائي بعقاقير متعددة، والتحكم في سرطان الرئة المتقدم موضعياً باستخدام الجراحة والعلاج الكيميائي والإشعاع، وكذلك التعافي من مرض لو كيميا 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 فكرة الحياة والبقاء على قيد الحياة، فإنه يفضل فشلاً ذريعاً. كتب الروائي توماس وولف Thomas Wolfe متذكراً صراعه الطويل مع المرض في رسالته الأخيرة، قائلاً: (لقد قمت برحلة طويلة إلى بلد غريب، ورأيت رجل الظلام قريباً جداً، ولم أقم بالرحلة بنفسي، لكنني رأيت الظلام فقط ينعكس في عيون الآخرين، لكن كانت أسمى لحظة في حياتي المرضية بالتأكيد هي مشاهدة تلك الرحلة في الاتجاه المعاكس؛ لقاء رجال ونساء عائدين من البلد الغريب .. رؤيتهم عن قرب شديد وهم يتجمعون مرةً أخرى).



لقد استطاع التقدم الكبير أن يحدث تحولاً ملحوظاً، ففي عام 2005 ركّز سبيل من المقالات المتتالية عبر المؤلفات العلمية على رسالة واحدة متسقة مفادها أنه قد حدث تغير دقيق وجذري في الملامح الرئيسة للسرطان؛ فقد انخفضت معدلات الوفيات تقريباً بالنسبة لكل صورة من صور السرطان -سرطان الرئة والثدي والقولون والبروستاتا- بشكل مستمر

ولمدة خمسة عشر عاماً على التوالي. ولم يكن هناك تحول جذري واحد، بل استتازاف 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 البطني - 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)، والتقاضى 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 نسبياً. وجرى الكشف عن سرطان عنق الرحم باستخدام تقنية مسحة بابانيكولاو و 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 نسبياً.

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 أجريت 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 سرطان الثدي، وبالتالي تجنب انتشار الإصابة)، والجراحة، والعلاج الكيميائي المساعد (العلاج الكيميائي بعد الجراحة للتخلص من بقايا الخلايا السرطانية). خطط دونالد بيري Donald Berry - وهو خبير إحصائي في هيوستن 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 الكيميائي، فعندما قام بيري بتقييم تأثير كل جانب على حدة باستخدام النماذج الإحصائية، وصل إلى نتيجة متعادلة مُرضية: فقد أدى كل من الوقاية من السرطان والعلاج الكيميائي إلى تساؤل معدلات وفيات سرطان الثدي بالتساوي (12 في المئة للتصوير الإشعاعي للثدي و12 في المئة للعلاج الكيميائي). بما أضاف إلى نسبة الانخفاض الملحوظ في معدلات الوفيات البالغة 24 في المئة. يقول بيري في إعادة صياغة لنص الكتاب المقدس: (لا يضيع عمل أحد سدى).



لقد كانت هذه الانتصارات جميعاً انتصارات عميقة وجريئة وذات مغزى محمول على أعناق جهودات كبيرة وذات مغزى، بيد أنه في حقيقة

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

الأمر تخص هذه الانتصارات جيلاً آخر، فهي نتاج الاكتشافات التي تم التوصل إليها إبان الخمسينيات والستينيات. فقد سبقت التطورات الأساسية للمفاهيم - التي برزت منها هذه الإستراتيجيات العلاجية تقريباً - جميع الأعمال المهمة والمتعلقة بالتكوين البيولوجي لخلايا السرطان. وفي طفرة مذهلة خلال أقل من عقدين كشف العلماء النقاب عن عالم خيالي جديد من الجينات الورمية والجينات المثبطة للورم والتي تعمل على تباطؤ وتسارع النمو لإطلاق العنان للسرطان والكر وموسومات التي يمكن التخلص منها ونقلها لخلق خيمرات chimeras وراثية جديدة، والمسارات الخلوية التالفة لإحداث اضطراب بوفاة السرطان. لكن التطورات العلاجية المؤدية إلى استنزاف بطيء لمعدل وفيات السرطان جعلت من التكوين البيولوجي للسرطان غير ذي قيمة. كان هناك علم جديد من جانب، وطب قديم على الجانب الآخر، فقد بحثت ماري لاسكر ذات مرة عن تحول تاريخي في السرطان، لكن يبدو أن التحول الحادث ينتمي إلى عصر آخر.

توفيت ماري لاسكر إثر هبوط بالقلب عام 1994 في منزلها المنسق بعناية في ولاية كونيتيكت Connecticut بعدما أبعدت نفسها عن المراكز الرئيسية لأبحاث السرطان وصناعة السياسات في واشنطن، ونيويورك، وبوسطن. وقد توفيت عن عمر يناهز ثلاثة وتسعين عاماً، وقد امتدت حياتها تقريباً لتشهد معظم هذا القرن الذي تميز بحدوث تحول واضطراب في مجال العلوم الطبية الحيوية. وقد خبت شعلة حماسها المتوقدة في عقدها الأخير؛ إذ نادراً ما تحدثت عن إنجازات (أو خيبة أمل) الحرب

على السرطان. لكنها توقعت أن يحقق علاج السرطان أكثر من ذلك أثناء بقائها على قيد الحياة، أي أن يتخذ خطوة أكثر حزمًا 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 وحزمًا، فأضفت نوعاً من الحذر والتواضع.

وفي عام 1994 وبعد أشهر قليلة من وفاة لاسكر، سيطر على اختصاصيي علم وراثية السرطان إد هارلو Ed Harlow نشوة تلك الحقبة وعذابها. وفي ختام مؤتمر استمر على مدار أسبوع في مختبر كوليد سبرينج هاربور Cold Spring Harbor Laboratory في نيويورك، سادته شعور متلهف بترقب الإنجازات الرائعة لبيولوجيا السرطان. تقدّم 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 جامدة 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 ماساتشوستس العام. وبعد ظهر أحد الأيام شاهدت توم لينش Tom Lynch، طبيب سرطان الرئة، يشرح براحة وإيجاز معنى التسرطن، ووراثيات السرطان، والعلاج الكيميائي لمريضة جديدة، وهي امرأة في منتصف العمر مصابة بالسرطان القصيبي السنخي bronchoalveolar. كانت هذه المريضة أستاذةً للتاريخ لها أسلوب

رزين، وعقل حاد وجريء، فجلس لينش أمامها وهو يرسم صورة أثناء حديثه. وبدأ حديثه باشتغال الخلايا في قصباتها الهوائية على طفرات في الجينات أتاحت لها النمو ذاتياً ودون حسيب ولا رقيب، فشكلت ورمماً موضعياً. وتميل هذه الخلايا لاكتساب المزيد من الطفرات التي قد تسمح لها بالارتحال، وغزو الأنسجة، والانتشار النقيلي فيها. وسيؤدي العلاج الكيميائي باستخدام كربوبلاتين Carboplatin وتاكسول Taxol - من عقاقير العلاج الكيميائي القياسية، مضافاً إليهما العلاج الإشعاعي - إلى قتل الخلايا، وربما منع ارتحالها إلى أعضاء أخرى لغرس النقائل. وفي أفضل السيناريوهات، ستموت الخلايا التي تحمل الجينات المتحورة، وسيُكتب لها الشفاء التام من السرطان.

تأبعتُ المريضة طبيها لينش وهو يضع قلمه بنظرات سريعة حادة، وبدا التفسير منطقياً ومنظماً، لكنها 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 يمكن للتاكسول أن يتعرف على الخلايا التي تحمل الطفرات من أجل القضاء عليها؟ وما العلاقة بين التفسير الآلي لمرضها والتدخلات الطبية؟ لقد أدركت المريضة حالة التخبط التي باتت مألوفةً لدى أطباء الأورام، فعلى مدار عقد من الزمان تقريباً، غدت ممارسة مهنة طب السرطان أشبه بالحياة داخل عبوة مضغوطة، تدفعك - من ناحية - زيادة قوة وضوح التكوين البيولوجي للسرطان، لكنك تتعرض بعد ذلك للاصطدام بجدار الركود الطبي الذي لم يسفر عن عقاقير حقيقية نتيجة لهذا الوضوح

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

بلغ (تراكم البيانات العلمية) نقطة حرجة بالنسبة للسرطان، فقد نتج عن غليان العلم - كما يحلو لبوش Bosh تخيله - نوع من البخار الحتمي (ضغط مُلحّ وحماسي لن يتحرر إلا من خلال التكنولوجيا). فعلم السرطان تتسول للعثور على تطبيق لها في نوع جديد من أدوية السرطان.

عقاير جديدة لأمراض السرطان القديمة

(في قصة بطر وكليوس:

لا أحد ينجو، ولا حتى أخيل الذي كان شبه إله.

فبطر وكليوس 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 توجه إلى فهم أكثر عمقاً للتكوين البيولوجي للورم، لكن يجب علينا استغلال ما يتوفر في حوزتنا حالياً لأداء أفضل ما لدينا)

بروس تشابنر - إله روز كوشنر

Bruce Chabner, Rose Kushner

تقول الأسطورة إن أخيل قد غطس سريعاً في نهر ستيكس Styx، وأمسك 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 موضعياً قبل انتشار الخلايا السرطانية -أو حرق الخلايا السرطانية باستخدام تدفقات طاقة قوية كالأشعة السينية- يحاول العلاج الإشعاعي والجراحي القضاء على السرطان المتكثل 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 كيميائياً مع الحمض النووي DNA، ويتعذر على الخلايا تالفة الحمض النووي مضاعفة جيناتها، وبالتالي يفشل انقسامها. كما يحبط فينكريستين Vincristine -وهو سم نبات العنقاية periwinkle- قدرة الخلية على بناء (التابع والتجاور) الجزئي 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 جراحياً أو باستخدام الإشعاع، لذا فإن المزيد من الجراحة لا يؤدي إلى المزيد من العلاج، وذلك كما اكتشف جراحو العمليات الجذرية، وتسبب في أسهم 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 -إبان 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 (للمسرعات accelerators) و(المكابح brakes) التي تعمل خلال الانقسام الطبيعي للخلية، ويتم استهداف هذه الجينات المفرطة 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.



تبقي 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 تامو كسيفين - وهو العقار الأكثر استهدافاً للسرطان حتى يومنا هذا - يعمل على مهاجمة اعتماد بعض الخلايا السرطانية بالتددي 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 حد كبير، فإن مجرد تواجده مثل هذا الجزيء سيمهد الطريق لجهود موسعة في عملية اكتشاف العقاقير خلال العقد المقبل. كانت اللوكيميا الحادة بالخلايا النخاعية الخديج acute promyelocytic 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، فتسبب

في حدوث نزيف ضخم، أو تحفز حدوث تقيحات في الجسم. وفي مرض APL يصاحب الانتشار المرضي للسرطان تحوّل محموم، حيث تحتوي معظم أنواع السرطان خلايا ترفض التوقف عن النمو، وفي مرض APL ترفض الخلايا السرطانية أيضاً التوقف عن النمو.

ومنذ أوائل حقبة السبعينيات من القرن العشرين دفع إيقاف نضج خلايا APL العلماء إلى البحث عن مادة كيميائية يمكنها إجبار هذه الخلايا على النضج. لذا فقد جرى اختبار عشرات العقاقير على خلايا APL في أنابيب الاختبار، ليتمكن واحد منها فقط من اجتياز الاختبار، ألا وهو حمض الريتينويك، وهو صورة مؤكسدة من فيتامين (أ). لكن حمض الريتينويك -كما اكتشف الباحثون- هو مادة متفاعلة محيرة يتعذر الوثوق بها، حيث يمكن لدفعة واحدة من الحمض العمل على نضج خلايا APL، في حين تخفق دفعة أخرى من المادة الكيميائية نفسها في إحداث التأثير ذاته. فصرّف علماء الأحياء والكيمياء اهتمامهم نتيجة الشعور بالإحباط حيال هذه الاستجابات المبهمة والمضطربة، وذلك بعد شعور مبدئي بالحماسة لهذه المادة الكيميائية التي تحدث النُّضج.

في صيف عام 1985 سافر فريق من باحثي اللوكيميا من الصين إلى فرنسا للقاء لوران ديجو Laurent Degos، وهو اختصاصي أمراض الدم بمستشفى سانت لويس Saint Louis Hospital في باريس وله باع طويل مع مرض APL. وكان الفريق الصيني بقيادة تشن يى 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 ديجو ووانج تجارب على عوامل العلاج الكيميائي القياسي، وهي العقاقير التي تستهدف الخلايا سريعة النمو؛ وذلك بهدف تعزيز السكون لدى مرضى APL. لكن النتائج كانت محزنة، وتحذت وانج وديجو عن ضرورة وجود إستراتيجية جديدة لمهاجمة هذا المرض الفتاك غريب الأطوار، وكانوا مصرين على العودة إلى عدم النضج الغريب لخلايا APL وعلى البحوث السابقة عن عامل مكتمل لهذا المرض.

يأتي حمض الريتينويك retinoic - كما علم وانج وديجو - في شكلين جزيئيين وثقي الصلة، يُطلق عليهما حمض سيس-ريتنيويك cis-retinoic وحمض ترانس-ريتنيويك trans-retinoic. يتطابق الشكلان في التركيب، لكنهما يختلفان على نحو طفيف في بنيتهما الجزيئية. وتختلف أنماطهما السلوكية على نحو كبير فيما يتعلق بالتفاعلات الجزيئية. (يشتمل حمض سيس-ريتنيويك وحمض ترانس-ريتنيويك على الذرات نفسها، مع اختلاف ترتيب تلك الذرات في المادتين). ومن بين الشكلين، كان حمض سيس-ريتنيويك هو الأكثر خضوعاً للاختبار بشكل مكثف، وقد نتج عنه استجابات مضطربة وعابرة. لكن وانج وديجو تساءلا عما إذا كان حمض ترانس-ريتنيويك هو عامل الإنضاج الحقيقي أم لا، فهل كانت الإجابات التي لا يعول عليها في التجارب القديمة راجعة إلى مقدار منخفض ومتغير من صورة حمض ترانس-ريتنيويك 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 والجغرافية، وأبدى اختصاصيا الدم تعاوناً دولياً، وكان وانج

على علم بوجود مصنع للأدوية خارج شانغهاي يمكنه إنتاج حمض الترانس- ريتيونيك - دون مزج حمض سيس- ريتيونيك. 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 استجابات رائعة، كما أبدت لوكيميا الخلايا النخاعية الحديج 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 وامتلاً بالخلايا النخاعية الحديج 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

نحو ثلاثة إلى أربعة أشهر في المعتاد بعد العلاج باستخدام حمض ترانس-ريتونيوك، وبعد ذلك عمد فريق باريس وشنغهاي إلى الجمع ما بين عقاقير العلاج الكيميائي القياسي وحمض ترانس-ريتونيوك (مزيج من العقاقير القديمة والجديدة) ودامت فترات السكون لعدة أشهر إضافية. بدأت فترة سكون اللوكيميا عند نحو ثلاثة أرباع المرضى تمتد إلى سنة كاملة، ثم إلى خمس سنوات. وبحلول عام 1993 خلس كل من وانج وديجو إلى أن 75 % من مرضاهم المعالجين بمزيج من حمض الترانس-ريتونيوك والعلاج الكيميائي القياسي لن يتعرضوا للانتكاس، وهي نسبة لم يُسمع بها من قبل في تاريخ المرضى المصابين بمرض APL.

سيحتاج اختصاصيو علم أحياء السرطان إلى عقد آخر من الزمان لتفسير استجابات رويجين المذهلة على المستوى الجزيئي. ويكمن لب التفسير في الدراسات الرائعة التي أجرتها جانيت راولي Janet Rowley، وهي مختصة في علم الخلايا cytologist في شيكاغو في عام 1984، حيث حددت راولي إزفاءً translocation فريداً من نوعه في كروموسومات خلايا APL؛ ألا وهو اندماج شظية من أحد جينات الكروموسوم الخامسة عشرة مع أحد جينات الكروموسوم السابعة عشرة. وأدى هذا إلى خلق جين ورمي (خيمري) نشط يدفع تكاثر الخلايا النخاعية الخديج ويعوق نضجها، وبذلك يخلق متلازمة غريبة بمرض APL.

في عام 1990 -وبعد أربع سنوات كاملة من تجربة وانج الإكلينيكية في شنغهاي- تم عزل هذا الجين الورمي المسؤول عن المرض من قبل فرق مستقلة من العلماء من فرنسا، وإيطاليا، وأمريكا. فقد اكتشف العلماء أن الجين

الورمي لمرض APL مسؤول عن تشفير بروتين مرتبط على نحو وثيق بحمض ترانس-ريتينيوك، 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 ملحوظ الأثر، فحمض ترانس-ريتينيوك يجسّد حلاً طال انتظاره في علم الأورام الجزيئية كعقار للسرطان يستهدف الجين الورمي. لكن الاكتشاف كان كخيال يعيشه صاحبه في الأيام الخوالي؛ فقد تعرف وانج وديجو في بادئ الأمر على حمض الترانس-ريتينيوك 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 لاکشمي شارون بادهي Lakshmi Charon Padhy - من بومباي يعمل في مختبر وينبرج - بعزل جين ورمي آخر كذلك من ورم بفأر يسمى ورم الأوليات العصبية neuroblastoma. وكان اينبرج 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 و myc، 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: (لَكم يُورقني الشعور بالذنب، فلو أنني كنت تحلّيت بالجدية والتركيز

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

وعلى الرغم من الإغراء، إلا أن وينبرج وبادهي لم يتمكنوا من إجراء التجربة، ومرت الأيام وبادهي غارق في التأمل ومطالعة الكتب، يجوب مختبره في الشتاء بمعطف بال، 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⁾.

تمكّن وينبرج من اكتشاف جين ورمي وربما عقار لإعاقه الجين الورمي، لكنّ الاثنين لم يلتقيا قط (في الخلايا أو الأجسام البشرية). ثار الجين neu وماج، وذلك بصورة أحادية لا تقهر 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 درين 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 تنسى بسهولة. في كتابه (مدن 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 بينياً 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 ras، myc، neu، و Rb، حيث تطلق

(1) إيتالو كالفينو: كاتب وصحفي وناقد وروائي إيطالي (1923 - 1985) يمتاز كالفينو برواية الخيال التاريخي، والمرج 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 جزئية 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 السؤال 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.

عندئذ 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 اكتشف جين وينبرج في معمل أكاديمي، وانصب معظم اهتمام وينبرج على سبر أغوار الآلية الجزئية لجين neu الورمي، بينما اكتشف 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 كلياً. كان neu يمثل سبيلاً لفهم الجوهر البيولوجي للورم الأرومي العَصَبِي neuroblastoma بالنسبة لوينرج، 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، وبيركلي 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 وراثياً 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 المصنَّع 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 أعلى 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 صناعياً مثل أمينوبترين aminopterin. وتُعد البروتينات من بين أكثر العقاقير تعقيداً في الطب، وهي جزيئات مخلقة بواسطة خلايا يمكن أن تُحدث تأثيرات ضارة 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

-المستخدم في علاج إحدى صور القَزَامة- من الغدد النخامية المشرحة من آلاف الجثث البشرية، وكانت عقاقير التجلط التي تستخدم في علاج اضطرابات النزف تأتي من لترات من الدم البشري.

لقد يسَّرت تكنولوجيا حمض DNA المصنَّع لشركة جينينتك تخليق البروتينات البشرية من جديد، فبدلاً من استخلاص البروتينات من أعضاء حيوانية وبشرية، تمكنت شركة جينينتك من (هندسة) الجين البشري إلى بكتيريا، إن صح التعبير، واستخدام خلايا البكتيريا كمفاعل حيوي لإنتاج كميات هائلة من ذلك البروتين، وكانت التكنولوجيا المستخدمة تحويلية. وفي عام 1982 أماطت شركة جينينتك اللثام عن أول إنسولين بشري مصنَّع، وفي عام 1984 أنتجت عامل التجلط المستخدم في السيطرة على النزف لدى المرضى المصابين بمرض نزف الدم (الهيموفيليا) hemophilia. وفي عام 1985 أنتجت جينينتك نسخةً مصنَّعةً 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- نفذت العقاقير الموجودة لدى جينينتك وتحوّلت إلى الإنتاج بكميات ضخمة باستخدام تكنولوجيا التصنيع. وقد كانت إنجازاتها الأولى نتاجاً لعملية وليس لمنتج؛ فلقد وضعت الشركة أسساً لطريقة جديدة في إنتاج الأدوية القديمة. والآن وقد انطلقت جينينتك لاخترع عقاقير جديدة من البداية؛ اضطرت إلى تغيير إستراتيجيتها الربحية، فقد احتاجت إلى إيجاد أهداف للعقاقير، ألا وهي بروتينات من الخلايا يمكن أن تلعب دوراً حيوياً

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 Ulrich - وهو عالم ألماني يعمل في جينيتك - من إعادة اكتشاف جين وينبرج المسمى Her-2/neu، والجين الورمي المرتبط بغشاء الخلية⁽¹⁾. لكن بعد اكتشاف الجين لم تعرف جينيتك ماذا تفعل به!! لقد كانت العقاقير التي تمكنت جينيتك من تخليقها بنجاح حتى ذلك الوقت مصنّعةً 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 جينيتك 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 جينيتك في حيرة من أمرها حيال طريقة تثبيط نشاط الجينات الورمية، حضر أولريخ ندوةً في جامعة كاليفورنيا في لوس أنجلوس، وارتدى أولريخ في حماس شديد حلتته الرسمية السوداء ليكون المتحدث المؤثر في الندوة. وأذهل جمهور الحاضرين بقصته التي لا

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

تصدق عن عزل Her-2، ومصادفة التقارب بين ذلك الاكتشاف والعمل الذي قام به وينبرج في السابق، لكنه ترك مستمعيه في حيرة؛ فجيننتك شركة أدوية، لكن أين العقار؟

حضر دنيس سلامون Dennis Slamon - وهو اختصاصي الأورام في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجليس UCLA - محاضرة أولريخ بعد ظهر ذلك اليوم من عام 1986. وجاء سلامون Slamon - وهو ابن لعامل في أحد مناجم الفحم بولاية الآبالاش - إلى جامعة كاليفورنيا، لوس أنجليس كزميل في علم الأورام بعد دراسته للطب بجامعة شيكاغو University of Chicago، وكانت شخصيته مزيجاً غريباً من السلاسة والعداء، (كمطرقة مخملية) على حد وصف أحد الصحفيين. وفي بداية حياته العلمية توصل سلامون إلى ما وصفه بـ(الحل الفتاك) لعلاج السرطان، لكن الأمر كان مجرد حل دون نتيجة. وفي شيكاغو، أجرى سلامون سلسلة من الدراسات المتقدمة على فيروس تي - الليمفاوي البشري من النوع الأول HTLV-1، وهو من نوع فيروسات (ريتروفيروس) retrovirus المسؤولة عن الإصابة ببعض أنواع السرطان. لكن فيروس HTLV-1 ما هو إلا سبب نادر للإصابة بالسرطان، وقد علم سلامون أن قتل الفيروسات لا يعد علاجاً للسرطان، فهو في حاجة إلى طريقة لقتل الجين الورمي.

توصل سلامون - بعد الاطلاع على تاريخ أولريخ مع جين Her-2 إلى تكوين علاقة سريعة وبديهية. كان لدى أولريخ جين ورمي، أما جيننتك فهي تريد تصنيع عقار، لكن الوسيط بينهما مفقود؛ فعقار بلا مرض هو أداة لا طائل منها. ولتصنيع عقار جدير بالاهتمام لعلاج

السرطان، فنحن في حاجة إلى سرطان يمتاز فيه جين Her-2 بالنشاط المفرط. ولدى سلامون مجموعة من 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 المرضى الذين خضعوا لإجراء عملية جراحية في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس، وتم حفظها جميعاً في غرفة تجميد ضخمة. واقترح سلامون نوعاً من التعاون مع أولريخ، فإذا استطاع الأخير إرسال أبحاث الحمض النووي الخاصة بجين Her-2 في شركة جينيتك، سيتمكن سلامون من اختبار هذه المجموعة من الخلايا السرطانية بحثاً عن عينات جين Her-2 مفرط النشاط، ومن ثم رآب 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 التي غدت معتادةً في نموها على التبعية لنشاط الجين يمكنها تضخيم هذا الجين من خلال تكوين نسخ متعددة منه في الكروموسومات. ويُطلق على هذه الظاهرة -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 جميعها. واستناداً إلى نمط الاصطباغ، يمكن تقسيم سرطان الثدي بدقة إلى عينات جين Her-2 مضخمة 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 تضخم جين Her-2 يعد سمةً مميزةً للأورام الأسوأ توقعاً.

وبدأت بيانات سلامون سلسلةً من ردود الفعل في مختبر أولريخ بشركة جينيتك، 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 حقاً تضخم 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 وبادهسي إجراؤها، وأدرك أولريخ أين يمكنه البحث عن عقار لإيقاف وظيفة Her-2.

وقبل منتصف حقبة الثمانينيات من القرن العشرين، تمكنت جينيتك 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 الفريسيبي على المروج. بعد ظهر أحد الأيام، زار أولريخ قسم علم المناعة في جينيتك الذي تخصص في

تصنيع جزيئات مناعية، وتساءل عن إمكانية تصميم عقار من قبل 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 فعلياً لتنتصر في خلية سرطانية. (تُفرز الخلية المناعية الجسم المضاد في حين تحول الخلية السرطانية -وهي متخصصة في النمو غير المنضبط- إلى مصنع). جرت على الفور الإشادة بالاكشاف كمسار محتمل لعلاج السرطان. ويحتاج العلماء -لاستغلال الأجسام المضادة علاجياً- إلى تحديد الأهداف الخاصة بالخلايا السرطانية، وقد ثبتت أنه يصعب التعرف عليها. اعتقد أولريخ أنه قد عثر على هدف واحد من هذا القبيل؛ فرمما 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 آنجلوس

UCLA، فقد غرس هذه السرطانات في الفئران، حيث تحولت إلى أورام هشة ونقيلية، والتي تلخص أداء المرض العدواني مع البشر. وفي عام 1988، أنتج اختصاصيو المناعة بشركة جينينتك بنجاح جسماً مضاداً من فأر يرتبط بجين Her-2 ويشيط نشاطه. وأرسل أولريخ لسلامون أولى القوارير التي تحتوي الجسم المضاد، لبدأ سلامون سلسلة من التجارب شديدة الأهمية.. وعندما عمد إلى علاج خلايا سرطان الثدي المفرطة التعبير عن جين Her-2 في طبق باستخدام الأجسام المضادة، توقفت الخلايا عن النمو، ثم التفت حول بعضها، ثم ماتت بعد ذلك. وعلى نحو أكثر تأثيراً، عندما عمد سلامون إلى حقن الفأر الحمي الحامل للورم مستخدماً الجسم المضاد لجين Her-2، اختفت الأورام أيضاً، وجاءت النتيجة مثاليةً وفاقت آماله وآمال أولريخ، فقد نجح تثبيط جين Her-2 في النموذج الحيواني.

توفرت لدى أولريخ و سلامون الآن جميع المكونات الأساسية الثلاث للعلاج الموجه للسرطان: الجين الورمي، ونوع من السرطان ينشط ذلك الجين الورمي على وجه التحديد، والعقار الذي يستهدفه تحديداً. وتوقع كل منهما أن تقفز جينينتك لتنتهز الفرصة لإنتاج عقار بروتين جديد للقضاء على إشارة الجين الورمي المفرطة النشاط. فقد أولريخ -القابع بعيداً في مختبره مع جين Her-2- الاتصال مع مسار الشركة خارج المختبر، واكتشف أن شركة جينينتك قد تخلت عن رغبتها في اكتشاف عقار للسرطان. وخلال حقبة الثمانينيات من القرن العشرين وأثناء لهث أولريخ و سلامون للبحث عن هدف محدد لخلايا السرطان، حاولت

العديد من شركات الأدوية الأخرى تطوير عقاقير مضادة للسرطان عن طريق معرفة محدودة بالآليات التي تدفع نمو الخلايا السرطانية. وكما هو متوقع كانت العقاقير الجديدة عشوائيةً بشكل كبير، فهي سامة لكل من الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية على حد سواء، وكما هو متوقع أيضاً، فشلت جميعها فشلاً ذريعاً في التجارب الإكلينيكية. لقد كان منهج أولريخ وسلامون -المتمثل في البحث عن جين ورمي وجسم مضاد يستهدف الجين الورمي- أكثر رقيماً وتحديداً، لكن شركة جينينتك شعرت أن تدفق الأموال لتطوير عقار آخر معرض للفشل قد يشل قدرات الشركة مالياً. وخشية تكرار أخطاء الآخرين، والتي وصفها أحد الباحثين بشركة جينينتك بـ(حساسية السرطان)، سحبت جينينتك التمويل بعيداً عن معظم مشاريع السرطان.

أحدث القرار صدعاً عميقاً بين جنات الشركة، فاندفعت مجموعة صغيرة من العلماء تؤيد بحماس برنامج السرطان. لكن رغبة المديرين التنفيذيين بشركة جينينتك انصبت على عقاقير أبسط وأكثر ربحية، لينتهي الأمر بجين Her-2 إلى مهيب الريح. غادر أولريخ جينينتك مكتئباً مُستنزفاً لينضم في نهاية المطاف إلى مختبر أكاديمي في ألمانيا، حيث يمكنه العمل على الجينات السرطانية دون ضغوط متقلبة بشركة أدوية تقيد علمه.

وجاهد سلامون -الذي يعمل بمفرده الآن في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس- بقوة للإبقاء على جهودات Her-2 على قيد الحياة في جينينتك، وذلك على الرغم من توقفه عن العمل لحساب الشركة. ويتذكر المدير الطبي بشركة جينينتك جون كيرد John Curd، قائلاً: (لم يكثرث للأمر

أحد سواه). فقد غدا سلامون شخصيةً منبوذةً في جينيتك، 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 جينيتك، 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 جينيتك؛ من أقوى أنصار مشروع جين-2 Her-2. (أتى ليفنسون للعمل بجينيتك 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 تدريجياً رغم ضآلة التمويل، على نحو خفي تقريباً عن المسؤولين التنفيذيين في جينيتك. وفي عام 1989 طور مايك شيرد Mike Shepard -اختصاصي المناعة في جينيتك- 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

-لكنها بروتينات (غريبة) - استجابةً مناعيةً قويةً في البشر، أي عقاقير سيئة جداً للبشر. وللتحليل 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 الإكلينيكية، وسوف تعاد تسمية الجسم المضاد -كعقار محتمل في الوقت الراهن- إلى هيرسبتين Herceptin، الناجم عن دمج الكلمات التالية: الجسم المضاد Her-2، والمعتز intercept، والمثبط⁽¹⁾ inhibitor.

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.

من اليسير نسيان ضخامة ما تم إنجازه. حدد سلامون تضخيم Her-2 في أنسجة سرطان الثدي في عام 1987، وأنتج شيرد وكارتر جسماً مضاداً متوافقاً مع 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 صيف عام 1990 اكتشفت باربرا برادفيلد Barbara Bradfield - وهي سيدة في الثامنة والأربعين من العمر، من بوربانك Burbank كاليفورنيا- كتلة في ثديها وتكتلاً تحت إبطها، وأكدت العينة شكوك السيدة؛ فهي مصابة بسرطان الثدي الذي انتشر في غددها الليمفاوية، وجرى علاجها باستئصال للثديين تلاه سبعة أشهر تقريباً من العلاج الكيميائي. وتذكر السيدة قائلة: (عندما انتهيت من كل ذلك، شعرت كما لو أنني قد عبرت نهراً من المأساة). لكن هناك نهراً آخر يجب عليها اجتيازه؛ فقد أصيبت حياة برادفيلد بمأساة أخرى غير متوقعة، ففي شتاء عام 1991 تعرضت ابنتها الحامل البالغة من العمر 23 عاماً - أثناء قيادة السيارة على طريق سريع لا يبعد كثيراً عن منزلهما- إلى القتل في حادث شنيع. وبعد بضعة أشهر، وأثناء جلوسها بخشوع في صباح أحد الأيام داخل أحد فصول دراسة الكتاب المقدس، تحركت أصابع برادفيلد لتلامس حافة رقبته، فلاحظت ظهور تكتل جديد بحجم حبة العنب فوق عظمة الترقوة بالضغط.. إن سرطان الثدي لديها كان قد انتكس وانتشر، وكان هذا من المؤكد نذيراً للموت. لذا فقد أخضعها طبيب الأورام في بوربانك Burbank إلى العلاج الكيميائي، لكنها رفضت ذلك، والتحقت ببرنامج للعلاج البديل 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 مريض، 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 مكالمة هاتفية من سلامون. قدّم نفسه إليها باعتباره باحثاً يعمل على تحليل شرائح العينات الخاصة بها، وأخبرها عن Her-2، وتذكر كلماتها قائلة: (تغيرت نبرة صوته). فالورم لديها - كما أخبرها - يحتوي أعلى مستويات تضخيم Her-2 والتي لم ير لها مثيلاً من قبل. وأخبرها سلامون بإجرائه تجربة على جسم مضاد يرتبط ب Her-2، وأنها ستكون مرشحة مثالية للعقار الجديد، فرفضت برادفيلد قائلة: (أنا في نهاية الطريق)، وتابعت: (ولقد تقبلت ما يبدو أنه لا مفر منه). حاول سلامون إقناعها جاهداً، لكنه عجز عن إثباتها 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 حقاً؛ فقد كان الورم لدى برادفيلد مكتظاً ب Her-2، ويكاد يكون ثملاً كما لو كان منوماً مغناطيسياً على الجين الورمي، وتوسل إليها مرة أخرى للانضمام إلى تجربته.

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

بشائر ورسائل قد غابت عنهم). بالنسبة لبرادفيلد، كانت مكالمة سلامون الهاتفية الثانية فأل خير، ليخترق شيء ما في تلك المحادثة الدرع الذي احتمت به. ففي صباح يوم دافى في شهر أغسطس 1992، زارت برادفيلد سلامون في عيادته في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس، وقابلها سلامون في الردهة، وقادها إلى غرفة في الجزء الخلفي من البناء، وتحت المجهر جعلها تشاهد سرطان الثدي الذي تم استئصاله من جسدها، مع الحليقات الداكنة للخلايا المرزمة بـ Her-2. وعلى السبورة رسم صورة للرحلة العلمية الملحمية خطوة بخطوة، بدأت باكتشاف neu، ثم إعادة اكتشافه في مختبر أولريخ، والنضال من أجل إنتاج عقار، وبلوغ الذروة في تجميع الجسم المضاد معاً بعناية بواسطة كل من شيرد وكارتر.

نظرت برادفيلد إلى الخط الذي يمتد من الجين الورمي إلى العقار، ووافقت على الانضمام لتجربة سلامون. لقد كان القرار محظوظاً للغاية؛ ففي الأربعة الأشهر بين مكالمة سلامون الهاتفية وأول مرة تتناول فيه برادفيلد عقار هيرسبتين، ثار بركان الورم في جسدها، لينشر ستة عشر تكتلاً جديداً في رئتيها.



التحقت خمس عشرة سيدة -من ضمنهن برادفيلد- بتجربة سلامون في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس في عام 1992. (وقفز هذا العدد لاحقاً إلى سبعة وثلاثين) وقد أعطي العقار لمدة تسعة أسابيع، بالاشتراك مع سيسبلاطين، وهو عامل كيميائي تقليدي يستخدم لقتل خلايا سرطان الثدي، يعطى كل منهما في الوريد. وكان من تخطيط سلامون أن يجري علاج السيدات كافة

في اليوم نفسه وفي الغرفة ذاتها حسب الضرورة.. كان المشهد مسرحياً؛ فقد كان الموقف يمثل خشبة مسرح يعلوها مجموعة محاصرة من الممثلين المصابين. وأصبحت السيدات يسعين بكل وسيلة من خلال الأصدقاء والأقارب ليشاركن في تجربة سلامون، بينما كان يتم التوسل لأخريات مثل برادفيلد ليلحقن بها. تقول برادفيلد عن ذلك: (تعلمنا جميعاً أننا كنا نعيش في الوقت الضائع، فما برحنا أن شعرنا بأننا نحيا مرتين ونعيش ضعف قوة حياتنا). وكانت سيدة صينية في الخمسينيات من عمرها قد جلبت حزمة مخبأة تلو الأخرى من الأعشاب والمراهم التقليدية أقسمت أنها أبقته على قيد الحياة. وقد عزمت على ألا تتناول أحدث عقار للأورام وهو هرسبتين إلا إذا تمكنت من تناول العقاقير الأقدم لديها معه. وكانت سيدة هزيلة ضعيفة في الثلاثينيات من عمرها تنزوي في أحد أركان الغرفة، كان قد انتكس لديها سرطان الثدي مؤخراً بعد عملية زرع نخاع العظم، وهي تحديق فيما حولها بصمت، واكتفت بعضهن بعلاج مرضهن بالتعجب من حالهن. وفي حين انتابت الحيرة بعضهن، أخذت الحسرة من البعض كل مأخذ، وراحت أم من بوسطن في منتصف الخمسينيات تثرثر بالنكات المقذعة حول السرطان الذي داهمها. وقد أصابتهن الحركة الدوئية طوال اليوم من إعطاء المحاليل واختبارات الدم بالإرهاق. وفي وقت متأخر مساءً ذلك اليوم، بعد انقضاء جميع الاختبارات، عادت السيدات أدراجهن، وعادت برادفيلد إلى منزلها وصلت، واحتست سيدة أخرى المارتيني حتى الشمال.

أصبح التكتل الورمي في عنق برادفيلد -وهو الورم الوحيد في المجموعة الذي يمكن لمسه، وقياسه، ومشاهدته مادياً- هو الوجه الأوح للتعجيب.

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. وتذكر ذلك برادفيلد قائلة: (لقد بدأنا نعتقد بأن هناك شيئاً ما يحدث هنا، وفجأة أحسنا 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 فعلياً، 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 تقلص، بل كانت ثابتة بلا تغيير، فهل يعد ذلك استجابةً إيجابيةً؟ فقد

لاحظت بعض السيدات اللاتي تعانين من ورم نقيلي بالعظام تراجعاً في آلام العظام، بيد أنه تعدّر الحكم على الألم بشكل موضوعي. وبعد جدال طويل ومريّر، اقترح منسقا التجربة استبعاد سبع سيدات من الدراسة لأنه لم يتسنّ 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، تنزه 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 المنعم بالحيوية والطاقة ينطلق عبر خط الهاتف كما لو كان تياراً كهربائياً، وقد لاحقتهنني بالأسئلة حول بحثي، فشكرتها على وقتها، غير أنها بدورها اعتذرت عما شغلتنني به، وقالت وهي تضحك: (عد 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 موجهة 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 أنبائها 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 مسبوقه 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 لـ Her-2. يمثل أحد أكثر

الصور المصيرية والمتطورة سريعاً للمرضى. وكانت لدى المرضى إرادة نحو تجربة أي علاج يمكن أن يؤدي إلى فائدة إكلينيكية، وقد داهم نشطاء مجموعات سرطان الثدي أبواً لحثهم على الإفراج عن العقار إلى السيدات المصابات بسرطان موجب لـ Her-2 من أخفقتن في تحقيق تقدم بعلاجات أخرى. وقد ناشد هؤلاء النشطاء الشركة بأنه ليس بمقدور هؤلاء المرضى الانتظار حتى يخضع العقار للاختبارات التي لا تنقضي. وقد طلبوا من الشركة تقديم دواء يحتمل أن ينقذ حياة أولئك في حينه، كما ألمح أحد الكتاب إلى ذلك في 1995، بقوله: (إن النجاح الحقيقي لا يتحقق إلا عندما تدخل هذه العقاقير الجديدة في أجساد المرضى).

ومع ذلك فإن (النجاح الحقيقي) بالنسبة لشركة جينينتك كان يتجلى في الحتميات المختلفة تماماً. لم تقم هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية باعتماد عقار هرستين؛ فقد كان جزيئاً في مراحله الأولى، وقد رغبت شركة جينينتك أن تنفذ التجارب في المرحلة الأولى بعناية، لا أن يكون الأمر مجرد عقاقير جديدة تدخل أجساد المرضى، وإنما عملت على مراقبة العقاقير وهي تدخل أجساد المرضى مراقبة حذرة في تجارب تجرى بعناية. وبالنسبة للمرحلة التالية من تجارب هرستين التي بدأت في 1993، أرادت جينينتك أن تظل ضئيلة ومركزة. وقد أبطت عدد السيدات المسجلات في هذه التجارب عند أدنى مستوى (سبع وعشرون مريضة في سلون كيترينج Sloan-Kettering) وست عشرة في سان فرانسيسكو، وتسع وثلاثون في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس). وهو عدد إحصائي ضئيل قصدت الشركة من ورائه أن تتابع بعمق وبدقة تطوره مع الوقت، حيث

قال كيرد لأحد الصحفيين: (إننا لا نقدم برامج 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، سان فرانسيسكو: (إذا بدأت في اتباع سياسة الاستثناءات وانحرفت عن البروتوكول الذي تتبعه، حينئذ يتوفر 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 المجتمع خارج معامل جينينتك التي تعمل في صمت يضطرم من الجدل، ولم تكن سان فرانسيسكو بطبيعة الحال بعيدة عن هذه القضية المتعلقة بالاستخدام الرحيم مقابل الأبحاث المركزة. وفي أواخر الثمانينيات، كان الإيدز قد بدأ يثور وينتشر في المدينة، وامتلاً عنبر 5B بمعهد بول فولبيردنج Paul Volberding بعشرات من المرضى. وتحالف المثليون جنسياً في مجموعات مثل ACT UP للمطالبة بالوصول إلى العقاقير بشكل أسرع جزئياً من خلال برامج الاستخدام الرحيم. وقد رأى ناشطو جمعيات سرطان الثدي انعكاساً محبطاً لكفاحهم في هذه المعارك المبكرة. كما عبرت عن ذلك إحدى النشرات الإخبارية بقولها: (لماذا 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 الإيدز يتفاوضون مع شركات العقاقير وهيئة الأغذية والأدوية الأمريكية للحصول على عقار جديد لمرض HIV، في حين كانت الطرق العلاجية ما تزال خاضعة لتجارب إكلينيكية. لا ريب أنه من حق السيدات اللاتي

يعانين من سرطان ثدي نقيلي أَّخَفَقْتُ في شفائه العلاجاتُ القياسيةُ أن يتعرفن على برامج الاستخدام الرحيم للعقاقير التجريبية وأن يحصلن عليها). وتناول الأمرَ كاتبٌ آخر قائلاً: (ليس الشك العلمي مبرراً للوقوف مكتوفي اليدين.. لا يسعنا الانتظار حتى نعثر على دليل دامغ).



وكانت مارتي نيلسون Marti Nelson من أولئك اللاتي لم يستطعن انتظار الدليل الدامغ، فهي امرأة مرحة واختصاصية أمراض وراثية من كاليفورنيا ذات شعر أسود داكن، اكتشفت كتلة ورم خبيث في ثديها في 1987، بينما لم يتجاوز عمرها ثلاثة وثلاثين عاماً. وقد أجرت استئصالاً للثدي وخضعت لعدة دورات من العلاج الكيميائي، وبعد ذلك عادت لممارسة الطب في عيادة إكلينيكية بسان فرانسيسكو، واختفى الورم لديها، وشفيت من الندبات، واعتقدت نيلسون أنها ربما تكون قد شفيت تماماً.

في 1993، بعد مرور ستة أعوام على الجراحة الأولية لها، لاحظت نيلسون أن الندبة الموجودة في ثديها قد بدأت تتصلب، فتجاهلتها، غير أن خط النسيج المتصلب على ثديها 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 متابعة المراجع الإكلينيكية حول سرطان الثدي- نما إلى سمعها أبناء الجين Her-2. وبعد تفكير في أن الورم لديها ربما يكون موجب الاستجابة ل Her-2، حاولت أن تختبر عينة من ورمها للتأكد من استجابته لهذا الجين.

غير أن نيلسون سرعان ما وجدت نفسها تعيش كابوساً درامياً، وقد أصرت هيئة المحافظة على الصحة التي تتبعها على أنه نظراً لأن هرسبتين ما يزال في تجارب بحثية، فإن اختبار الورم للتأكد من استجابته لجين Her-2 لا يجدي نفعاً. وقد أصرت جينينتك على أنه بدون التأكد من حالة Her-2، لا يتسنى الحصول على هرسبتين. وفي صيف 1993، ومع تقدم حالة السرطان لدى نيلسون يومياً إذ تنبت منه الأورام النقيلية في الرئتين والمخ العظام، اتخذ كفاحها منحى عاجلاً وسياسياً. اتصلت نيلسون بمشروع مكافحة سرطان الثدي BCA Breast Cancer Action project، وهي منظمة محلية بسان 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 أكتوبر 1994 تم اختبار الورم في النهاية للتأكد من إظهار جين Her-2 في جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو. وقد كانت بشكل مدهش حقاً موجبة الاستجابة لجين Her-2، فصارت مرشحةً مثاليةً للحصول على العقار، إلا أن تلك الأخبار وصلت بعد فوات الأوان، فبعد تسعة أيام- وهي ما تزال في انتظار موافقة جينينتك للحصول على هرسبتين- انهارت مارتي نيلسون في غيبوبة وتوفيت، ولم تبلغ من العمر سوى واحد وأربعين عاماً.



كانت وفاة نيلسون حدثاً فاصلاً بالنسبة لناشطي 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 وقرن السيارات عبر المروج المشدبة، 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 أوجه 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 مضملاً).

في عام 1995، سافر وفد 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 حلٍ من اتخاذ أي قرار صعب أخلاقياً.

كان ذلك يمثل مثلاً صعب المراس من القوى يضم الباحثين الأكاديميين، وصناعة الأدوية، والمدافعين عن حقوق المرضى، يوحد 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 Her-2، لمقارنة العلاج باستخدام العقار هرسبتين مقابل العلاج باستخدام عقار وهمي placebo (أي عقار خالٍ من المادة الفعالة). أرسلت فيسكو نشرات إخبارية 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 جينيتك 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 أنجلوس.

وفي عام 1995 أطلقت جينيتك -مفوضة 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 عيادة لعلاج سرطان الثدي في جميع أنحاء العالم، وشاركت في التجربة 469 سيدة، وبلغت تكلفتها التي تحملتها جينيتك 15 مليون دولار أمريكي. وفي مايو 1998 توافد ثمانية عشر ألف متخصص في أمراض السرطان إلى

لوس أنجليس لحضور الاجتماع الرابع والثلاثين للجمعية الأمريكية للأورام الإكلينيكية، حيث كشفت جينيتك النقاب عن البيانات التي توصلت إليها من التجارب التي أجريت على هيرسبتين، بما في ذلك التجربة رقم 648. وفي يوم الأحد الموافق 17 مايو - أي اليوم الثالث للاجتماع - تكدّس 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 الإكلينيكية 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.

ذُكر 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، ومكبّرة في جزء بسيط من حالات سرطان الثدي. وقد راهن سلامون على أهم سنوات حياته العلمية

بتلك العصابات. وانضم آخرون إلى تلك المقامرة وهم: أولريخ، وشيرد، وكارتر، وبوتستين، وليفنسون، وفيسكو، والنشطاء، والمسؤولون التنفيذيون، والأطباء، وشركة جيننتك. وجسدت نتائج التجربة التي أعلنت بعد ظهر ذلك اليوم نتيجة تلك المقامرة، لكن سلامون لم يقفز -أو بالأحرى 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 هذه الدراسة المحورية رقم 648 تلقت 469 سيدة العلاج الكيميائي القياسي السام للخلايا (إما أدرياميسين Adriamycin وسيتوكسان Cytosan معاً في توليفة، أو تاكسول Taxol) وتم تقسيمهن عشوائياً ليتناولن إما هيرسبتين أو علاجاً وهمياً. وفي كل مؤشر استجابة ممكن تصوره، أظهرت السيدات الخاضعات للعلاج باستخدام هيرسبتين إضافي مزايا واضحة وقابلة للقياس؛ حيث ارتفعت معدلات الاستجابة للعلاج الكيميائي القياسي لتبلغ 150 %، وتقلصت الأورام إلى النصف في السيدات الخاضعات للعلاج باستخدام هيرسبتين مقارنة بثلاث عدد السيدات في المجموعة المقارنة. وتأخر تطور سرطان الثدي من أربعة أشهر إلى سبعة أشهر ونصف الشهر، وفي المرضى المصابين بأورام تتحدى بشدة نظام العلاج القياسي باستخدام أدرياميسين وسيتوكسان. كانت الفائدة ملحوظة جداً؛ فقد رفعت توليفة هيرسبتين وتاكسول من معدلات الاستجابة إلى 50 % تقريباً، وهو معدل غير مسبوق في التجارب الإكلينيكية الأخيرة، وتلاه معدل البقاء على قيد الحياة، فقد طالت أعمار

السيدات الخاضعات للعلاج باستخدام هيرسبتين لمدة أربعة أو خمسة أشهر عن غيرهن في المجموعة المقارنة.

وبالنسبة للقيمة الفعلية، تبدو بعض هذه المكاسب ضئيلةً بمعناها المجرد؛ حيث تطول الحياة لأربعة أشهر فقط، غير أن السيدات المسجلات في هذه التجارب الأولية كُنَّ مريضات بسرطان الثدي الثقلي في مرحلة متأخرة، وقد خضعن لعلاج كيميائي مكثف من قبل - فهن سيدات يحملن أسوأ صور سرطان الثدي وأكثرها شراسة. (ويعد هذا النمط معتاداً؛ ففي طب السرطان تبدأ التجارب في الغالب بأكثر الحالات المتقدمة والمستعصية، حيث تفوق المزايا الضئيلة للعقار المخاطر المحتملة). ويكمن المقياس الفعلي لفعالية هيرسبتين في علاج مريضات مصابات بسرطان الثدي في مرحلة مبكرة، ولم يحصلن من قبل على أي علاج.

وفي 2003 انطلقت دراستان هائلتان متعددتا الجنسيات لاختبار هيرسبتين في سرطان الثدي في مرحلة مبكرة في مرضى غير مطلعين على العلاج. وفي إحدى هذه الدراسات، رفع العلاج بهيرسبتين من معدلات البقاء على قيد الحياة للمصابات بسرطان الثدي لأربع سنوات بنسبة تبلغ 18% لتفوق مجموعة العلاج الوهمي. وأظهرت الدراسة الثانية -على الرغم من توقفها في مرحلة مبكرة- مقداراً مشابهاً من الفائدة. وعندما تم الجمع بين التجريبتين إحصائياً، ارتفع إجمالي البقاء على قيد الحياة في السيدات الخاضعات 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 مذهلة.. 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 أنجليس. 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، وفرانيسيس فيسكو من التحالف القومي لمكافحة سرطان الثدي).

كانت الأمسية رائعة، ومذهلة. (فقد جسد الوهج البرتقالي للشمس الغاربة الساقط على وادي سان فرناندو نعمة هذه الاحتفالات، حيث يحتفل جميع الحاضرين بنجاح مذهب، فالسيدات سينعمن بالحياة في حين سيجنى الباقون ثروة طائلة).

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

(طُرِح سؤال مفادُه: لماذا يتعثر الإمداد بعقاقير معجزة جديدة إلى هذا الحد، في

حين ينتقل علم الأحياء من نجاح إلى آخر؟

ما يزال هناك تباين واضح 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 موجّه، 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 فير تشو Virchow تصنيفه

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 (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.



أدّت 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 مرة ثانية وبإيجاز قصة الجينين src و ras. ومرة ثانية استولى الفيروس القهقري على جين السرطان البشري، وتحول إلى فيروس مسبب للسرطان.

Maryland، في عام 1984- من عزل شريك جيني يسمى abh على الكروموسوم الثاني والعشرين -وهو الجين الذي يُسمى Bcr. تم إطلاق اسم Bcr-abl على الجين الورمي الناتج عن دمج هذين الجينين في خلايا CML. وفي 1987 توصل معمل دافيد بالتيمور David Baltimore في بوسطن إلى (الهندسة الوراثية) الخاصة بفأر يحتوي الجين الورمي النشط Bcr-abl في خلايا الدم. لقد تطور لدى هذا الفأر سرطان اللوكيميا الأساسي الخانق للطحال والذي شاهده بينيت في طبقة slate-layer الأُسكوتلندية، وشاهده فيرتشو في الطاهي الألماني منذ أكثر من قرن مضى، ليثبت أن Bcr-abl يدفع بالتكاثر المرضي لخلايا CML.

وكما هو الحال مع دراسة أي جين ورمي، تحول مجال طب السرطان حالياً من التركيز على الصيغة البنائية إلى الوظيفة: كيف يؤدي Bcr-abl إلى الإصابة بسرطان اللوكيميا؟ عند قيام معمل بالتيمور ومعمل أوين ويت Owen Witte ببحث وظيفة الجين الورمي الشاذ، اكتشفا أنه -مثله في ذلك مثل جين src- عبارة عن إنزيم كيناز آخر، أي بروتين يقوم بوسم البروتينات الأخرى باستخدام مجموعة فوسفات، وبالتالي يطلق العنان لسلسلة من الإشارات داخل الخلية. يوجد الجينان Bcr وabl في الخلايا الطبيعية على نحو منفصل، وكلاهما يخضع لتنظيم محكم أثناء انقسام الخلية. ففي خلايا CML يخلق إزفاء الخلايا ورمماً خيمرياً جديداً يطلق عليه Bcr-abl، وهو عبارة عن إنزيم كيناز 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 وسم 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؛ تطّلع 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 مشبطات 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 مستعنيين في ذلك بفرط حساسية اللمس لدى الكفيف. فإذا كان سطح البروتين رقيقاً بلا معالم، لا يمكن تمييزه، وعندئذ يكون البروتين (غير 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 - جيئاً 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 القدرة على التمييز بين إنزيمات كيناز النشطة أو غير النشطة، الجيدة أو السيئة، في معظم الخلايا. استمد ماتر إلهامه من وجود هذا الستوروسبورين، فإذا كان بإمكان البكتريا البحرية إنتاج عقار يمكنه إعاقه إنزيمات كيناز على نحو غير محدد، فبالتأكيد يستطيع فريق من الكيميائيين تصنيع عقار لإعاقه بعض إنزيمات كيناز المحددة في الخلايا. في عام 1986 اكتشف الطبيبان ماتر وليدون دليلاً فائق الأهمية، فبعد اختبار ملايين الجزيئات المحتملة، توصلوا إلى مادة كيميائية هيكلية يمكنها أيضاً - مثل الجزيء ستوروسبورين - الاستقرار في شق بروتين إنزيم كيناز وتثبيت وظيفته. وعلى النقيض من ستوروسبورين،

كانت هذه الصيغة الهيكلية عبارة عن مادة كيميائية أكثر بساطة. وتمكن ماتر وليدون من تصنيع عشرات الصور المتغيرة من هذه المادة الكيميائية لتحديد إذا كان لبعضها القدرة على الارتباط بصورة أفضل بإنزيمات كيناز محددة. لقد كان الأمر بمنزلة محاكاة واعية بالنسبة لبول إيرليخ Paul Ehrlich الذي تمكن تدريجياً في حقبة التسعينيات من القرن التاسع عشر من انتزاع الخصوصية من أصباغ الأنيلين، وبالتالي تمكن من إنتاج عالم من الأدوية الجديدة. وإذا كان التاريخ يعيد نفسه فإن الكيمياء - كما أدرك ماتر وليدون - تكرر نفسها على نحو أكثر إلحاحاً.

كانت اللعبة مضنية ومملة (كيمياء عن طريق التجربة والخطأ). تمكن يورغ زيرمان Jurg immermann - وهو عالم الكيمياء الموهوب بفريق ماتر - من إنتاج آلاف الصور المتغيرة variants من الجزيء الرئيس وتسليمها إلى عالمة بيولوجيا الخلايا إليزابيث بتشدانجر Elisabeth Buchdunger. اختبرت بتشدانجر هذه الجزيئات الجديدة على الخلايا، واستأصلت الجزيئات غير القابلة للذوبان أو السامة، ثم أعادتها سريعاً إلى زيرمان لإعادة إنتاجها، وإعادة ضبط سباق المراحل نحو التوصل إلى مواد كيميائية أكثر تحديداً وغير سامة. يقول زيرمان عن هذه التجربة: (لقد كان الأمر أشبه بما يفعله صانع الأفقال عندما يريد موازنة مفتاح ما، فأنت تغير شكل المفتاح وتختبره. هل هو مناسب؟ فإذا كان غير مناسب، تعتمد إلى تغييره مرة ثانية).

وبحلول أوائل التسعينيات، خلفت محاولات الموازنة وإعادة الموازنة عشرات الجزيئات الجديدة ذات الصلة البنائية. بمثبط إنزيم كيناز الأصلي

لماتر. وعندما اختبر ليدون هذه المجموعة من المثبطات على مختلف إنزيمات كيناز التي تم العثور عليها بالخلايا، اكتشف تمتع هذه الجزئيات بالخصوصية؛ أي يمكن لجزء واحد تثبيط الجين src والإبقاء على جميع إنزيمات كيناز الأخرى، في حين قد يعوق جزء آخر هو abl ويُقي على الجين src. وقد حان الوقت الآن لدى ماتر وليدون للبحث عن مرض يمكن إخضاعه لتطبيق هذه المجموعة من المواد الكيميائية (صورة من صور السرطان تُستحث بواسطة إنزيم كيناز تآثر يمكن التخلص منها باستخدام مثبط كيناز خاص).

في أواخر حقبة الثمانينيات من القرن العشرين سافر نيك ليدون إلى معهد دانا فاربر للسرطان Dana-Farber Cancer Institute في بوسطن لبحث إمكانية أن يعمل أحد مُثبطات إنزيم كيناز المخلفة في بازل على الحد من نمو إحدى صور السرطان. والتقى ليدون هناك بـرايان دراكر Brian Druker، وهو شابٌ من أعضاء هيئة التدريس بالمعهد، أنهى لتوّه زمالة طب الأورام، وعلى وشك تدشين معمل مستقل خاص به في بوسطن. كان دراكر من المهتمين بشكل خاص بالوكيميا النقية المزمنة كصورة من صور السرطان المستحثة بواسطة إنزيم كيناز Bcr-abl.

سمع دراكر عن مجموعة المثبطات الخاصة بإنزيم كيناز لدى ليدون، وكان سريعاً في التوصل إلى قفزة منطقية. ويتذكر قائلاً: (كطالب بكلية الطب، انجذبت إلى طب الأورام بعد قراءتي للبحث الأصلي لفاربر حول أمينوبتيرين aminopterin، الأمر الذي كان له بالغ الأثر عليّ. حاول جيل فاربر استهداف الخلايا السرطانية تجريبياً، فباعت جميع المحاولات

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

أما دراكر فقد توصل إلى الفكرة الصحيحة في الوقت المناسب. ومرة ثانية، 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 ليديون وماتر من إنتاج مجموعة كاملة من مثبطات إنزيم كيناز مخزّنة حالياً في حجرة التجميد الخاصة بشركة Ciba-Geigy. ظن دراكر أنه في مكان ما من مجموعة Ciba يقع 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 بء بالفشل، إذ لم تتمكن الفرق 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 طرح المشروع أخيراً بعدما أثار جدلاً واسعاً حول المذكرات القانونية، بيد أن دراكر ظل مثابراً وتمسكاً بالأمر. وفي عام 1993 توجه إلى بوسطن لإنشاء معمله الخاص في جامعة ولاية أوريغون 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 بليديون لإعادة الصلات، فأطعته ليديون على

قيام فريق Ciba-Geigy بإنتاج مجموعة أكبر بكثير من المثبطات والعتور على جزئيء يمكنه ربط Bcr-abl بخصوصية وانتقائية مرتفعة، وحمل هذا الجزئيء اسم CGP57148. توجه دراكر - بكل ما يستطيع من رباطة الجأش بعد استيعابه للدروس المستفادة في بوسطن جيداً - نحو القسم القانوني في OHSU. وكشف للمحاميين عن القليل من القوة المحتملة للمواد الكيميائية، فوقعوا على الاتفاق وهم في حالة من عدم التركيز، ويتذكر هذا الحدث قائلاً: (لقد لاطفني الجميع، ولم يفكر أي منهم - ولو لوهلة - في احتمال نجاح هذا العقار). وفي غضون أسبوعين تلقى دراكر طرداً من بازل به مجموعة صغيرة من مثبطات إنزيم كيناز لاختبارها في معمله.



وفي هذا الوقت كان العالم الإكلينيكي لمرض اللوكيميا النقوية المزمنة CML يعاني من خيبة أمل تلو الأخرى. وفي أكتوبر 1992 - وبعد أشهر قليلة من عبور الجزئيء CGP57148 للأطلسي من معمل ليدون في بازل إلى أيادي دراكر بولاية أوريجون - وصل فريق من خبراء اللوكيميا إلى مدينة بولونيا Bologna التاريخية بإيطاليا لعقد مؤتمر دولي حول مرض اللوكيميا النقوية المزمنة. وكان الموقع متألّقاً ومثيراً للذكريات؛ فلقد ألقى فيزيالوس Vesalius هنا ذات مرة محاضرة، ودرس في هذه الباحات رباعية الزوايا والمدرجات، شارحاً ومفصلاً نظرية جالينوس Galen عن السرطان. لم تكن الأخبار بالاجتماع مثيرة، ويتجسد العلاج الرئيس للوكيميا النقوية المزمنة CML في زراعة نخاع العظم الخيفي allogeneic،

وهو البرتوكول الذي اكتشفه دونالد توماس Donnall Thomas في سياتل Seattle إبان حقبة الستينيات. يمكن لزرع نخاع العظمي الخيفي -الذي فيه يجري زرع نخاع عظام غريب في جسم المرضى- زيادة معدلات بقاء مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة CML. لكن المكاسب تكون متواضعةً في كثير من الأحيان؛ إذ يتطلب الأمر تجارب ضخمةً للكشف عنها. وفي بولونيا اعترف أطباء الزرع على نحو كئيب بضآلة المزاي؛ فقد خلصت إحدى الدراسات إلى أنه: (على الرغم من إمكانية الشفاء من سرطان اللوكيميا عن طريق عمليات زراعة النخاع العظمي BMT فقط، فإنه يتعدّر الكشف عن التأثير المفيد لعمليات زراعة النخاع العظمي على معدل البقاء الكلي فقط إلا في مجموعة فرعية من المرضى. وقد يتطلب الأمر عدة مئات من الحالات وعقداً من الزمان لتقييم ذلك التأثير على معدل البقاء).

كان دراكر ملماً تماماً بهذه الحقائق المحزنة، كما هو الحال بالنسبة لمعظم خبراء سرطان اللوكيميا، (واصل الجميع إخباري بأن السرطان مرض معقد كما لو أنني كنت أعتقد عكس ذلك).. أدرك دراكر العقيدة المتنامية التي تنظر إلى CML كمرض مقاوم للعلاج الكيميائي على نحو فطري. وإذا كان سرطان اللوكيميا يبدأ من إزفاء لجين Bcr-abl، فبحلول الوقت الذي يتم فيه التعرف على المرض في صورته الكاملة في مرضى حقيقيين، يتمكن الجين من إحداث تراكم لمجموعة إضافية من الطفرات، وينتج إعصاراً وراثياً تعمّه الفوضى التي لا يجدي معها سلاح طبيب العلاج الكيميائي الفتاك والمتمثل في عملية الزرع. 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 - كالفخ بقوة في عود ثقب 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، وامتألت قوارير مستنبت النسيج بقشور طافية من خلايا سرطان اللوكيميا المعقدة، فأصيب دراكر بالدهشة.

وزرع خلايا CML في الفئران لتكوين أورام حية حقيقية، 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 الجزئي 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 بتشدا نجر وزيرمان كمساهمين 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 نقطة ضعفٍ 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 يتعيّن فيه على الباحث الأكاديمي التسول لإقناع شركات الأدوية للدفع بمنتجاتها إلى ميدان التجارب الإكلينيكية، أما نوفارتيس فقد توفرت لديها العديد من الأعدار المتوقعة: (لن ينجح العقار أبداً، سيكون شديد السمية، ولن يجني أي أموال). طار دراكر بين بازل وبورتلاند ذهاباً وإياباً فيما بين 1995 و 1997، في محاولة منه لإقناع نوفارتيس بمتابعة التطوير الإكلينيكي لعقارها، وأصرَّ دراكر: (إما أن

تدفخوا بالعقار إلى التجارب الإكلينيكية أو تمنحوني ترخيصه. عليكم أن تبتوا في هذا الأمر). ظن دراكر أنه في حالة رفض نوفارتيس تصنيع العقار، فإنه بالإمكان العثور على كيميائي آخر يقوم بالمهمة، ويتذكر قائلاً: (في أسوأ الأحوال، اعتقدت أنه بإمكانني تصنيعه في قبوي).

وأثناء التخطيط المسبق للأمر جمع دراكر فريقاً آخر من الأطباء لإجراء تجربة إكلينيكية محتملة للعقار على مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة CML: وهم: تشارلز سويرز Charles Sawyers من جامعة كاليفورنيا-لوس آنجليس، وموشيه تالباز Moshe Talpaz طبيب أمراض الدم من هيوستن Houston، وجون جولدمان John Goldman من مستشفى هامرسميث Hammersmith Hospital في لندن، وجميعهم من الشخصيات البارزة في التعامل مع CML. يقول دراكر: (يوجد لدي في العيادة مرضى مصابون باللوكيميا النقوية المزمنة لا تتوفر لديهم خيارات علاجية فعالة، وكل يوم أعود من العيادة إلى المنزل بوعد مني أن أحث نوفارتيس قليلاً).

وفي أوائل 1998 رضخت نوفارتيس أخيراً، وقرّرت العمل على تصنيع بضعة جرامات من الجزيء CGP57148 وإطلاقها بما يكفي بالكاد لإجراء تجربة على نحو مئة مريض. فقد وافقت الشركة على منح دراكر فرصة، 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.



تناهت 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 باللوكميميا النقوية المزمنة CML أتى للمستشفى وبه طفح جلدي. دفعتني غريزتي إلى الاستماع إلى القصة، واستخلاص استنتاجات سريعة، وانتهيت إلى أن المريض أجرى عملية 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، للمريض في حاجة إلى الإستيرويدات، والعقاقير الكابتة للمناعة، والدخول الفوري إلى غرفة الزرع.

لكنني كنت مخطئاً، وبإلقاء نظرة على الملف الأحمر لم أرى أي ذكر لعملية الزرع، وتحت أضواء النيون المبهرة في غرفة الفحص عندما رفع المريض يديه لفحصهما، كان الطفح متناثراً قليلاً، على هيئة حطاطات papules غير مؤذية، ولم أعر 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 (1) CGP57148.

(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 أقل وضوحاً، لكنه أبلغ تأثيراً. وبفحص مسحة من دم المريض تحت المجهر في معمل مسببات الأمراض بالطابق الثاني، ظهرت خلايا الدم بصورة طبيعية للغاية، فهمست لنفسي أثناء تحول عَيِّنِيَّ ببطء بين السلالات الثلاث قائلاً: (خلايا الدم الطبيعية، الصفيحات الطبيعية، وخلايا الدم البيضاء طبيعية). كان من الصعب التوفيق بين هذا المجال من خلايا الدم أمام عَيِّنِيَّ 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 تحدثت عن دراكر، فاتصل به على الفور، عارضاً أن يلعب دور (فأر التجارب). أعطاه دراكر جرعة صغيرة 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 بشرياً، وكان من السهل أن يخلق فوضى، لكنه لم يفعل. إن شعوري بالارتياح لا يوصف).

تقدم دراكر شيئاً فشيئاً نحو استخدام جرعات أعلى بدءاً من 25، و50، و85، و140 مجم، وعلى الوتيرة ذاتها تنامت مجموعة المرضى لديه، ومع تصاعد الجرعات التي يتلقاها المرضى أضحى تأثير العقار Gleevec أكثر وضوحاً. فجاءت إحدى مريضاته، سيدة من بورتلاند، إلى العيادة وقد ارتفع عدد كرات الدم لديها إلى ثلاثين ضعف العدد الطبيعي تقريباً؛ مع احتقان الأوعية الدموية لديها بسرطان اللوكيميا، وطحالتها المنتفخ بخلايا سرطان اللوكيميا. وبعد تناول جرعات قليلة من العقار، اكتشف دراكر حدوث انخفاض شديد في عدد كرات الدم، ثم وصل إلى المعدل الطبيعي في غضون أسبوع واحد. شوهدت الاستجابة نفسها لدى مرضى آخرين أشرف على علاجهم سويرز في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس، وتالباز في هيوستن، مع وصول عدد كرات الدم إلى المعدل الطبيعي في غضون أسابيع قليلة.

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

ومن بين أربعة وخمسين مريضاً تلقوا جرعات كبيرة من العقار في المرحلة الأولى من الدراسة، ظهرت لدى ثلاثة وخمسين منهم استجابة كاملة في غضون أيام من بداية العلاج بعقار Gleevec. تابع المرضى 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 للتقيح 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 حالياً 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 بـ CML أخبره بأنه مصاب بسرطان اللوكيميا بطيء الشفاء، وأن هناك بشائر جيدة تلوح في الأفق، وأن

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



وكما أوضحته شركة نوفارتيس، فإن سرطان CML ليس وبالأعلى الصحة العامة فحسب، ولكن السرطان هو مرض الرموز، وبدأت الأفكار الابتكارية في أقصى أطراف بيولوجيا السرطان، وبعد ذلك ارتدت عائداً 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 أدرجها إلى اللوكيميا، فإذا كان السرطان قابلاً في دماننا 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 شاباً 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، وتساقت سجلات المضمار كتمار تفاع 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 قياسياً يصعب التفوق عليه؛ إذ بوسع أي عداء حالياً قطع مسافة الميّل في توقيت أقل من الرقم القياسي المسجل لبانيستر بمقدار خمس عشرة ثانية. بيد أن الدقائق الأربع -على مدار أجيال عديدة- جسدت حداً فسيولوجياً جوهرياً، 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، وبرّر المنهج، وأوضح أن وجود علاج مرتفع الخصوصية وغير سامّ أمرٌ ممكنٌ)، ففتح Gleevec بذلك باباً جديداً أمام عقاقير السرطان. وصادق التخليق العقلاني الجزئي، يقتل الخلايا السرطانية -كعقار مصمم لتثبيط الجين الورمي على نحو محدد- على أحلام إيرليخ حول (ألفة الارتباط الخاصة). كان العلاج الجزئي 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 سنوياً. لكن انتشار مرض اللوكيميا النقوية المزمنة (أي عدد المرضى الأحياء المصابين بالمرض حالياً)

اختلف كثيراً مع ظهور عقار Gleevec. واعتباراً من العام 2009 تمكن المرضى المصابون باللو كيميا 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، يقدر هاكوب كانترجيان أنه في غضون العقد القادم سيتمكن 250000 شخص من التعايش مع مرض اللوكيميا النقوية المزمنة في أمريكا، وجميعهم من الخاضعين لعلاج موجه. 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 باللو كيميا استطاع البقاء على قيد الحياة، مستعيناً في ذلك بعقار موجه مضاد للسرطان.

سباق الملكة الحمراء

تقول (أليس)، وهي ما تزال تلهث قليلاً: (حسناً، في بلدنا يمكنك بصفة عامة الوصول إلى مكان آخر، وذلك إذا تمكنت من الجري بسرعة 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 نفسه، أما إذا أردت الانتقال إلى مكان آخر، فيتعين عليك مضاعفة سرعتك الحالية!).

لويس كارول - عبر المرأة

Lewis Carroll, Through the Looking-Glass

في أغسطس عام 2000 بدأ جيرى مايفيلد Jerry Mayfield - وهو شرطي من لويزيانا Louisiana مصاب بمرض اللوكيميا 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 نخاع العظام لديه على مدار ستة أشهر، ووصل عدد كرات الدم لديه إلى المستوى الطبيعي وتحسنت الأعراض، وشعر بتجدد شبابه (كرجل جديد يتناول عقاراً رائعاً). بيد أن الاستجابة كانت قصيرة الأمد، ففي شتاء 2003 توقف مرض CML لدى مايفيلد عن الاستجابة، فرفع موشيه تالباز Moshe Talpaz - وهو طبيب الأورام المسؤول عن علاج مايفيلد في هيوستن - جرعة العقار Gleevec، ثم رفعها بعد ذلك مرة ثانية، آملاً في التغلب على اللوكيميا، لكن بحلول 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 الموجه.

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 اللوكيميا 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 الموجه، انطلق سويرز مسرعاً طارقاً أبواب عالم العلاج الجزيئي الذي يتجاوز العلاج الموجه: 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 ظفرات 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، وتزيد أعداد الخلايا المقاومة للعقار، التي لم يتغلب عليها العلاج الكيميائي، وتصبح أكثر من الخلايا السرطانية. وتعمل الخلايا السرطانية الأخرى على تنشيط البروتينات التي تعتمد 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 آلية أكثر مكرراً؛ حيث تكتسب الخلايا طفرات تغير 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 يتعدّد على العقار الوصول إلى هذا الشق الحرج في البروتين، مما يجعل الدواء غير فعّال.

في حالة مايفيلد يؤدي التبديل الوحيد في البروتين Bcr-abl إلى منحه مقاومةً شديدةً لعقار Gleevec، وما يترتب على ذلك من انتكاس مفاجئ في اللوكيميا، وللهروب من دائرة العلاج الموجه، 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

البنائية للبروتين Bcr-abl، سيتعين على العقار من الجيل الثاني إعاقه البروتين من خلال آلية مستقلة، وربما يكون ذلك من خلال حيازة نقطة دخول أخرى إلى الشق المركزي الأساسي به.

وفي عام 2005، وفي إطار التعاون مع علماء الكيمياء في Bristol-Myers Squibb؛ قام الفريق الذي يشرف عليه سويرز بتوليد مثبط إنزيم كيناز آخر يستهدف بروتين Bcr-abl المقاوم لعقار Gleevec، وكما توقع الفريق، لم يكن هذا العقار الجديد dasatinib نظيراً بنائياً بسيطاً لـ Gleevec؛ فهو يمكنه اختراق (قلب) Bcr-abl من خلال شق جزئي منفصل على سطح البروتين.

عند اختبار سويرز وتالباز لعقار dasatinib على المرضى المقاومين لعقار Gleevec، كان التأثير ملحوظاً؛ فقد تعقدت خلايا اللوكيميا مرة ثانية، وتم إجبار مرض اللوكيميا في حالة مايفيلد - وهو المقاوم تماماً لعقار Gleevec - على الدخول مرة ثانية في حالة سكون عام 2005، وعاد معدل عدد كريات الدم لديه إلى المستوى الطبيعي، وتبددت خلايا اللوكيميا خارج نخاع العظام تدريجياً.

وفي 2009 ما يزال مايفيلد يتمتع بحالة سكون، ويتابع تناول عقار dasatinib.

إن العلاج الموجّه، المستخدم بعد ذلك، لم يكن سوى مناوشات بين قط وفأر، فبإمكاننا توجيه سهام لا نهاية لها تستهدف (كعب أخيل) السرطان. بيد أن المرض يستطيع أن ينقل قدميه، والتحول من ثغرة إلى أخرى، فنحن محتجزون في دوامة معركة أبدية مع مقاتل سريع القلب،

فعندما قاومت خلايا CML عقار Gleevec، لم يمكن إلا لعامل متغير جزئي 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 - فسيغير ثقل المعركة.

في رائعة لويس كارول Lewis Carroll، عبر المرأة 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 العصب مع السرطان، فنحن مدفوعون بقوة إلى متابعة الركن 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، والسرطان، والأورام الليمفاوية، وسرطانات اللوكيميا، وتوجه 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 دونها واينبرج Weinberg. ويعوق العقار أفاستين Avastin تولد 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 آخر 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، امتدت مطاردة القطة والفأر مع السرطان إلى محاولة للحفاظ على حياة مرضى الورم النقوي، وذلك على نحو لافت للنظر في بعض الحالات.

وفي عام 1971، توفي ما يقرب من نصف المرضى المصابين بالورم النقوي المتعدد في غضون أربعة وعشرين شهراً من تشخيص إصابتهم بالمرض، بينما توفي النصف الآخر في السنة العاشرة من التشخيص.

وفي عام 2008، ما يزال نصف المرضى المصابين بالورم النقوي والخاضعين للعلاج على قيد الحياة، وذلك بإزاحة عتاد العقاقير الجديدة، لمدة خمس سنوات، وإذا استمرت توجهات البقاء هذه فسيظل النصف الآخر على قيد الحياة لما يربو على عشر سنين. وفي 2005 سألتني أحد الرجال المصابين بورم نقوي متعدد عن إمكانية بقاءه على قيد الحياة عندما تتخرج ابنته من المدرسة الثانوية في غضون أشهر قليلة. وفي 2009، شاهد تخرج ابنته من الكلية جالساً على كرسيه المتحرك، ولا علاقة هنا بين كرسيه المتحرك والسرطان، فلقد سقط الرجل وأصيب في أثناء تدريب فريق كرة القاعدة الذي يشارك فيه ابنه الأصغر.



وبلفظ أدق، تنطبق متلازمة الملكة الحمراء - المتمثلة في الركض المتواصل للحفاظ على البقاء في المكان عينه - بصورة مكافئة على جميع جوانب المعركة ضد السرطان، بما في ذلك الكشف عن السرطان والوقاية منه. في أوائل شتاء عام 2007 سافرت إلى فرامنجهام Framingham في ماساتشوستيس لزيارة أحد مواقع الدراسة، والتي من المحتمل أن تغير

الطريقة المتخيلة عن الوقاية من السرطان. وفرانجهام بلدة صغيرة تقع في الشمال الشرقي، ويتعذر عليك وصفها، وتحدها سلسلة من البحيرات المجمدة في منتصف الشتاء. ومع ذلك، فهي تمثل مكاناً رمزياً وموثقاً على نحو ملحوظ في تاريخ الطب. ففي 1984، أشار أطباء الأوبئة إلى جماعة تتكون من زهاء خمسة آلاف رجل وامرأة يقطنون في فرانجهام، وعمد هؤلاء الأطباء إلى تسجيل النمط السلوكي لهذه الجماعة، وعاداتها، وعلاقاتها المتداخلة، والأمراض التي تعصف بها عاماً تلو الآخر بتفاصيل متقنة، لتصل إلى أيدينا بذلك مجموعة نفيسة ومطولة من البيانات عن مئات الدراسات الوبائية.

تستخدم كاتبة الروايات البوليسية إنجليزية الأصل أجاثا كريستي Agatha Christie قريةً خياليةً تحمل اسم سانت ماري ميد St. Mary Mead كصورة مصغرة للبشرية جمعاء. وفرانجهام هي 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.

نتج عن مجموعة بيانات فرانجهام تلك عددٌ من الدراسات المتعلقة بالمخاطر والمرض، حيث تحددت العلاقة رسمياً بين الكولستيرول والنوبات القلبية هنا. كما تم التوصل إلى العلاقة بين السكتة الدماغية وارتفاع ضغط الدم. ومؤخراً، احتل التحول في مفاهيم علم الأوبئة مركز الصدارة، فعمد أطباء الأوبئة إلى تقدير عوامل الخطورة للأمراض المزمنة وغير المعدية، وذلك من خلال دراسة سلوك الأفراد. لكنهم طرخوا

مؤخراً سؤالاً مختلفاً تماماً مفاده: 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 هارفرد Harvard - وهما نيكولاس كريستاكيس Nicholas Christakis و جيمس فولر James Fowler - هذا المفهوم لفحص آليات تدخين السجائر. أولاً: وضع كريستاكيس وفولر رسماً بيانياً 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 (محببي 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 جديدة بالملاحظة؛ فقد تم العثور على دوائر من العلاقات التي تمثل دلالات مستقبلية قوية على دينامية 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 (محببي الاختلاط) وثيقي الترابط عن التدخين، تتوقف الدائرة الاجتماعية الكثيفة المحيطة بهم أيضاً وببطء

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

تمثل دراسة شبكة التدخين - من وجهة نظري - تحدياً هائلاً للنماذج المبسطة 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 الثقلي 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 الثقلي metastasis كامنّة داخل التدخين، فإذا انطفت شبكات كاملة من المدخنين بسرعة، فبإمكانها أن تنطلق وتومض بالسرعة ذاتها. وإذا قطعت الروابط بين غير المدخنين في فرامنجهام (أو - في سيناريو أسوأ - إذا زرنا نواة مدخن مبشر 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 ثقيل الانتشار، ويتحرك على هيئة دوامة، 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 قروء كيميائية، فبعد اكتشافنا لقدرتنا على استخلاص وتنقية وتفاعل الجزيئات لإنتاج جزيئات جديدة ورائعة، بدأنا في نسج عالم كيميائي جديد حول أنفسنا. وتعرض أجسامنا وخلايانا وجيناتنا الوراثة 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 تسبب في صورة مميتة من سرطان المخ تسمى الورم الدبقي

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

في 2004 أجريت دراسة بريطانية ضخمة لتأكيد النتائج التي توصلت إليها هذه التقارير الأولية المنذرة بالسوء، فجرت مقارنة بين (الحالات) -مرضى مصابين بأورام دبقية- و(حالات مقارنة) controls -من رجال ونساء غير مصابين بأورام دبقية- وذلك في ضوء استخدام الهواتف المحمولة. وبداً أن الدراسة -التي نُشرت في 2006- تؤكد في البداية زيادة خطورة سرطانات الجزء الأيمن من المخ في رجال ونساء يحملون الهواتف المحمولة مقابل الأذن اليمنى، لكن عندما أجرى الباحثون تقييماً دقيقاً للبيانات، ظهر نمط مثير محير: فاستخدام الهاتف المحمول قبالة الجانب الأيمن من المخ يقلل من خطورة ظهور سرطان المخ في الجانب الأيسر. كان أبسط تفسير منطقي لهذه الظاهرة هو (انحياز التذكر): 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 ينسون الاستخدام الانتقائي على الجانب الآخر. وعند تصحيح العلماء لهذا التحيز اختفت العلاقة القابلة للكشف بين الأورام الدبقية واستخدام الهاتف المحمول تماماً.

ربما كان لهذه النتائج دورٌ في حدوث مصالحة بين خبراء الوقاية

ومدمني استخدام الهواتف من المراهقين. بيد أنها كانت مصالحةً لفترة وجيزة فقط؛ فبحلول وقت الانتهاء من الدراسة دخلت هواتف جديدة إلى السوق لتكتسح تلك القديمة، لتجعل حتى النتائج السلبية مثار شك. تعد قضية الهاتف المحمول بمثابة رسالة تذكير واقعية بالمنهجية المطلوبة لتقييم مسببات السرطان الجديدة. فمن السهولة بمكان إثارة القلق بشأن السرطان، بيد أن تعريف مسبب فعلي للسرطان يمكن الوقاية منه، وتقدير حجم الخطورة عند جرعات ومرات التعرض، وتقليل التعرض للخطر من خلال التدخل العلمي والتشريعي، وكذلك الحفاظ على إرث الجراح البريطاني بيرشيفال بوت Percivall Pott - كلها أمور أكثر تعقيداً بكثير. وصف طبيب الأورام هارولد برستاين Harold Burstein السرطان قائلاً: (يستقر السرطان في النهاية في نقطة التلاقي بين المجتمع والعلم). وهو لا يشكل تحدياً واحداً فحسب، بل تحديين: الأول هو (التحدي البيولوجي) للسرطان، والذي يشتمل على (تسخير ذلك الارتفاع الخيالي في المعرفة العلمية لقهر هذا المرض القديم والمريع)، والثاني هو (التحدي الاجتماعي) الذي يتسم بالحدة ذاتها، حيث يدفعنا لمواجهة عاداتنا وشعائرننا وأمطنا السلوكية. وهذه - لسوء الحظ - ليست مجرد عادات أو أمط سلوكية تكمن في محيط مجتمعاتنا أو ذاتنا، لكنها تكمن في تعريفاتها الأساسية: متمثلة في عادات الأكل والشرب، وما نتجه ونستهلكه في بيئتنا، والوقت الذي نختاره لتكاثرننا، والطريقة التي نتقدم بها في السن.

الجمال 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 لِنفسي، فقد كنت على يقين من أنني سأنهيه بانتكاس المرض لدى كارلا ووفاتها، وكنت مخطئاً.

ففي يوليو عام 2009 وتحديدًا 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 ماساتشوستس، حاملاً لها باقة من الزهور، لقد كان صباحاً ملبداً بالغيوم، مشبعاً برطوبة وحرارة لا تُطاق، وسماء داكنة اللون تُنذر بهطول الأمطار، لكنها لم

تفعل، وقبل مغادرتي للمستشفى بقليل، ألقيت نظرةً سريعةً على أول ملاحظة كتبتها عند دخول كارلا إلى المستشفى عام 2004، ولأنني كاتب هذه الملاحظة، تذكرت -وأنا أشعر بالإحراج- كيف أنني ظننت أن كارلا لن تحيا لتمر بمرحلة الحث induction phase بالعلاج الكيميائي. لكنها نجحت في ذلك، وأنهت لتوها حرباً مضنيةً وخاصةً.

وفي مرض اللوكيميا الحاد، يعد مرور خمسة أعوام دون التعرض لانتكاسة مؤشراً جيداً على العلاج. فقدمت لها باقة من زهور الأزاليا، فَوَقَّعْتُ تتأملها في صمت، بدتُ وكأنها قد تخدرت بفعل الانتصار الرهيب الذي حققته. ومع انشغالي بالعمل الإكلينيكي في أوائل هذا العام، انتظرت يومين قبل الاتصال بها وإخطارها بالنتيجة السلبية لحزعة (عينّة bibopsy) نخاع العظام الخاصة بها، بيد أنها علمت من الممرضة بوصول نتائجها. وكان تأخري في إعلامها بالنتائج قد زجَّ بها في دوامة مرعبة من الإحباط. ففي خلال أربع وعشرين ساعة أُنعتُ نفسها بزحف اللوكيميا مرةً ثانيةً، وبأن ترددي في إخبارها مؤشراً على عذاب وشيك. يبدو أن أطباء الأورام يرتبطون بمرضاهم بقوة كبيرة، فقد كانت النتائج تمثل انتصاراً لي أيضاً.

جلست على الطاولة مع كارلا وراقبتها تصب لنفسها كوباً من ماء غير نقي من صنوبر الحوض مباشرة، توهج وجهها بعينين نصف مغلقتين وكأنما تمر أمامها قصة حياتها في السنوات الخمس الأخيرة مضغوطة عبر شاشة سينمائية داخلية خاصة بها وحدها. كان أولادها في الغرفة المجاورة يلعبون مع كلب (الترير) الأسكتلندي Scottish terrier، غير مدركين في

سعادة لهوهم هذا التاريخ المميز في حياة والدتهم.. كل هذا كان للأفضل. أنهت سوزان سوتاج كتابها (المرض كاستعارة) Illness as Metaphor، قائلةً: (إن الهدف من كتابي هو تهدئة الخيال وليس استثارتته). 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 الكثيرة هذه قيادة سيارتها إلى المستشفى والانتظار في الغرفة لساعات من أجل إجراء فحوصات الدم، ثم إخبارها بانخفاض عدد كرات 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 إرادوية: (لم يكن لدي خيار.. كان أصدقائي يسألونني كثيراً عن شعوري حيال هذا المرض الذي حوّل 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 ras، myc، Rb، neu، 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 عزل الجينات الورمية الفردية ومثبطات الورم، لكن ما المجموعة الشاملة لتلك الجينات المطفرة التي تتواجد في أي سرطان بشري فعلي؟

اكتمل مشروع الجينوم البشري Human Genome Project، وهو المتواليّة الكاملة للجينوم البشري الطبيعي في عام 2003، وظهر في أعقابه مشروع أقل شهرةً بكثير، بيد أنه أكثر تعقيداً إلى حد كبير، وهو مشروع المتواليّة الكاملة للمجموع الجيني للعديد من الخلايا السرطانية في البشر. وبمجرد اكتماله سيعمل هذا المشروع المسمى أطلس جينوم السرطان Cancer Genome Atlas على تقليص نطاق مشروع الجينوم البشري، ويتضمن مشروع تحضير المتواليّة عشرات الفرق من الباحثين في جميع أنحاء العالم، وتشمل القائمة الأولية لأنواع السرطان المراد تحضير متواليّة لها سرطان المخ، والرئة، والبنكرياس، والمبيض، ويقدم مشروع الجينوم البشري الجينوم الطبيعي الذي يمكن مضاهاته بجينوم السرطان الشاذ ومقارنته به.

ستكون النتيجة - كما يصفها لنا فرانسيس كولينز Francis Collins قائد مشروع الجينوم البشري - هي الحصول على (أطلس ضخّم) للسرطان، أي خلاصة كل جين طافر في الصور الأكثر شيوعاً من السرطان: (عند تطبيقه على 50 نوعاً شائعاً من السرطان، يمكن لهذا المشروع في نهاية الأمر أن يكافئ أكثر من 10 آلاف مشروع جينوم بشري فيما يتعلق بحجم الحمض النووي المطلوب تحضير متواليّة له. وبالتالي يتعين مطابقة هذا الحلم بالتقييم الطموح 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 متواليات 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 متواليات جينوم السرطان. ويشمل أحد هذه الجهود -المسمى اتحاد أطلس جينوم السرطان- عدة فرق متصلة بينياً، تمتد عبر عدة مختبرات في دول عديدة، أما الجهود الثانية فهي لمجموعة بيرت فوجلستين في جونز هوبكنز Johns Hopkins، والتي عمدت إلى تجميع وحدة تحضير متواليات جينوم السرطان، وجمع تمويلات خاصة لهذا المشروع، وتسابقت لإجراء متواليات أورام الثدي، والقولون، والبنكرياس.

وفي عام 2006 كشف فريق فوجلستين عن أولى الجهود المميزة لتحضير المتواليات 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 جهودات مجموعة فوجلستين واتحاد أطلس جينوم السرطان، وذلك من خلال تحضير متواليات لمئات الجينات في

عشرات العينات الخاصة بأورام المخ. وبحلول عام 2009، تم تحضير متواليات 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.

رغم لم يعكف أحد على دراسة جينوم السرطان الجديد. مثل دقة أو تفاني بيرت فوجلستين. فبدأ هذا الرجل المرح، والمفعم بالحيوية والمتواضع، في بنطاله الجينز الأزرق وسترته المجددة، مؤخراً، في إلقاء محاضرة حول جينوم السرطان في قاعة مكتظة بمسشفى Mass General Hospital في محاولة منه لشرح تلك المنظومة الضخمة من الاكتشافات في شرائح عرض قليلة. وكان التحدي الذي يواجهه فوجلستين مشابهاً لذلك التحدي الذي يواجهه 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، مدّ 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 المخطط البياني لفوجليتين، يشغل الجين الأول على الكروموسوم الأول بالجينوم البشري الزاوية العلوية اليسرى من الورقة، في حين يقع الجين الثاني أسفله. وهكذا، متخذين خطأً متعرجاً عبر الصفحة، حتى يستقر الجين الأخير بالكروموسوم الثالث والعشرين في الزاوية السفلى اليمنى من الصفحة، هذا هو المجموع الجيني الطبيعي غير الطافر والممتد بضخامة، وفي (خلفيته) يظهر السرطان.

وضع فوجليتين الطفرات مقابل خلفية هذا الحيز السلبي، وفي كل مرة يحدث فيها طفرة جينية في أحد أمراض السرطان، يتم رسم حدود الجين الطافر كنقطة على الورقة، ومع زيادة تكرار الطفرات في أي جين محدد، يتزايد ارتفاع النقاط مكونة بذلك تلالاً وهضاباً ثم جبلاً. وبالتالي تم تمثيل أكثر الجينات الطافرة شيوعاً في عينات سرطان الثدي عن طريق القمم الجبلية، في حين تمت الإشارة إلى الجينات نادرة التحور باستخدام التلال الصغيرة أو النقاط المسطحة.

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

أنوع قليلة فقط من السرطانات هي التي تُعد استثناءات ملحوظة لهذه

القاعدة، حيث تمتلك طفرات قليلة نسبياً عبر الجينوم، ومن بينها المتهم القديم، اللوكيميا الليمفاوية الحادة: حيث تظهر خمسة أو عشرة تغييرات جينية فقط على الطبيعية الجينومية الأصلية⁽¹⁾.

بالفعل قد تكون النُدرة النسبية للشذوذ الجيني في اللوكيميا أحد الأسباب في سهولة القضاء على هذا الورم باستخدام العلاج الكيميائي السام للخلايا.

ويتوقع العلماء أن الأورام البسيطة من الناحية الوراثية -أي تلك التي تحمل طفرات قليلة- قد تكون بطبيعتها سريعة التأثر بالعقاقير، وبالتالي جوهرياً تكون أكثر قابلية للعلاج، وإذا كان الأمر كذلك، فإن هناك تفسيراً بيولوجياً عميقاً للأثر لذلك التناقض الغريب بين نجاح العلاج الكيميائي مرتفع الجرعة في علاج اللوكيميا وفشله في علاج معظم أنواع السرطانات.

ارتكز البحث حول (علاج شامل) للسرطان على ورم لا يمكن بأي حال أن نصفه -من الناحية الوراثية- بأنه شامل.

وعلى النقيض من مرض اللوكيميا، كان المجموع الجينومي لصور السرطان الأكثر شيوعاً -من وجهة نظر فوجليستين- زائداً بطفرات جينية متراكمة فوق بعضها. وفي إحدى عينات سرطان الثدي من سيدة تبلغ من العمر ثلاثة وأربعين عاماً تحوّر 127 جيناً، بما يقرب من جين واحد في كل

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

ممتني جين في الجينوم البشري. وداخل النوع الواحد من الورم يعد انعدام التجانس بين الطفرات أمراً مفزعاً، فإذا أجرينا مقارنة لعينتين من عينات سرطان الثدي، لن نعثر على أي تطابق بين مجموعة الجينات الطافرة. وكما أوضح فوجلسين قائلاً: (في النهاية توثقتُ متواليّة جينوم السرطان مئة عام من الملاحظات الإكلينيكية، فالسرطان لدى كل مريض متفردٌ في نوعه نظراً 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.

ومع ذلك، وعلى نحو مميز، فبينما يرى الآخرون فوضى مفزعة في المشهد الوراثي المبعثر، يرى فوجلسين أنماطاً تتصافر خارج هذه الفوضى، فالطفرات في جينوم السرطان - كما يعتقد فوجلسين - تتخذ شكلين، فبعضها سالب، وعند انقسام الخلايا تعمل على تراكم الطفرات، وذلك يرجع إلى حوادث نسخ الحمض النووي. بيد أن هذه الطفرات ليس لها أي تأثير على بيولوجيا السرطان، فهي تلتصق بالجينوم ويتم حملها سلبياً مع انقسام الخلية، وذلك على نحو قابل للتعريف، لكنه غير أساسي. وهذه هي الطفرات (غير المشاركة في الأحداث)، أو الطفرات (العابرة أو المسافرة)، ويصفها فوجلسين بقوله: (إنها تلتحق بالركب فقط).

والطفرات الأخرى ليست مجرد مشارك سلبى، فعلى النقيض من الطفرات المسافرة، تحفز هذه الجينات المتبدلة نمو الخلايا السرطانية ونمطها السلوكي البيولوجي، وهذه هي الطفرات (المحرّكة)، أي الطفرات التي

تلعب دوراً رئيساً في بيولوجيا الخلية السرطانية. تمتلك كل خلية سرطانية مجموعةً ما من الطفرات المحرّكة 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 عشوائياً، فهي تنتشر عشوائياً 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 *ras*، *myc*، *rb* 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، محرّكة 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

السرطان مستخدماً في ذلك إستراتيجية أخرى. فبدلاً من التركيز على الجينات الفردية في أنواع السرطان، عدّد الفريق المسارات الطافرة في الخلايا السرطانية. وفي كل مرة يتحور الجين في أي مكون من مسار Ras-Mek-Erk يتم تصنيفه ليحمل اسم طفرة (مسار Ras). وعلى نحو مماثل، إذا حملت الخلية 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 أنه يوجد في المعتاد ما بين أحد عشر وخمسة عشر مساراً، بمتوسط ثلاثة عشر مساراً. كان التعقد الطفري ما يزال ضخماً على مستوى 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 الورم، حتى وإن كانت الجينات المحددة مسؤولةً عن كل مسار مكسور ومختلف من ورم لآخر.. يمكن تنشيط مسار Ras في إحدى العينات، وتنشيط مسار Mek في عينة أخرى، وErk في الثالثة، لكن في كل حالة يكون جزء رئيس من توالي Ras-Mek-Erk مضطرباً.

باختصار يمكن القول: إن جينوم السرطان يمتاز بالخداع، فإذا أنصتنا، يمكننا اكتشاف مبادئ تنظيمية. فلغة السرطان نحوية، ومنهجية، وأيضاً -وأتردد في كتابتها- جميلة، فهناك حوار بين الجينات بعضها مع بعض، والمسارات بعضها مع بعض بنغمة ممتازة، ينتج عنها موسيقى مألوفة، بيد أنها غريبة تتداخل سريعاً، لتتخذ صورة الإيقاع القاتل، ونجد وحدة

جينية عميقة تغطي ما يمكن أن نطلق عليه تنوعاً شاملاً، فالسرطانات التي تبدو مختلفة إلى حد كبير بعضها عن بعض ظاهرياً تشتمل في الغالب على المسارات ذاتها أو أخرى مشابهة غير مفصلية، وكما أوضح أحد العلماء مؤخراً: (فالسرطان في الواقع هو مرض المسار).



هذه الأخبار إما جيدة للغاية أو بالغة السوء، فطبيب السرطان المتشائم ينظر إلى العدد 13 المشؤوم ويشعر باليأس.. إن اختلال أحد عشر إلى خمسة عشر مساراً رئيساً تشكل تحدياً ضخماً لعلاجات السرطان. فهل سيحتاج أطباء الأورام إلى ثلاثة عشر عقاراً منفصلاً لشن الهجوم على ثلاثة عشر مساراً مستقلاً (لتطبيع) خلية سرطانية؟ نظراً لطابع الانزلاق الخاص بالخلايا السرطانية، وعندما تقاوم الخلية توليفةً من العقاقير الثلاثة عشر، هل سنكون بحاجة إلى ثلاثة عشر عقاراً إضافياً؟

أما طبيب السرطان المتفائل فينظر إلى الرقم 13 كرقم محدد، فهو يمثل إغاثة. فحتى الوقت الذي عرف فيه فوجستين هذه المسارات الرئيسية، كان التعقيد الطفري لأنواع السرطان غير محدود تقريباً.

وفي الواقع، يشير التنظيم الهرمي للجينات في مسارات في أي نوع من الأورام إلى احتمال وجود تسلسلات أكثر عمقاً، ربما لا يتعين استهداف جميع المسارات الثلاثة عشر لشن هجوم على الصور المعقدة من السرطان مثل سرطان الثدي أو البنكرياس. وقد تكون بعض المسارات الرئيسية مستجيبةً -على نحو خاص- للعلاج، وربما يكون أفضل مثال على ذلك ورم باربرا برادفيلد Barbara Bradfield، وهو 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 متواليه جينوم السرطان تشريحاً وراثياً للسرطان، وكما صنع (فير تشو) قفزة رئيسة من تشريح فيزيولوجيا Vesalian إلى التكوين الفسيولوجي للسرطان في القرن التاسع عشر، يتعين على العلم القفز من التشريح الجزئي إلى التكوين الفسيولوجي الجزئي 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 الموجهة لبعض المسارات الثلاثة عشر الرئيسة الطافرة في الكثير من أنواع السرطان، دخلت بالفعل إلى العالم الإكلينيكي، وبالتالي كان لبعض هذه المثبطات -بوصفها عقاقير فردية- معدلاتٌ استجابة معتدلة. ويكمن التحدي حالياً 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 تدخل في غير وقته ومثيرة للسخرية. وبعد مرور أربعين عاماً كان انتقاده أقل حدةً قائلاً: (ستتعرف 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 هيرسييتين وتارسييفا Tarceva- على موافقة إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية Food and Drug Administration، وجرَّ استخدامها على نطاق واسع).



يتجسّد التوجه الثاني الجديد في الوقاية من السرطان: اعتمدت الوقاية من السرطان حتى الآن على منهجين متباينين ومستقطبين، في محاولة لتعريف مسببات السرطان والتي يمكن الوقاية منها. وكانت هناك دراسات إنسانية مكثفة وضحمة في الغالب، تربط ما بين صورة خاصة من السرطان وعامل 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 تجربة بروس إميز Bruce Ames لالتقاط المطفرات الكيميائية chemical mutagens، أو تعريف مارشال Marshall ووارينز Warrens لبكتريا المعدة الحلزونية H. pylori كسبب في سرطان المعدة. بيد إن مسببات السرطان المهمة والتي يمكن الوقاية منها قد تهرب من هذا الكشف باستخدام أي الإستراتيجيتين، وقد تتطلب عوامل خطورة السرطان دراسات ضخمة للعينة. وكلما كان التأثير متقناً، زادت الحاجة إلى عدد أكبر من مجموعات العينة. إن مثل هذه الدراسات التي تمتاز بالضخامة، والصعوبة، وتشكل تحدياً منهجياً، يصعب تمويلها وإطلاقها. وفي المقابل ليس من السهولة. يمكن التقاط العديد من العوامل المهمة المحفزة للسرطان باستخدام التجارب المعملية.

اكتشف إيفارتس جراهام Evarts Graham -رغم استيائه- أن دخان التبغ بوصفه من أكثر مسببات السرطان شيوعاً، لا يثير سرطان الرئة بسهولة في الفئران، ولم يسجل الاختبار البكتيري الذي أجراه بروس إميز

مادة إسبستوس asbestos كمُطفر⁽¹⁾ mutagen.

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 الرئيسية 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 التاموكسيفين 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 وردة فعل النهائي في الجسم، بيد أن البكتريا لا تولد مثل رد الفعل هذا، وبالتالي تتميز بمقاومتها (المناعية) لتلك المادة.

للسرطان، ليستتبق 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. فمند 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 أجريت على الحيوانات حاسمة، فلقد اتضح تورط مبيد ال DDT وأمينوتراي أazol 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 كشف أكثر حساسية لاكتشاف مسببات السرطان في الدراسات الحيوانية. وربما لا تتسبب مادة كيميائية ما في ظهور السرطان بشكل علني في الدراسات الحيوانية، لكنها قد تظهر تنشيطاً لجينات ومسارات ذات صلة بالسرطان، وبالتالي تنقل عبء دليل التسرطن المحتمل.

في عام 2005 أشار طبيب الأوبئة دافيد هنتر David Hunter في جامعة هارفارد، إلى أن تكامل علم الأوبئة التقليدي، والبيولوجيا الجزيئية، وعلم الوراثة الخاص بالسرطان، سيؤدي إلى إحداث طفرة في علم الأوبئة تتميز بقدرة أكبر على التحكم في قدرتها على منع السرطان. يقول هنتر: (ينشغل علم الأوبئة التقليدي بالعلاقة بين حالات التعرض للمرض والنتائج المترتبة على السرطان، والنظر إلى كل ما يقع بين السبب (التعرض) والنتيجة (السرطان) وكأنه (صندوق أسود).. في علم الأوبئة الجزيئي، (سيفتح) طبيب الأوبئة (الصندوق الأسود)، وذلك بمعاينة الأحداث الوسيطة بين التعرض وحدوث المرض أو التقدم).

ومثل الوقاية من السرطان، سيجري أيضاً تجديداً فحص السرطان من خلال الفهم الجزيئي للسرطان، وبالفعل تم تنفيذ ذلك. ويوجز لنا اكتشاف جينات BRCA في سرطان الثدي تكامل فحص السرطان مع علم وراثة السرطان. وفي منتصف حقبة التسعينيات من القرن العشرين، وبناء على التطورات في العقد السابق، عزل العلماء اثنين من الجينات ذات الصلة، وهما BRCA-1 وBRCA-2، اللذان يعملان على إحداث زيادة هائلة في خطورة تطور سرطان الثدي، فالسيدة التي يئوي جسدها طفرة كامنة في BRCA-1 ترتفع لديها نسبة تطور الإصابة بسرطان الثدي من 50 إلى 80 % على مدار حياتها (كما 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 الوقاية.. بدأ فحص السيدات اللاتي تم اكتشاف إصابتهن بطفرة في

هذين الجينين بشكل مكثف أكثر عن طريق استخدام تقنيات تصوير ذات حساسية أعلى، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي MRI للثدي. أما السيدات المصابات بطفرات BRCA فيمكن إعطاؤهن عقار التاموكسيفين لتجنب سرطان الثدي، وهي الإستراتيجية التي أوضحت فعاليتها في التجارب الإكلينيكية. بخلاف ذلك، قد تختار السيدات المصابات بطفرات BRCA إجراء استئصال جذري وقائي للثديين والمبايض قبل تفشي السرطان، وهي إستراتيجية أخرى تعمل على التقليل من فرص تفشي سرطان الثدي، لكن بشكل مأساوي.

لقد أخبرتني إحدى السيدات الإسرائيليات المصابات بطفرة BRCA-1 ممن اخترن هذه الإستراتيجية بعد تفشي السرطان في أحد الثديين أن جزءاً من اختيارها يتسم بالرمزية على الأقل. وقالت: (أنا أطرده السرطان من جسدي، ولا يعدو ثدياي بالنسبة إلي أن يكونا مجرد موقع للسرطان، فلم أعد بحاجة إليهما الآن، فهما سبب الإضرار بجسدي، ومصدر تهديد لبقائي على قيد الحياة، ولقد ذهبت للجراح وطلبت منه إزالتها).

أما الاتجاه الثالث الجديد -وربما الأكثر تعقيداً- في طب السرطان فهو الدمج بين فهمنا للجينات والمسارات الشاذة للتوصل لتفسير النمط السلوكي للسرطان ككل، ومن ثم إحياء دورة المعرفة، والاكتشاف، والتدخل العلاجي.

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

للنمو، أو تكوين أوعية الورم، على نحو كبير من خلال المسارات الشاذة النشطة وغير النشطة من أمثال ras، أو Rb، أو myc في الخلايا السرطانية. بيد إنه يتعذر على العلماء تفسير كيف تتابع السرطانات التكاثرات على نحو غير نهائي.

تتكاثر معظم الخلايا الطبيعية، وحتى الخلايا الطبيعية سريعة النمو، على مدار أجيال عديدة، وبالتالي تستنفد قدرتها على متابعة الانقسام، فما الذي يتيح لهذه الخلايا السرطانية متابعة الانقسام إلى غير نهاية دون إرهاق أو استنفاد جيل تلو الآخر؟

تشير 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 على التجدد الخالد. فالخلايا الجذعية هي احتياطي التجدد بالجسم، ويمكن لحملة الدم البشري -على سبيل المثال- أن تنشأ من خلية جذعية واحدة مكونة للدم وقوية للغاية (تسمى الخلايا الجذعية المكونة للدم)، والتي توجد مدفونة عادة داخل نخاع العظام.

وفي ظل الظروف الطبيعية ينشط جزء ضئيل من هذه الخلايا الجذعية المكونة للدم، أما البقية فهي في سبات عميق وهادئ. بيد أنه في حالة فقدان المفاجئ للدم نتيجة التعرض للإصابة أو للعلاج الكيميائي مثلاً، تستيقظ الخلايا الجذعية وتبدأ في الانقسام بخصوبة مذهلة، وتولد خلايا تعمل على توليد آلاف مؤلفة من خلايا الدم. وفي غضون أسابيع، يمكن لخلية جذعية واحدة مكونة للدم تغذية الكائن البشري كله بدم جديد. وبعد

ذلك -ومن خلال آليات غير معروفة حتى الآن- تهدأ ذاتياً مرةً ثانيةً وتعود للنوم.

هناك أمر شبيهه 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 يسرع 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 سُبَات 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 أجتتنا 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

الدم (اللويميا) 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 يندرج بالسوء حول ماهية (الحالة السوية). تقول كارلا: (السرطان هو حالتي السوية الجديدة)، ومن الممكن تماماً أن يكون السرطان هو حالتنا السوية أيضاً وأن يكون مقدرنا أصلاً أن نسير بتوذة نحو نهاية خبيثة. والحقيقة أنه مع ازدياد نسبة المصابين بمرض السرطان في بعض البلدان من شخص واحد من بين كل أربعة أشخاص إلى واحد من بين كل ثلاثة إلى واحد من بين كل اثنين، سيكون السرطان في الواقع هو الحالة السوية الجديدة، ولا فرار من ذلك. ولن يكون السؤال حينئذ ما إذا كنا سنصادف هذا المرض الخالد في مرحلة ما من مراحل حياتنا، بل متى سنصادفه.

حرب أتوسا⁽¹⁾

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

أنا 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 تُوفى أقرانه ويشعر

بالخزن والفراغ الداخلي. شعر كوستوجولتوف Kostoglotov مساء اليوم أن

العبر لم يعد منزله، على الرغم من وجود المرضى القدامى أنفسهم الذين يسألون

الأسئلة القديمة ذاتها مراراً وتكراراً كما لو لم يطر حوها 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 التابئين

لقراءة بعض الأسطر من قصيدة للشاعر الإنجليزي سوينبرن Swinburne

بعنوان (حديقة مهجورة (AForsaken Garden):

هنا، الآن، في انتصاره حيث كل شيء يتداعي،

ممدداً فوق الغنائم التي نشرتها يده،

(1) زوجة ملك الفرس داريوس، وقد ذكر هيرودتس أنها أصيبت بسرطان الثدي وأهملته إلى أن وصل إلى مرحلة التفريح

(430 ق.م)

كإله مذبح 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،
وسيلقى به مُمدد الأيدي والأرجل فوق المذبح كالموت الممدد في القصيدة.
تنتمي هذه الصورة إلى فاربز وعهده، لكن عبقتها ما يزال حياً 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 المرض 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 تخلص أنفسنا
من العمليات الفسيولوجية التي تعتمد في أجسامنا على النمو: التقدم في
السن، والتجدد، والاستشفاء، والتكاثر.

ويجسد العلم رغبة الإنسان في فهم الطبيعة، وتجمع التكنولوجيا بين

هذه الرغبة والطموح في السيطرة على هذه الطبيعة. وهذه دوافع متصلة، 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 جداً لتعريف النجاح في الحرب على السرطان، فمن الممكن أن نكون مرتبطين على نحو مهلك 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

للعلاج والمقاومة والتكرار ومزيد من العلاج، فقد تتغير الطريقة التي ننظر بها إلى هذا المرض القديم، وما نعرفه عن السرطان قد يمثل انتصاراً تكنولوجياً منقطع النظير في تاريخنا، فهو يمثل انتصاراً 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⁾ ولتتخيل أنها سافرت عبر الزمن، وظهرت وعاودت الظهور في عصر بعد الآخر، حيث تتحرك عبر الدورات الزمنية للتاريخ. ويبقى الورم الذي تحمله كما هو ثابتاً على الوضع ذاته وفي المرحلة عينها. تلخص لنا حالة أتوسا ما حدث من تطورات في الماضي في علاج 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 حكاية أتوسا لعيادة إمحوتب في مصر عام 2500 قبل الميلاد، وقد ابتكر إمحوتب اسماً لمرضها لا نستطيع نطقه حيث كتبه بالهير وغليفية، لقد وصف تشخيصاً للمرض، لكنه أغلق ملف المرض قائلاً بتواضع: (لا يوجد علاج).

في عام 500 قبل الميلاد -ومن داخل بلاطها الخاص- تصف لنا أتوسا بنفسها أكثر شكل بدائي لعملية 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، حدّد أبقراط اسماً لهذا الورم هو (كاركينوس) karkinos، وهو ما منح مرضها اسماً سترددّ 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 محتجزة تفور على هيئة ورم.

وبعد ألف عام، تخلصت أتوسا من العصارة السوداء المحتبسة، 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 لهاستيد 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

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

وفي السبعينيات ظهرت إستراتيجيات علاجية جديدة، فقد أتبعَت 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 الهرمسييتين.

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 الموجه بما 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 الأخرمينة يثير مسألة ما إذا كانت تحمل طفرة في جينات BRCA-1 أو BRCA-2.

بدأ تعقب جينوم أتوسا، وبالفعل تم العثور على طفرة، ودخلت أتوسا في برنامج فحص مكثف للكشف عن ظهور ورم في الثديها غير المصاب. وكذلك تم إجراء اختبارات لابنتيها أيضاً، وباكتشاف أن نتيجة الاختبار إيجابية بالنسبة لجين BRCA-1، بدأ إخضاعها لفحص مكثف، أو استئصال ثنائي وقائي، أو عقار تاموكسيفين لمنع تطور سرطان الثدي التغلغلي. وبالنسبة لابنتي أتوسا، كانت الآثار المترتبة على الفحص والعلاج الوقائي مثيرة؛ حيث كشف تصوير الرنين المغناطيسي MRI عن العثور على كتلة صغيرة في إحدى البنيتين، ووجد أنه سرطان ثدي. وتمت إزالته جراحياً في مرحلته المبكرة قبل أن يتحول لورم تغلغلي. أما الابنة الأخرى فاختارت الخضوع لاستئصال ثدي ثنائي، وبعد استئصال الثديين، وقائياً، ستعيش حياتها بدون سرطان ثدي.

والآن لنتقل بأتوسا إلى المستقبل، ففي عام 2050 سوف تصل أتوسا في عيادة طبيب الأورام حاملة معها محرك أقراص محمولاً بحجم الإبهام يحتوي المتواليات الكاملة لجينوم السرطان المصابة به، الذي يحدد كل طفرة في كل جين.. ستكون الطفرات منظمّة في مسارات رئيسية، ومن خلال طريقة حساب لوغاريتمية يمكن تحديد المسارات التي تسهم في نمو وبقاء السرطان لديها. وسيتم توجيه العلاجات ضد هذه المسارات لمنع انتكاسة الورم بعد الجراحة، ثم تعطى توليفة واحدة من العقاقير الموجهة. ومن المتوقع أن يتم الانتقال إلى استخدام توليفة أخرى عندما تحدث طفرة في سرطانها، ثم يتم الانتقال مرة أخرى عندما يطفّر السرطان مجدداً، ومن المحتمل أن تتناول نوعاً من الأدوية سواء للوقاية أو العلاج أو للتخفيف

من مرضها طوال حياتها المتبقية.

هذا بلا شك هو التقدم، لكن قبل الانبهار الكبير ببقاء أتوسا على قيد الحياة، فإنه يجب النظر إليها بروية أشمل، فإذا قمنا بتعريض أتوسا لسرطان البنكرياس النقيلي في عام 500 قبل الميلاد، فإنه من غير المرجح أن تتغير حالتها خلال بضعة أشهر على مدار 25 قرناً من الزمان. وإذا أصيبت أتوسا بسرطان المرارة الذي يستعصي على الجراحة، فإن بقاءها يتغير هامشياً على مر الزمن، بل إن سرطان الثدي نفسه يبدي تغيراً ملحوظاً في النتائج. وإذا انتشر الورم في جسد أتوسا أو كان سلبياً بالنسبة لمستقبلات الإستروجين، وسلبياً بالنسبة لـ Her-2، وغير مستجيب للعلاج الكيميائي، فبالكاد تتغير فرص بقائها منذ زمن عيادة هنتر. وعلى النقيض من ذلك قم بتعرض أتوسا لمرض اللوكيميا النقوية المزمنة أو مرض هو دجكين 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 التغير. كما أنه لا يمكننا حتى الآن، على سبيل المثال، فهم السبب في اختلاف سرطان البنكرياس أو سرطان المرارة اختلافاً ملحوظاً عن اللوكيميا 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 DoII، وجسده 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.



تشير الرحلة المضنية لأتوسا سوءاً ضمناً 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 عدد المؤرخين المتميزين أكثر من الأنبياء العظام. ومن الصعوبة بمكان التنبؤ بالاكشافات 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 استقرار للتاريخ في الأغراض المستقبلية يفترض بيئة من الاستكشاف الإستراتيجي وهذا تناقض.

إن كلاوسنر محق إلى حد ما، فعندما تظهر اكتشافات جوهرية، فغالباً ما تكون ذات تأثير تدريجي، لكنه تأثير عنيف وتحويلي. فالتكنولوجيا تتحوّل ماضياً، 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، وتبلور 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 لراعسي 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 يتكرر، 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 والتحكيمية 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 مدمج 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 لكلمة بليغة 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 والتشبيث 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 مريحة من ولاية ألاباما، أصيبت بغثيان مفاجئ وعنيف في عام 1999، حتى إنها شعرت كما لو أن هناك قذيفة أُطلقت من منجنيق. كانت حالتها غير مستقرة ومصحوبة بغثيان مع شعور غامض بالشبع كما لو كانت تناولت وجبة كبيرة. 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 معدتها. 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 (جيسست) 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 أدى إلى استحالة العلاج الجراحي. وفي عام 2000 لم يكن قد تم التوصل إلى علاج كيميائي فعال مضاد لهذا النوع من الساركوما. قدم لها الأطباء المعالجون توليفة 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 تلقت 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 الإلكترونية.. كان الموقع الإلكتروني -مثله في

ذلك مثل معظم المدونين عليه-يمتلىء 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 تيروسين 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 إكلينيكيًا بشكل ملحوظ ضد c-kit، وبالتالي ضد ورم GIST.

بذلت جيرمين ما بوسعها لئتم تسجيلها في واحدة من هذه التجارب، وكانت -بحكم طبيعتها- مقنعة للغاية، وقادرة على التملق والإلحاح والتسول والطلب، ومنحها مرضها الجرأة. (قالت لي ذات مرة: عالجنى أيتها 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 للتخلي 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، وامتلات بطنها بالسوائل الحبيثة.

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

عام 2005، خرج سرطان جيرمين عن نطاق السيطرة، وصار ينمو بسرعة كبيرة لدرجة أنها تمكنت من تسجيل وزنه بالرطل عند وقوفها على الميزان في كل أسبوع. وفي نهاية المطاف، جعل الألم من المستحيل عليها حتى المشي من سريرها إلى الباب، وكان عليها أن ترقد في المستشفى. لم يكن لقائي مع جيرمين في ذلك المساء لمناقشة الأدوية والعلاجات، لكنه كان محاولة لإجراء مصالحة صادقة بينها وبين حالتها الطبية. وكالعادة تفوقت عليّ في هذا الصدد، فعندما دخلتُ إلى غرفتها للحديث عن الخطوات المقبلة، لَوَّحَتْ بيدها في الهواء بنظرة حادة أجمتني، وأخبرتني أن أهدافها صارت بسيطة الآن: لا مزيد من التجارب، لا مزيد من الأدوية.

لم تتسم السنوات الست التي عاشتها على قيد الحياة في الفترة ما بين 1999 و2005 بالركود، وإنما أكسبتها حدةً ووضوحاً وتطهيراً.. لقد قطعت علاقاتها بزوجها، ووطدت علاقتها بأخيها الذي يعمل طبيب أورام، وترعرعت ابنتها، التي كانت في سن المراهقة في عام 1999، والآن صارت طالبةً ناضجةً بالسنة الثانية في كلية بوسطن. وأصبحت عوناً وسنداً لها، ومن المقربات إليها، وممرضة لها في بعض الأحيان، وأقرب صديقة لقلبها. (قالت جيرمين: السرطان يقطع أوصال بعض العائلات، ويبني أوصال البعض الآخر، وفي حالتي نجح السرطان في عمل الأمرين معاً).

أدركت جيرمين أن المهلة 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 عجالات، 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، وتبدل إحدى ساقها 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، جاعلة مسألة تعليق أنبوب أنفي معدي 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 وأشعري بالانكسار: لماذا بدت معاني الإشارات في تلك الغرفة أكبر من الحياة؟ لماذا بدت الأشياء مثل الرموز؟ لماذا بدت جيرمين نفسها كمثل يلعب دوراً ما؟ أدرت أن لا شيء كان عرضياً.. لقد كانت خصائص جيرمين وسماتها العفوية المدفوعة مثل الاستجابات الانعكاسية

تقريباً لمرضها. فقد كانت ملابسها فضفاضةً وزاهيةً؛ لأنها كانت كشرِك
للورم الذي في بطنها، وكانت قلاذتها 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 ستتحدر 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 اتبناها، واسترجعت نكاتنا.
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
أغلقت 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 منومة، 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، متحدياً إياه بشراسة وبطاقة أجيال من الرجال والنساء الذين حاربوا السرطان في الماضي وسوف يحاربونه في المستقبل. وقادها سعيها 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 شجاعته وإرادتها وخيالها حتى وصلت إلى المساء الأخير، حيث كانت تُحدِّق 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 أدين بالشكر لأناس كثيرين، منهم زوجتي سارة زي Sarah Sze، التي كان إيمانها الصادق وحبها الحقيقي وصبرها الذي لا يفتر مداداً لهذا الكتاب. وابتساي ليلا وآريا Leela and Aria، اللتان غالباً ما كان هذا الكتاب أحياناً منافساً لهما، واللتان أخذتا نائمتين في ليالٍ كثيرة على صوت أصابعي وهي تنقر لوحة المفاتيح لتستيقظا في صباح اليوم التالي لتجداني ما زلت أكتب. ووكيلتي سارة شالفانت Sarah Chalfant، التي قرأت مقترحاتي مسودةً بعد مسودةٍ 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 براير Nell Breyer، وأمّي والدمان Amy Waldman، ونيل موخيرجي Neel Mukherjee، وأشوك راي Ashok Rai، وكيم جوتشاو Kim Gutschow، وديفيد سيو David Seo، وروبرت بروستين Robert Brustein، وبراسانت أتلوري Prasant Atluri، وإيريز كالير Erez Kalir، ويارييف هوفراس Yariv Houvras، وميتزي أنجيل Mitzi Angel، وديانا بينارت Diana Beinart، ودانيال ميناكلر Daniel Menaker. والعديد من الناصحين والمشاركين في المقابلات -لا سيما روبرت ماير Robert Mayer- الذين كان لهم دور بالغ الأهمية في تطور هذا الكتاب. ووالداي سييسوار Sibeswar وتشاندانا موخيرجي Chandana Mukherjee وأختي رانو باتاشاريا Ranu

Bhattacharyya وأسرتها، الذين ضاعت عليهم الإجازات 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 للآخرين، ومنها كتاب سوزان سونتاج Susan Sontag البارع المعنون المرض كاستعارة Illness as Metaphor، وكتاب ريتشارد رودز Richard Rhodes المعنون صنع القنبلة الذرية The Making of the Atomic Bomb، وكتاب ريتشارد ريتج Richard Rettig المعنون الحرب على السرطان Cancer Crusade، وكتاب بارون ليرنر Barron Lerner المعنون حروب سرطان الثدي The Breast Cancer Wars وكتاب ناتالي أنجير Natalie Angier المعنون وساوس طبيعية Natural Obsessions، وكتاب لويس توماس Lewis Thomas المعنون حيوات خلية The Lives of a Cell، وكتاب جورج كرييل George Crile المعنون كيف كان Way It Was، وكتاب آدم ويشارت Adam Wishart المعنون واحد من كل ثلاثة One in Three، وكتاب ألكسندر سولجيتسين Aleksandr Solzhenitsyn المعنون عبر السرطان Cancer Ward، وكتاب ديفيد ريف David Rieff المعنون السباحة في بحر الموت Swimming in a Sea of Death الذي يسرد ذكريات أليمة، وكتاب روبرت بازيل Robert Bazell المعنون Her-2، وكتاب روبرت واينبرج Robert Weinberg المعنون المسارعة إلى بداية الطريق Racing to the Beginning of the Road، وكتاب هارولد فارموس Harold Varmus المعنون فن وسياسة العلوم

Michael Bishop المنعون كيفية الفوز بجائزة نوبل How to Win the Nobel Prize، وكتاب ديفيد ناثن David Nathan المنعون ثورة علاج السرطان The Cancer Treatment Revolution، وكتاب جيمس باترسون James Patterson المنعون المرض الرهيب The Dread Disease، وكتاب توني جوت Tony Judt المنعون 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 فرانسيسكو، وأوراق إيفارتس جراهام Evarts Graham، وأوراق ريتشارد دول Richard Doll، وأوراق جوشوا ليدريرج 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 بيرري Donald Berry، وإميل فرايريش Emil Freireich، وآل نودسون Al Knudson، وهارولد فارموس، ودينيس سلامون Dennis Slamon، وبرايان دراكر Brian Druker، وتوماس لينش Thomas Lynch، تشارلز سويرز Charles

Sawyers، وبيرت فوجلستين Bert Vogelstein، وروبرت واينبرج، وإد جلمان Ed Gelmann، الذين ساهموا بالتصحیحات والتعدیلات فی نص هذا الكتاب.

وقدم هارولد فارموس، على وجه الخصوص، تعليقات وشروح مذهشة وثاقبة على الكتاب، وكان رمزاً للسخاء غير العادي الذي وجدته من العلماء والكتاب والأطباء.

ووفر ديفيد سكادين David Scadden وجاري جيليلاند Gary Gilliland بيئة المختبر الملائمة في هارفارد. وقدم إد جلمان، وريكاردو دالافافيرا Riccardo Dalla-Favera، وكوري ومايكل شين Cory and Michael Shen لي (وطناً) أكاديمياً جديداً في جامعة كولومبيا؛ حيث أتمت هذا الكتاب. ووفر منتدى معهد ريمارك (الذي كنت زميلاً له) تحت إشراف توني جوت بيئة فريدة للمناقشات التاريخية. وُلدت فكرة هذا الكتاب في شكله الحالي وأنا أجلس على ضفاف بحيرة بلورية في السويد خلال انعقاد أحد هذه المنتديات. وقد حرّر الكتاب كل من جيسون روثاوسر Jason Rothauser وبول وايتلاتش Paul Whitlatch وجيمي وولف Jaime Wolf وتحققوا من البيانات والأرقام الواردة فيه. وقامت ألكسندرا تروت Alexandra Truitt وجيري مارشال 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 احتياج

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: May 1949 – 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 Suchanek, (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 Haematology* 26–20 ,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*, 68(1927)): 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 with 4- 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. Boulous. (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 cholour": 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).

• الأخطا 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, 1978), 149 .
- 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 from 1889 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 Geneesk (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 Brunswick devised an operation: Alexander Brunswick

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, April 1902 ,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 Methyleneblau 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 Lodois 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-Chloroethyl) 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 to 1960s, 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, August 1955, 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 يشكلون 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 Association* 294, 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, October 1984, 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,) Science 154 , 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 298:10–907 :(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 45:609 :(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, September 2007 .
- 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.

• الفران 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 November 2009 ,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/?pageNumber=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'".

• العربية 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 Hematology 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 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. 4411–397 :(1911) .

174 (I have propagated a spindle-cell sarcoma": Rous, (A Transmissible Avian Neoplasm".

174 Richard Shope reported a papillomavirus: Richard E. Shope, (A Change in Rabbit Fibroma Virus Suggesting Mutation: II. Behavior of the Variant 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 grouched: 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 Document 1, 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, 1971 (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, Session 10, 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 Haematology* 26–20 : (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 June 1889 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, *Karnosky 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](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, December 2009 .

- 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 Research* 31 , 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 Lehrer, 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 Wÿnder, 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.tlaonline.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 Sebríe 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 Zetterstöm, “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, (Helicobacter Connections,) ChemMedChem 1, no. 8(2006): 783–802.

283 (On the morning of the experiment”: Marshall, (Helicobacter 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),) *Cytopathology* 11, 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 Association 195 , 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 Nystöm 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, 1981–1984*, 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 Suffrage 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 Undeclared,) *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 Pflanzenhybriden*,) *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.

359 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.

366 In the late 1950s, Peter Nowell: P. C. Nowell and D. Hungerford, *Science* 142 (1960): 1497.

367 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. Korsmeyer, (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 سدى

- 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).

• عقاير جديدة لأمرض 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-pyridinyl](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 مسبب 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 C و T و G. ويتم حمل الجينات في صورة (شفرة) جينية في الجديلة strand في حين يتم تحويل المتواليه sequence (نسخها) إلى حمض RNA ثم ترجمتها وراثياً إلى بروتينات.

Enzyme إنزيم: بروتين يسرّع من التفاعل الحيوي الكيميائي.
Gene جين: وحدة وراثه، عادة ما تتكون من تمدد لحمض DNA يشفر 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: تغيير في البنية الكيميائية لحمض DNA. ويمكن أن تكون الطفرات ساكنة silent؛ بمعنى أكثر تحديداً يمكن ألا يؤثر التغيير في أي وظيفة من وظائف الكائن الحي، أو يمكن أن تؤدي إلى تغيير 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 لطفرة الجين الورمي proto-oncogene (انظر أدناه) يحدث 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

عن طريق خطة عمل للبروتينات، ويمكن تعديل البروتينات كيميائياً عن طريق إضافة مواد كيميائية صغيرة مثل مركبات الفوسفات أو مركبات السكر أو الدهون.

Proto-oncogene طليعة الجين الورمي: أو نذير الجين الورمي. من الناحية النمطية، تكون طليعة الجينات الورمية عبارة عن جينات خلوية طبيعية تصاب بالسرطان عندما يتم تنشيطها بواسطة طفرة أو تعبير وراثي مفرط. تقوم طليعة الجينات الورمية عادة بتشفير البروتينات التي ترتبط بنمو الخلايا وتمايزها. وتشتمل أمثلة طليعة الجينات الورمية على كل من ras و myc.

Randomized trial تجربة عشوائية: تجربة يتم فيها تعيين مجموعات العلاج والمقارنة عشوائياً.

Retrovirus فيروس قهقري: فيروس RNA يحتفظ بجيناته في صورة RNA وهو قادر، بفضل إنزيم النسخ العكسي 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 الريبوزي: مادة كيميائية تؤدي عدة وظائف في الخلية، بما في ذلك العمل (كرسالة وسيطة) للجين ليصبح 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 وراثياً: فئران يتم تغيير جيناتها اصطناعياً.

(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 فتتفلس وظيفته أو تُفقد، يمكن للخلية أن تتقدم نحو السرطان، وعادة ما يحدث هذا بالاتحاد مع التغيرات الجينية الأخرى.

Two-hit hypothesis فرضية الضربتين: نظرية مفادها أنه بالنسبة للجين المثبط للورم، تتقدم الخلية نحو السرطان عندما تعطل 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 بروتينات، 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*. Dordrecht: 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.
- Lewis, 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.

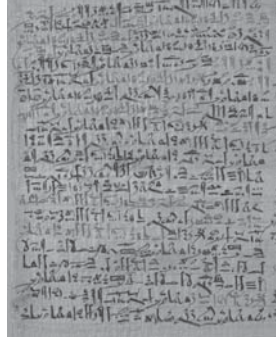
Wisnia, Saul. The Jimmy Fund of Dana-Farber Cancer Institute. Charleston, S.C.: Arcadia Publishing, 2002.

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 فيزيوس (1514 - 1564) أن يكتشف مصدر العصارة السوداء، وهي عبارة عن السائل الذي اعتقد أنه المسؤول عن الإصابة بالسرطان. لم يتمكن فيزيوس 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 سكيوليتيوس (1595 - 1645) عملية استئصال شدي باستخدام النار والحمض والأربطة الجلدية.

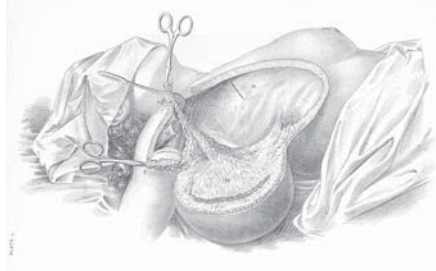


• ظهور الجراحة الجذرية

أجرى الجراحون عمليات أكثر عنفاً فيما بين عامي 1800 و1900 لمهاجمة جذور السرطان في الجسم. وفي التسعينيات من القرن التاسع عشر، أجرى ويليام ستياورت 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. قَدِّم 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. دمر 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 ساندرل البالغ من العمر عامين أحد أوائل مرضى فاربر.



تشيد 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 فابري الذي يُدعى إينار جوستافسون -المعروف باسم (جيمي)- وهو أحد هواة البيسبول؛ بمثابة التيممة 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 فابري، 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 السميّة 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.

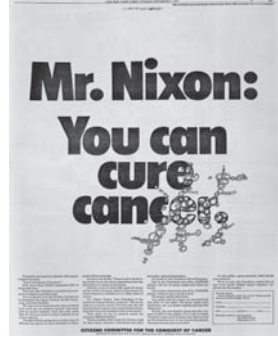


• سياسة الحرب

ألهمت الانتصارات المبكرة للعلاج الكيميائي أنصار مرض السرطان، تحت إشراف لاسكر وفاربر، فقاموا بحث 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 المعبرة ما يزال يلهم أجيالاً من الأنصار بما في ذلك جماعة السلام الأخضر (جرين بيس (Greenpeace).



"Don't Be Taken In By Them Scientists — Leave Everything To Old Doc Politics"

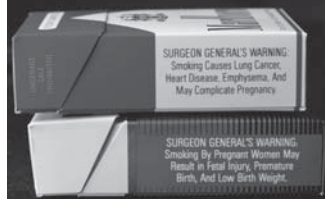


• الوقاية خير من العلاج

لاحظ جراح لندن برسيغال بوت في عام 1775 أن سرطان الصّفن حدث بشكل غير تناسبي لدى عمال تنظيف المداخن المراهقين، واقترح وجود صلة بين السُّخام وسرطان الصّفن، وبدأ رحلة البحث عن مسببات السرطان التي يمكن الوقاية منها في البيئّة.



ظهرت دراسات مبتكرة في الخمسينيات من القرن العشرين أكدت على وجود صلة بين تدخين السجائر وسرطان الرئة. ورغم ذلك، خلّت ملصقات التحذير على علب السجائر من كلمة (السرطان). ولم يُطلب وضع الملصقات التحذيرية الصريحة إلا بعد عشرات السنين.



على الرغم من انخفاض معدلات التدخين في معظم الدول المتقدمة، فإن التسويق الفعال والدعم السياسي الواضح أسهما في إنعاش صناعة التبغ في دول أخرى، ما أدى إلى خلق جيل جديد من المدخنين (وضحايا سرطان مستقبليين).

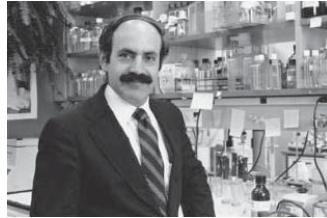


• ثمار المساعي الطويلة

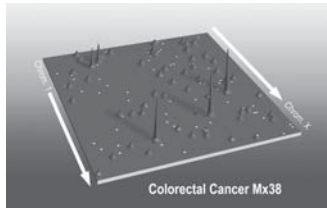
اكتشف هارولد فارموس وجي مايكل بيشوب أن السرطان لا ينشأ عن الفيروسات خارجية المنشأ، وإنما بتنشيط الجينات الأولية داخلية المنشأ التي توجد في كل الخلايا الطبيعية. ووصف فارموس السرطان بأنه عبارة عن (نسخة مشوهة) من ذواتنا الطبيعية.



اكتشف روبرت واينبرج، الأستاذ بمعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا، بالعمل مع متعاونين في جميع أنحاء العالم، وجود جينات مشوهة في خلايا السرطان الخاصة بالإنسان والفأر.



وضع العلماء متواليات للجينوم الكامل (الذي يضم 23.000 جين بالكامل)، ما جعل من الممكن توثيق كل التغيرات الجينية (بالنسبة للجينات الطبيعية). ومثلت النقاط طفرات في الجينات التي عُثِرَ عليها في سرطان القولون، حيث تحولت الجينات شائعة الطَّفَرِ إلى (تلال) ثم (جبال).



كانت باربرا برادفيلد هي أول امرأة تُعالج باستخدام العقار هرسبتين 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:

طبيب وباحث متخصص في مرض السرطان.. 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.

حصل كتابه (أمراطور الأمراض - مرض السرطان سيرة ذاتية) على عدة جوائز، أهمها: جائزة يولترز كأفضل كتاب لعام 2011م، كما وصل كتابه إلى نهائيات جائزة لوس أنجلوس للكتاب، وحصل على جائزة الكتب لحياة أفضل، ووصل كتابه إلى نهائيات جائزة ج. أنتوني بوكاس للكتاب. وظل هذا الكتاب متصداً مبيعات قوائم مجلة 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 ممتع 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 لعلاجهم دون جدوى. وكيف أن الاكتشافات الأخيرة استطاعت الإجهاز عليه في حالات كثيرة، وأنه مع ذلك بقي 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.

كتاب
العربية

62

ISBN 978-603-8086-10-0



9 786038 086100 >