

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

فرانسيس كولينز

مجلة نيتشر

1 أبريل 2010

## Has the revolution arrived?

By Francis Collins

Nature Magazine

ترجمة: علي الحارث

• مدير المعهد الصحي الوطني (NIH).

• مدير المعهد الوطني لبحوث الجينوم البشري (1993-2008). **فرانسيس كولينز**

في 2000/6/26، وقفت أنا وكريغ فينتر<sup>1</sup> في البيت الأبيض بجوار رئيس الولايات المتحدة الأمريكية بيل كلينتون. وذلك في الغرفة نفسها التي عرض فيها المستكشفان ميريويندر لويس وويليام كلارك الخريطة التي رسمها لمناطق شمال غرب أمريكا أمام الرئيس توماس جيفرسون. وحينها قال كلينتون:

اليوم بنضم إلينا العالم هنا في الغرفة الشرقية من البيت الأبيض ليشاهد خريطة ذات أهمية أعظم. إننا نجتمع هنا للاحتفال بإكمال المسح الأول للجينوم البشري بأكمله... وبهذه المعرفة الجديدة كلياً. تقف الإنسانية على حافة اكتساب قوة شفائية جديدة وهائلة. إن علم الجينوم سيكون له أثر حقيقي على حياتنا. بل وحياة أطفالنا. إنه سيؤدي إلى ثورة في مجال تشخيص ودرء وعلاج معظم الأمراض التي يعاني منها الإنسان. إن لم يكن جميعها.

لقد كان لي شرف الوقوف هناك، ولكنني كنت أشعر بالحرج نوعاً ما: فالنقاط المحورية التي تم الحديث عنها لم تكن مرفقة ببحث منشور. حيث كان لا يزال أمامنا الكثير من تحليل المعطيات. ولم يظهر البحث في مجلة (نيتشر) إلا بعد ثمانية أشهر من ذلك؛ لكنها كانت لحظة بهيجة ومشوقة.

1) كريغ فينتر (Craig Venter): بيولوجي أمريكي يعرف بدوره الريادي في إسهامه بالمسح الأول للجينوم البشري بأكمله، وكذلك بدوره في توليد أول خلية ذات جينوم مصطنع. (المترجم).

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

من ذكاء الرئيس أنه لم يرفق تنبؤاته الجريئة بجدول زمني. حتى وإن كان الجميع في تلك الأيام الأولى من الألفية الجديدة يرغب بمعرفة المسار الذي ستتسلكه ثورة الجينوم هذه. وتنبأت حينها بأن الثورة سوف تبدأ عام 2010. ولا أزال أحتفظ بقائمة توقعاتي التي نصت حرفياً على ما يلي:

- الفحوص الجينية التنبؤية سوف تتاح في عشرات الحالات.
- ستتاح الفرصة للتدخل لتخفيض خطر العديد من هذه الحالات.
- سيبدأ العديد من مقدمي الخدمات الطبية الأساسية بممارسة الطب الجيني.
- سيتاح (التشخيص الجيني للجنين قبل غرسه)<sup>1</sup> على مدى واسع. وستكون ضوابطه مثار نقاش حاد.
- سيفرض حظر على التمييز الجيني<sup>2</sup> في الولايات المتحدة الأمريكية.
- لن تكون هنالك عدالة في توفير خدمات الطب الجيني. وبالأخص في دول العالم النامي.

ولا أرى مانعاً من القول بأن كل هذه التوقعات قد وجدت طريقها إلى التحقق. مع بعض التوضيحات التي تقدم دروساً مهمة حول الطريق الأفضل لتحقيق التقدم في مجالات علوم الجينوم والطب المشخصن<sup>3</sup>. ولا يزال الوعد بحدوث ثورة صحية أمراً ممكن الحدوث. وعلى

---

(1) التشخيص الجيني للجنين قبل غرسه (Preimplantation Genetic Diagnosis): عمليات تحقق من عدم وجود بعض الأمراض أو التشوهات الجينية في البويضة الملقحة (وحتى غير الملقحة) قبل غرسها في الرحم. (المترجم).

(2) التمييز الجيني (Genetic Discrimination): التمييز بين البشر على أساس الصفات الجينية التي يحملونها. (المترجم).

(3) الطب المشخصن (Personalized Medicine): تقديم الخدمات الطبية باعتبار كل شخص حالة فريدة بذاتها دون الاعتماد على العموميات الطبية. (المترجم).

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

الرغم من خيبة أمل الذين توقعوا بطريقة أو بأخرى ظهور نتائج كبرى بين ليلة وضحاها. فإن عليهم أن يتذكروا دائما أن العلوم الجينية تتبع القانون الأول في التكنولوجيا: إننا لا نكف عن المبالغة في تقدير الآثار قصيرة المدى للتقنيات الحديثة. والاستخفاف في تقدير آثارها بعيدة المدى.

## تسارع يخلب الأبواب

اتصف العقد (2000-2010) بتسارع يخلب الأبواب في علوم الجينات. فبفضل تطورات تكنولوجيا القراءة التسلسلية للـDNA، والتي خفضت كلفة هذه العملية (14,000) ضعفا في الفترة (1999-2009)، توفرت الآن السلاسل النهائية لـ(14) حيوانا من الثدييات، ومسودات أو نسخ كاملة للعديد من الفقاريات واللافقاريات والفطور والنباتات والأحياء الدقيقة. كما برز علم الجينات المقارن كمنهج متين لدراسة التطور ووظيفة الجينوم على مستوى تفصيلي لم يكن يتخيله أحد قبل عدة سنوات.

أما على مستوى الكائن البشري، فقد قدم مشروع (هاب ماب HapMap) خلال ثلاثة أعوام فقط (2002-2005) كاتالوجا مفصلا للاختلافات الشائعة في الجينوم البشري. وبما أن القراءة التسلسلية الكاملة للجينوم أصبحت أكثر عملية، فقد دأب الباحثون على نشر قراءات تسلسلية كاملة لجينومات أفراد وصل عددهم إلى 13 وقت كتابة المقال. ومن بين هؤلاء الأفراد قذوتي الأسقف ديزموند توتو من جنوب أفريقيا. ومنتظر أن يقوم فريق بحثي عالمي بالانتهاء في عام 2011 من مرحلة إنتاج البيانات الخاصة بألف مشروع جينومي، وذلك ضمن مسعى للحصول على سلاسل مقروءة بدقة عالية من أكثر ألف شخص جاء أسلافهم من أوروبا وآسيا وأفريقيا.

وبنفس التصميم الذي اتسمت به دراسة الجينوم ككل دون الاقتصار على أجزاء منه، تجري الآن دراسات تهدف إلى فهم وظيفته، ولا شك في أن هذا المسعى أكثر تعقيدا بكثير من سابقه وليست له أهداف مسبقة. كما لا يزال العمل جاريا في مشروع موسوعة

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

عناصر الدنا (ENCODE: The Encyclopedia of DNA Elements). والذي بدأت أولى تجاربه عام 2003 ويمتد جدول أعماله إلى عام 2011 على الأقل. بالإضافة إلى برنامج الخارطة الجينومية الثانوية (Roadmap Epigenomics Program) الذي تضطلع به المراكز التابعة للمعهد الصحي الوطني، والذي بدأ عام 2008 ويستمر تمويله حتى 2013؛ وهذان المشروعان يسعيان إلى تحديد «قائمة الأجزاء» الخاصة بالجينوم البشري، وذلك من خلال تحديد مواقع الجينات (ترميز الجين وفك ترميزه) والأنماط التي تحدد ما إذا كان الجين في حالة تفعيل أو تثبيط في نسيج ما. أي: أنماط تعديل الكروماتين<sup>1</sup> (Chromatin Modification). وعوامل الانتساخ (Transcription Factors). وتعديل الدنا بجذر الميثيل (DNA Methylation).

أما في ما يخص التطبيقات الطبية، فقد كشف اختبار دراسة الصلة الجينومية الواسعة<sup>2</sup> مؤخرا عن عدد كبير من الاختلافات الشائعة في الدنا ممن تلعب دورا في زيادة احتمال الإصابة بأمراض شائعة من أمثال: أمراض القلب، والسكري، والسرطان، والمناعة الذاتية. كما تم تطوير طرق لتوجيه القراءة التسلسلية للجينوم نحو أجزاء منه بغية تحديد الاختلافات الأكثر شيوعا. وبإمكان هذه الطرق أن تقوم حاليا بالقراءة التسلسلية لـ (80-90%) من أجزاء ترميز البروتينات (الأكسونات أو الاكسومات)<sup>3</sup> في عينة دنا بشرية لقاء بضعة آلاف من الدولارات.

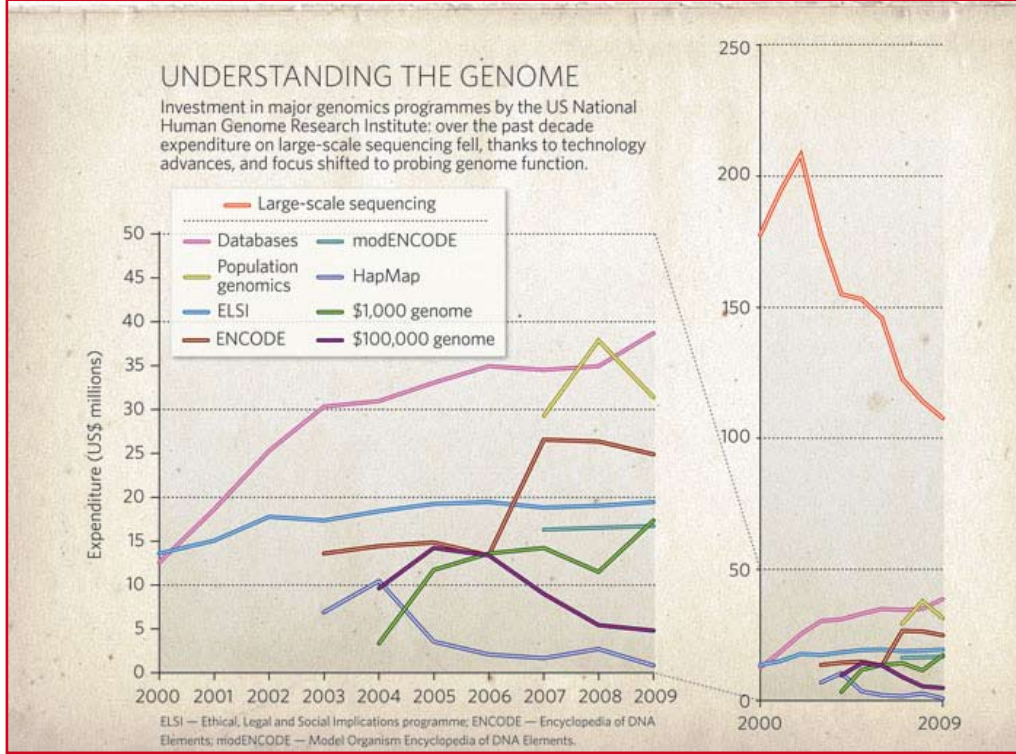
إننا نلمس اليوم أثرا عميقا لأبحاث الجينوم في مسيرة التقدم العلمي، حيث أدى المزج بين التقنيات الحديثة وقواعد البيانات المجانية للمعلومات الجينومية ذات الأهمية العالية إلى تمكين الباحث العادي من التوصل إلى اكتشافات بوتائر أسرع لم تكن لتتاح له من قبل.

1) الكروماتين (Chromatin): مجمل المادة الجينية لدى الإنسان كالدنا (DNA) والرنا (RNA) والبروتينات المساعدة. (المترجم)

2) دراسة الصلة الجينومية الواسعة (GWAS: Genome-Wide Association Study): اختبار يهدف إلى تحديد الصلة ما بين الجينات وما تترجم إليه من مظاهر وأعراض. (المترجم)

3) الاكسون (Exon): سلسلة من الأحماض النووية في الدنا تتم ترجمتها إلى بروتينات، وتفصلها عن بعضها البعض سلاسل لا تترجم إلى أي بروتين. أما الاكسوم (Exome) فهو مجموعة الاكسونات (الجزء القابل للترجمة من الجينوم). (المترجم)

## هل بدأت ثورة الجينوم؟



فعلى سبيل المثال: تم العثور على جين التليف الكيسي (Cystic Fibrosis) عام 1989 بعد أعوام من الأبحاث التي شارك فيها مختبري وعدة مختبرات أخرى. وبلغت كلفة ذلك حوالي 50 مليون دولار، بينما يمكن أن يجري البحث ذاته في أيامنا هذه، وخلال أيام معدودة، أحد الخريجين الجيدين وباستعمال: اتصال بالانترنت، نماذج دنا مناسبة، بعض الكواشف الكيميائية غير المكلفة، وجهاز المدور الحراري (Thermal Cycler)، وقارئ تسلسلي للدنا (انظر الشكل).

أما تأثيرات تطور أبحاث الجينوم على الطب السريري فلا تزال متواضعة إلى الآن، ولكن هنالك بعض التطورات الكبيرة التي حصلت في هذا المجال، ومنها: أدوية جديدة قوية لعلاج بعض السرطانات، وفحوص جينية لتحديد ما إذا كان المريض المصاب بسرطان الثدي يحتاج إلى علاج كيميائي، وتحديد العوامل الأساسية للإصابة بالتنكس البقعي<sup>1</sup>، (1) التنكس البقعي (Macular Degeneration): مجموعة من الاضطرابات التي تصيب منطقة البقعة الصفراء في شبكية العين مما يؤدي إلى نقص الرؤية المركزية أو انعدامها. (المترجم)

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

والتنبؤ الصائب بماهية رد الفعل المتولد عن استعمال عشرات الأدوية. ولا إشكال هنا في القول بأن مشروع الجينوم البشري لم يتمكن حتى يومنا هذا من التأثير بصورة مباشرة على الرعاية الصحية التي يتلقاها معظم الناس.

إن اختبار (GWAS) لم يتمكن حتى اليوم إلا من تحديد جزء يسير من إمكانية التنبؤ بتوريث الأمراض الشائعة. كما إن إمكانية القيام بتنبؤات ذات قيمة تعتبر محدودة تماما. وحتى إن تم ذلك باستخدام الشرائح الالكترونية التي تتحرى وجود مليون أو أكثر من الاختلافات الجينية: ومع ذلك، فإن أنظار بعض المستثمرين انشدت إلى تجارة التسويق الاستهلاكي المباشر لتقنيات التنبؤ الجيني بالأمراض. ويأتي هذا التوجه انطلاقا من قاعدة بيانات اختبار (GWAS) التي تتنامى بسرعة. وبما أنني خبرت هذه التقنيات بنفسني، فيمكنني أن أشهد بأني وجدت فرصة استعراض نتائج بنيتي الوراثة الخاصة بي أمرا مذهلا جدا. وذلك على الرغم من محدودية صلاحية وفائدة العديد من هذه التنبؤات.

في غضون خمسة أعوام سوف يتغير المنوال الذي تسير عليه تطورات علوم الجينوم؛ فالكثير من الخواص الموروثة التي لم نلاحظها («المادة السوداء» في الجينوم) ستتكشف لنا في النهاية مع تقدم التقنيات المستخدمة. وسيكون للقراءة التسلسلية الكاملة للجينوم. والتي ستتاح بعد أن تنخفض كلفتها إلى أقل من (1,000 دولار) خلال الأعوام الثلاثة أو الخمسة المقبلة. شأن في تحديد الاختلافات النادرة ذات التأثير الأكبر واختلافات أرقام النسخ التي قد يكون اختبار (GWAS) قد غفل عنها. ومع ازدياد عدد هذه الاكتشافات ستزداد كفاءة التنبؤ بخطر الإصابة بالأمراض.

ومع انخفاض الكلفة وازدياد المعلومات، سيكون هنالك استحقاق أكبر لكل إنسان في الحصول على قراءة تسلسلية كاملة لجينومه الخاص. وتخزين معلومات تلك القراءة في سجلاته الطبية مع مراعاة الإجراءات المناسبة للحفاظ على الخصوصية. وذلك في سبيل أن تكون هذه المعلومات جاهزة لتوجيه استراتيجيات الوقاية أو تحديد الخيارات الصحية.

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

ربما يتمثل أهم ما سوف تتمخض عنه ثورة الجينوم على المدى البعيد في تطور العلاجات الموجهة على أساس فهم مفصل للبنية الجزيئية للعوامل الإمبراضية؛ ومع ذلك، فإن هذا الميدان هو أكثر ميادين علوم الجينوم تعرضا للعقبات من أمثال: الجداول الزمنية الطويلة، ومعدلات الفشل العالية، والنفقات الباهظة، وإذا ما أشحنا النظر عن هذه العقبات فلن يكون أمامنا إلا مجموعة من النماذج الناجحة المشجعة، والعديد منها مخصص لمعالجة السرطان (كالتراستوزوماب Trastuzumab، والإيماتينيب Imatinib، والجيفتينيب Gefitinib، والإيرلوتينيب Erlotinib). فضلا عن ذلك، فإن عملية رسم أهداف جديدة لأدوية السرطان تشهد تسارعا ناتجا عن القدرة على القيام بقراءة دقيقة لجينات العديد من الأورام بهدف تحديد الطفرات المتكررة. وهناك مشروعات من أمثال (أطلس الجينوم السرطاني Cancer Genome Atlas)، وهو يحتوي نتائج (20,000) مشروع جينومي أجريت على خلايا سرطانية وعينات دنا دموية لمصابين بأكثر من عشرين نوعا شائعا من السرطان، وقد بدأت هذه المشروعات بإتاحة فرص عديدة لتطوير العلاجات. أضف إلى ذلك أن اختبار (GWAS) لفت الأنظار إلى مئات من الأبحاث العلاجية الموجهة التي لم تلاق الاهتمام اللازم في ما سبق.

إن هذه الوفرة من الفرص العلاجية تعتبر تحديا يجب أن تكون له الأولوية، ويتم حاليا بذل الجهود الهادفة إلى صياغة شراكة ابتكارية بين القوى التقليدية للقطاع الخاص وبين المختبرات الأكاديمية. وقد قدم المعهد الصحي الوطني مؤخرا إمكانيات جديدة لإطلاق مثل هذه الشراكة، ومنها: حق الاطلاع بواسطة محققين أكاديميين على المعلومات الهائلة في مشروع خطة المكتبات الجزيئية (Molecular Libraries Roadmap Project)، والفحص ما قبل السريري للمركبات الرئيسية الواعدة عبر الاستعانة بمبادرة علاجات الأمراض النادرة والمهملة (Therapeutics for Rare and Neglected Disease Initiative).

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

### دروس للمستقبل

أرى أن هنالك خمسة دروس أساسية يمكن استخلاصها من العقد الأول لحقبة الجينوم. وأول هذه الدروس: ما أدت إليه مجانية وحرية الوصول إلى البيانات الجينومية من أثر إيجابي هائل على تقدم علوم الجينوم. إذ كان للتقاليد الصارمة التي أوجبت فورية نشر البيانات، وهو ما التزم به مشروع الجينوم البشري (Human Genome Project) عام 1996 وأصبح اليوم منوالاً تسيير عليه المشاريع المصدرة الأخرى. دور في تشجيع أفضل أدمغة العالم على البدء بالعمل فوراً في تحليل الكميات الضخمة من البيانات الجينومية التي يتم إنتاجها. وإنه لمن الجيد جداً أن نرى «سباق الجينوم» في الفترة (1998-2000) وقد تمخض عن بيانات جينومية متاحة للجميع بصورة فورية دون أن تتحول إلى سلعة تجارية.

ثانياً، ينبغي أن يستمر التطور التكنولوجي في مجال القراءة التسلسلية للجينوم وعلم الجينوم الوظيفي (Functional Genomics)، وهو عنصر رئيسي في النجاح الذي تم تحقيقه حتى اليوم. في أن يكون مجالاً يجتذب الكثير من الاستثمارات على مستوى القطاعين العام والخاص معاً. وعلى الرغم من القفزات الهائلة التي أدت إلى تسريع وتخفيض كلفة القراءة التسلسلية للدنا وتحليل البيانات وطرق تحديد تفاعلية الجينوم مع محيطه. فإن واقعها الحالي لا يزال بعيداً عن الحدود المتوخاة.

ثالثاً، إن نجاح الطب المشخصن (Personalized Medicine) سوف يعتمد على الاستمرار في نجاح عمليات تحديد عوامل الخطر الجينية والبيئية، والقدرة على استثمار هذه المعلومات في ميدان الواقع للتأثير على السلوك الصحي وتحقيق نتائج أفضل؛ وهذا من شأنه أن يتطلب مشاريع بحثية واسعة النطاق وذات تصميم أفضل من أجل اكتشاف عوامل الخطر الوراثية واختبار ما يتم تطبيقه من برامج الوقاية والأدوية الجينومية.

رابعاً، إن تحقيق الوعد الكبير لأهداف الأدوية الجديدة المتعددة المنبثقة عن التحليل الجينومي للأمراض الشائعة والنادرة يحتاج إلى نماذج جديدة من الشراكة بين القطاعين

## هل بدأت ثورة الجينوم؟

العام والخاص. وسيكون للمحققين الأكاديميين دور أكثر أهمية بكثير في المراحل المبكرة. وسيعملون بكفاءة على نزع الأخطار من التطبيقات الاستثمارية النهائية. وسيكون لهما أعلن في شهر فبراير الماضي من توطيد العلاقات بين وكالة الغذاء والدواء الأمريكية وبين المعهد الصحي الوطني دور في تعزيز هذا المسعى.

أخيراً. من شأن القرارات التخطيطية الجيدة أن تكون حاسمة في حصاد الفوائد التي ستتولد عن الاكتشافات القادمة في حقل الجينوم؛ حيث من المؤمل أن تتضمن هذه القرارات: حماية الخصوصية الفردية، وثقافة تعليمية أفضل لجهات الرعاية الصحية والعموم حول الطب الجينومي، وتعيوضات مناسبة لنظام الرعاية الصحية في ما يخص كلفة الإجراءات الوقائية المصادق عليها.

في كتاب حكمة الرمال للكاتب الفرنسي انطوان دو سان اكزوبيري نقراً: «أما بالنسبة للمستقبل. فليست مهمتك أن تتنبأ، بل أن تساعد». وقد كان لعلوم الجينات دور مساعد قوي بصورة استثنائية في تطور الطب البيولوجي خلال العقد الماضي. والزمان وحده كفيل بإخبارنا عن مدى العمق والبعد الذي ستأخذنا إليه هذه القوة. وأنا أراهن على أن الأفضل ما زال مختبئاً في طيات المستقبل.