

ترجمة
كلمة الأستاذ الدكتور
تاك وماك
الفائز (بالاشتراك) بجائزة الملك فيصل العالمية
للطب لعام 1415 هـ / 1995م

صاحب السمو الملكي الأمير سلطان بن عبد العزيز
النائب الثاني لرئيس مجلس الوزراء
وزير الدفاع والطيران والمفتش العام
أصحاب السمو الأمراء
أصحاب الفضيلة والمعالي والسعادة

يسعدني جدا ويشرفني أن أُنح جائزة الملك فيصل العالمية في الطب بالاشتراك ويسرني أن أتوجه بالشكر الجزيل لجائزة الملك فيصل العالمية لتقديرها أعمالي ولاعتبارها علم المناعة مجالاً حيويًا ضمن علوم الطب الحديثة. من البديهي أن بحوثنا حول نظام التعرف المناعي في خلايا التاء وكيفية تطوره ليست إلا جزءًا يسيرًا من جهد أكبر بكثير يتم في أماكن أخرى لمعرفة الكيفية التي تؤثر بها خلايا التاء على نظام المناعة وبالتالي على مسار العديد من الأمراض المختلفة ومن ضمنها الأمراض المتعلقة بزراعة الأنسجة ورفض الأنسجة السرطانية وأمراض المناعة الذاتية علاوة على مختلف الأمراض المعدية.

لقد عبرت مؤسسة الملك فيصل فيما مضى عن تقديرها ودعمها للبحوث المتعلقة بالأمراض المعدية كالمalaria ومرض نقص المناعة المكتسبة. وبالتالي، فإن ما وجدته الآن من دعم لي، وبالتالي للبحوث في مجال المناعة، هو دون شك مؤشر على إيمان المجتمع العلمي بأهمية علم المناعة وما تحقق من خلاله مؤخرًا من تطور في علاج الأمراض في مختلف أنحاء العالم. فمع استمرار خطورة مرض نقص المناعة المكتسبة وظهور أمراض مقاومة للعقاقير مثل الدرن وكذلك الفشل في استئصال الأمراض المنقولة بواسطة النواقل الحية في المناطق الاستوائية، فإن هنالك بالتأكيد ضرورة

للكشف عن الآليات الأساسية المتعلقة بدور النظام المناعي سواء في الدفاع عن الجسم أو في إحدات المرض.

إن العلوم الحياتية الحديثة تعكس تداخلا بين العديد من الحقول العلمية والتخصصات المختلفة مما يسمح للباحثين امثالي بالانتقال بين التخصصات. في السبعينيات؛ بدأت مثل الكثيرين غيري، أدرس علم الفيروسات وكنت أنا بالذات أجري بحثا حول فيروسات بيكورونا مع رولاند روكرت وجون كولتر. بعد ذلك أجريت بحثاً حول نشأة خلايا الدم الحمراء وفيروسات رترو مع ماكلخ وهوارد تيمن. أثناء تلك السنوات، سنحت لي الفرصة لتعلم الكثير من تقانات البيولوجيا الحيوية التي بدأت تظهر في ذلك الوقت، مما يسر لي أداة مكننتي من الولوج في حقل المناعة والذي أخذ يتطور بسرعة مذهلة في الثمانينات، فبدأت أولى محاولاتي لسلسلة المورثات المتعلقة بتمايز خلايا التاء وقدرتها على معرفة المستجدات. وقد أثار حماسي لذلك العمل معرفتي أن العديد من نواتج تلك المورثات النوعية الخاصة بخلايا التاء يتم التعبير عنها في مختلف أطوار نشأة تلك الخلايا وأن جزيئات هذه النواتج تلعب دورا في تمكين خلايا التاء من التعرف على الأجسام الغريبة كما تلعب دوراً في نشوء النسيالات المختلفة من هذه الخلايا.

إن المورثات التي تحمل الشفرة الخاصة بالتعرف على الأجسام الغريبة هي بلاشك أكثر المورثات غموضاً وتحدياً للعقل البشري. لذلك لم يكن منطقياً أو أمراً يسهل تبريره أن نخوض؛ ونحن الذين كنا نعمل في مختبر صغير لم ينجز شيئاً مهماً من قبل في مجال المناعة؛ في مشروع بحث هدفه الوحيد سلسلة المورثات الخاصة بمستقبلات خلايا التاء. ولكننا ببساطة خضنا تلك التجربة وبدأنا نعمل في عزل المورثات النوعية لتلك الخلايا والتي تتحكم في تمايزها ووظائفها. ولكي ينجح ذلك الأسلوب، كان لابد لنا أن نفترض أن المورثات الخاصة بمستقبلات خلايا التاء مورثات نوعية وأن نعتمد كذلك على المكونات تحت الجزيئية للحمض النووي الديوكسي ريبوزي ولم تكن تلك الطريقة مطبقة إلا نادراً في دراسات المناعة بالنسبة للخلايا ذوات الأنوية. وبكل تأكيد لم يكن في مقدورنا الاعتماد على طريقتنا للوصول إلى مستقبلات خلايا التاء. لذلك تملكنتي دهشة بالغة حينما استطعت سنة 1983م؛ وذلك بعد القيام بعزل وتوصيف الألوف من نسيالات خلايا التاء النوعية، من سلسلة المورثات المسؤلة عن مستقبلات خلايا التاء مع زميلي يوسوكو ياناغي.

في العلوم الحديثة لا يمكن عادة لأي مختبر أن يعمل في مشروع بحثي مهم منفردا والذي حدث في حالتنا أنه وفي تلك السنة نفسها تمكنت مجموعة البُحَّاث التي يقودها مارك ديفز في جامعة ستانفورد من سلسلة نفس هذه المورثات وبنفس الاسلوب الذي استخدمناه.

في ذلك الوقت لم تكن أهمية هذا العمل وتطبيقاته واضحة تمامًا في حقل المناعة, فقد كان مهما مثلا إنشاء نموذج واضح لمستقبل خلايا التاء وكان ذلك الأمر يعتمد على توفير معلومات عن بناء مركبات التوافق النسيجي الرئيسيه ولكن ربما كان أكثر الأمور إثارة فيما يخص مورثات مستقبلات خلايا التاء هو تحديد ما يتم عند إنضاج تلك الخلايا في الغدة التيموسية وبالتالي تفرعها إلى نسيالات وكذلك دورها في آلية التحمل المناعي وهي أمور أمكن التوصل إليها جزئيا عن طريق نقل هذه المورثات للفئران. أما الآن فإن مورثات مستقبل خلايا التاء أصبحت أداة رئيسية في دراسة آلية التعرف المناعي في خلايا التاء وكذلك لمعرفة نشأة الأورام الخبيثة في هذه الخلايا.

منذ أواخر الثمانينيات وحتى يومنا هذا انصب إهتمامنا في دراسة التحوير الوراثي في الفئران وذلك في ضوء التقدم الذي تحقق باستخدام الخلايا الجذعية الجنينية واكتشافنا أن حقن تلك الخلايا في كيس الأورمة يساهم في نشأة الخلايا الانباتية للأجنة ويسمح بالتالي بانتقال المادة الوراثية إلى جنين الفأر. وقد استطعنا خلال السنوات الخمس الماضية من اعداد نماذج حيوانية مثيرة الاهتمام للاستفادة منها في دراسات المناعة ومازلت جهودنا في هذا الصدد مستمرة.

إن ما أجريناه من بحوث في مختبرنا ليست سوى جزء يسير من جهد هائل ينشد زيادة المعرفة عن كيفية نشأة خلايا التاء وقدرتها على التعرف. ولكن يحدونا الأمل في أن تسهم هذه الأعمال مجتمعة في زيادة فهمنا لوظائف خلايا التاء وفي مساعدتنا في اسكات أو زيادة بعض الاستجابات النوعية لخلايا التاء مما يسمح لنا بالسيطرة على المشكلات المناعية كأمراض المناعة الذاتية ورفض الأعضاء وكذلك نأمل أن تساعدنا هذه الدراسات في كسب المعرفة ضد الأمراض المعدية وفي تطوير عقاقير جديدة تقوم على أساس العلاج المناعي للسرطان.

إن ما نلته من تقدير لا يعتبر تقديراً ليّ وحدي فلا بد أن أنوه بالعديدين ممن ساعدوني من الباحثين في مختبري خلال الخمس عشرة سنة الماضية والذين أدين لهم بالكثير. ولا بد كذلك أن أعبر

عن شكري لمعهد أوناريو للسرطان وجامعة تورنتو والمؤسسات الكندية التي قدمت لي الدعم. كما لا يسعني إلا أن أعبر عن امتناني لزوجتي وأطفالي لتفهمهم لطبيعة عملي وصبرهم على مايسببه لهم من إرباك لا ينتهي.

والشكر لكم جميعا.

Speech of
PROFESSOR TAK WAH MAK
Co-winner of the 1995 King Faisal International Prize
for Medicine (Molecular Immunology)

Your Royal Highness Prince Sultan ibn Abd Al-Aziz,
Your Royal Highnesses,
Your Excellencies,
Distinguished Guests,

I am delighted and honoured to be a Co-recipient of The King Faisal International Prize for Medicine. I would, of course, like to thank The King Faisal Foundation for acknowledgment of our work, and for recognizing immunology as an important area of modern medical science. Obviously, our work on T Cell recognition and development is only a small part of a much greater effort to understand how T Cell can influence the immune system and consequently impact on a variety of different diseases, like those of tissue transplantation, tumor rejection, autoimmune diseases and infection.

The King Faisal Foundation has previously demonstrated its understanding of the urgency and importance of research on infectious diseases such as malaria and AIDS. The support given here to me, and thus to the field of immunology, is indeed an indication that the scientific community believes in the importance of immunology to new progress in the cure of disease throughout the world. With the continuing threat of AIDS, the emergence of drug-resistant diseases like tuberculosis, and the failure to eradicate vector-borne diseases in equatorial regions, there is indeed ever greater significance to unraveling the basic mechanisms of the immune system in protection and pathology of disease.

Modern biological science is an overlap of many different fields and specialities, which allows investigators like myself to move across disciplines. Like many others in the 1970s, I began my training as a

virologist, in. my case working on picornovirus with Roland Rueckert and John Colter. Later I worked on hematopoiesis and retroviruses with E. A. McCulloch and Howard Temin. During those years I had the opportunity to learn many of the then new techniques of molecular biology, which gave me the tools to venture into the rapidly expanding field of immunology in the early 1980s. I began with the attempt to clone genes involved in T Cell differentiation and antigen recognition. I was motivated by the knowledge that many T cell-specific gene-products were expressed at various stages of T cell development, and that these molecules were undoubtedly involved in T cell antigen-recognition and selection.

Without a doubt, the most elusive and intriguing genes in T cells were those coding for antigen recognition. However, being a relatively small laboratory with no prior achievements in immunology, it would have been foolhardy—and indeed difficult to justify—a research project that had as its sole objective the cloning of the T cell receptor genes. We simply set out to isolate T cell specific genes involved in differentiation and function. If this approach was to work, we had to assume that the T cell receptor genes were T cell specific; in addition, we had to rely on DNA subtraction, a method with little previous application in eukaryotic genetics. We certainly could not count on our strategy delivering us the T cell receptor. So it was with great astonishment, and after the isolation and characterization of thousands of T cell-specific clones, that Yusuke Yanagi and myself cloned the T cell receptor in. 1983. In modern science it is uncommon that any one laboratory is working alone on an important project. As it happened, that very year the group of Mark Davis at Stanford University cloned the same T cell receptor gene using an approach identical to ours.

Cloning the T cell receptor did turn out to be. of significance to the field of immunology. It was very important, for example, to clearly establish a one receptor model for T cells - a paradigm that relied heavily on structural data for MHC-peptide complexes. But perhaps the most exciting employment of TCR genes was in the delineation of thymic selection events and mechanisms of immune tolerance, developments made possible in part by the advent of T cell receptor transgenic mice. Now TCR genes are used as standard tools to study T cell recognition development and T cell malignancies.

Towards the end of the 1980s our laboratory became involved in a theme that has preoccupied us ever since – we have been producing and analyzing

genetically modified mice. The ability to generate these animals was made possible in the 1980s by new advances in the manipulation of embryonic stem (ES) cells, and by the discovery that ES cells injected into blastocytes would contribute to germ cell embryogenesis and allow transmission of genetic material. In the past five years we have produced a number of interesting animal models for the study of immunology. Our efforts continue along these lines today.

Our laboratory's work is only one small part of a very large effort to better understand T cell development, amid recognition. Collectively, however, I hope these explorations into T cell function will help us in our efforts to silence or augment specific T cell responses, and allow us to control autoimmunity and transplant rejection, win the fight against infectious disease, and succeed in the development of immunologically-based therapies against cancer.

Today's award must not recognize only my efforts, but must also pay tribute to the many people who have been associated with the laboratory throughout the last 15 years - whom I am indebted. Acknowledgment should also be given to the Ontario Cancer Institute, the University of Toronto, and the granting agencies in Canada which have supported our work. I am also grateful to my wife and children for their understanding, and for graciously tolerating a hectic and unending schedule.

Thank you.