التمرين الأول	12ن
الجزء الأول : 3.25 ✓ اقتراح فرضية تفسر القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC-X باستغلال للوثيقة(1) : **ـ استغلال الوثيقة(1):** *يتبين من الشكلين (أ) و (ب) من الوثيقة (1) و اللذان يمثلان منحنيات تغيرات كمية الأجسام المضادة IgG في الدم عند طفل سليم و آخر مصاب بـ DISC - X على الترتيب أن :	0.125
ـ قبل الولادة : كمية الأجسام المضادة IgG مصدرها الأم متزايدة في الدم عند كلا الطفلين السليم و المصاب بـ DISC - X لتبلغ حوالي 100% خلال الولادة .	0.25
ـ بعد الولادة : ** كمية الأجسام المضادة IgG التي مصدرها الام تتناقص في الدم عند كلا الطفلين السليم و المصاب بـ DISC - X لتنعدم في حوالي الشهر 6 بعد الولادة .	0.25
** بينما تزيد تدريجيا في دم الطفل السليم ابتداء من يوم ولادته لتبلغ أكثر من 50% بعد 18 شهر من الولادة	0.25
**في حين تبقى منعدمة عند الطفل المصاب بـ DISC - X منذ ولادته .	0.25
استنتاج : يتميز الطفل المصاب بـ DISC - X بعدم قدرته على تركيب الأجسام المضادة IgG	0.25
ـ فما سبب ذلك ؟ ـ الإجابة يقدمها الشكل (ج) من نفس الوثيقة الذي يمثل جدولا لتطور عدد الخلايا اللمفاوية LT و LB عند الطفلين السليم و المصاب بـ DISC - X قبل و بعد 15 يوم من حقنهما بأناتوكسين الكزاز ، حيث نلاحظ :	0.25
← عند الطفل السليم : زيادة عدد LB من $0.1\ X10^7$ /L إلى $0.4\ X10^7$ /L و كذا زيادة في عدد LT من $1.5X10^7$/L إلى $3X10^7$ /L أي تم تكاثر الخلايا المناعية LB و LT بعد حقن الأناتوكسين بشكل طبيعي .	0.5
← بينما عند الطفل المصاب بـ DISC - X : رغم حقن الطفل بالأناتوكسين الكزازي يبقى عدد LB ثابتا $0.1\ X10^7$ /L أي عدم تكاثرها و انعدام الخلايا LT قبل وبعد الحقن .	0.5
استنتاج : يتميز الطفل المصاب بـ DISC - X بغياب الخلايا LT.	0.25
← **و منه الفرضية المقترحة :** يعود القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC - X الى غياب الخلايا LT بنوعيها LT8 المتدخلة في الرد المناعي الخلوي و كذا الخلايا LT4 المحفزة المحورية المتدخلة في الرد المناعي النوعي الخلطي والخلوي معا و ذلك لعدم نشأتها في النقي الأحمر للعظام نتيجة طفرة .	0.75

الجزء الثاني : 7.25

المصادقة على صحة الفرضية المقترحة سابقا ، وإبراز أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـ DISC-X باستغلال الوثيقتين (2) و (3) :

ـ استغلال الوثيقة (2) :

0.125 ⋆يتبين من الوثيقة (2)التي تمثل رسما تخطيطيا لإحدى خطوات تشكل الخلايا LT عن تمايز (اكتساب خصائص بنيوية جديدة) الخلايا الإنشائية (الجذعية) في النقي الأحمر للعظام في الحالة الطبيعية و حالة الإصابة بمرض ـDISC-X،أن:

← عند الطفل السليم :

0.75 تظهر الخلايا الإنشائية المنتجة للـ LT سليمة ، ركبت مستقبل غشائيIL7ـR يتكون من تحت وحدتين(α وγC) ، فظهر ببنية فراغية طبيعية تضم موقع خاص يتثبت به الأنترلوكين IL7 لوجود تكامل بنيوي ،فيرسل رسالة تنشيط داخلية فيحفزها على التطور و التمايز إلى LT في نقي العظم الأحمر.

← أما عند الطفل المصاب بـ DISC-X :

0.75 تظهر الخلية الإنشائية المنتجة للـ LT غير طبيعية ركبت مستقبل غشائي IL7R يتكون من تحت وحدة واحدة فقط هي α ،غياب تحت الوحدةγC في وجود طفرة مست المورثة Gamma C في الصبغي X ، فظهرت البنية الفراغية للمستقبل الغشائي IL7R غير طبيعية و غير وظيفية ، غياب موقع تثبيت الأنترلوكين IL7 فلا يتم تثبته ، لا يتم إرسال رسالة تنشيط داخلية و لا يتم تحفيزها على التطور و التمايز فلا تتشكل الخلايا LT في نقي العظم الأحمر.

0.25 استنتاج : ترتبط الإصابة بمرض DISC-X بعدم تطور وتمايز الخلايا الإنشائية إلى خلايا LT في النقي الأحمر للعظام .

هذه النتائج تسمح بالمصادقة :

0.75 يعود حدوث القصور المناعي خلال الإصابة بـ DISC-X إلى وجود طفرة تمس المورثة γC من الصبغي الجنسي X عند الخلايا الإنشائية في نقي العظم الأحمر مما يؤدي إلى عدم تشكل الخلايا LT بالعضوية :

حيث بغياب LT8 مصدر LTC المنفذة في الرد المناعي الخلوي و بغياب LT4 المحفزة المحورية مصدر الخلايا LTh المفرزة للـIL2 وحتى رغم وجود LB لا يتم تحفيزها على التكاثر و التمايز إلى خلايا بلاسموسيت المنفذة المنتجة للأجسام المضادة في الرد المناعي الخلطي يتسبب في غياب كلا الاستجابتين المناعيتين الخلطية و الخلوية معا ومنه الإصابة بالقصور المناعي فتصبح العضوية عرضة لجميع العوامل الممرضة.

0.25 و هذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة سابقا التي تنص على .....

ـفهل من علاج لذلك ؟

0.25 الاجابة يقدمها الشكل (أ) من الوثيقة(3) الذي يمثل رسما تخطيطيا لمبدأ العلاج الوراثي الموجه ضد مرض ـDISC-X، حيث يلاحظ أن هذا العلاج يتم وفق الخطوات التالية :

6⋆0.25 ① يتم التخلص من المادة الوراثية ARNلفيروس قهقري

② التعديل الوراثي للفيروس بحقن المورثة المشرفة على تركيب السلسلة γC من المستقبل الغشائي IL7R، فيحول الفيروس القهقري إلى فيروس غير ضار و ناقل للمعلومة الوراثية المرجوة

③ حقن الفيروس في النقي الأحمر للعظام للطفل المصاب فيستهدف الخلايا الانشائية

④ تحرير المادة الوراثية ADN المحقونة بالخلية المستهدفة فيتم دخوله إلى النواة و دمجه في ADN الخلية الإنشائية و يتم استنساخه

⑤ الـARNm الناتج يتم ترجمته إلى البروتين الضروري المتمثل في السلسلةγC من المستقبل الغشائي IL7R

⑥ فيظهر المستقبل الغشائي IL7R على غشاء الخلية ببنية فراغية طبيعية و وظيفية

0.25	**استنتاج :** يسمح العلاج الوراثي باستعادة الخلايا الانشائية في النقي الأحمر للعظام لقدرة تركيب السلسلةγC من المستقبل الغشائي IL7R ليصبح هذا الأخير ببنية فراغية طبيعية و وظيفية . **فهل هذا العلاج ناجع بالتأكيد ؟**
0.25	**الإجابة يقدمها الشكل(ب) من الوثيقة(3) الذي يمثل أعمدة لنسبة الكروم المشع المتحررة في وسطين ① و ② :**
0.5	في الوسط ① :في وجود خلايا مناعية للطفل المصاب قبل العلاج الوراثي مع خلايا من نفس عضويته مصابة و موسومة بالكروم المشع Cr^{51} يلاحظ أن نسبة الكروم المشع في السائل الطافي لا تتعدى 30% و هي النسبة الطبيعية المنتشرة عبر الغشاء . ومنه عدم تخريب الخلايا المصابة في غياب الخلايا LTC المنفذة .
0.5	بينما في الوسط ② : في وجود خلايا مناعية للطفل المصاب بعد العلاج الوراثي مع خلايا من نفس عضويته مصابة و موسومة بالكروم المشع Cr^{51} يلاحظ أن نسبة الكروم المشع في السائل الطافي تتعدى 60% و هي النسبة تفوق النسبة الطبيعية المنتشرة عبر الغشاء. ومنه تم تخريب الخلايا المصابة في وجود الخلايا LTC المنفذة .
0.25	**ومنه نستنتج :** أن العلاج الكيميائي أعاد للطفل قدرة تشكيل الخلايا LT4 و LT8 معا في النقي الأحمر للعظام .
0.5	**هذه النتائج تسمح بإبراز أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـــ DISC – X حيث :** سمح العلاج الوراثي باستعادة الخلايا الانشائية في النقي الأحمر للعظام لقدرة تركيب السلسلةγC الى جانب السلسلة α وبالتالي تركيب المستقبل الغشائي IL7R ليصبح هذا الأخير ببنية فراغية طبيعية و وظيفية يسمح بتثبيت IL7 و بالتالي يتم تنشيطها الداخلي على التطور و التمايز و تشكيل الخلايا LT بنوعيها : LT8 مصدر الخلايا المنفذة LTC و الخلايا LT4المحفزة مصدر خلايا LTh المفرزة للأنترلوكين IL2 فتستعيد العضوية مناعتها النوعية الخلطية و الخلوية معا وبالتالي نجاعة العلاج الوراثي في التغلب على المرض DISC – X .

1.5

الجزء الثالث: توضيح بمخطط أصل القصور المناعي عند الطفل المصاب بمرض DISC-X مقارنة بالطفل السليم:

