DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 septembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MOREEWS Marion**

Titre de la thèse : *« Rôle des variants de PRKCD, IKZF1 et LYN dans l'homéostasie lymphocytaire B et le développement du lupus érythémateux systémique juvénile »*

Résumé

Le lupus systémique érythémateux (LES) est une maladie auto-immune rare pouvant affecter divers organes. Le LES apparaît habituellement chez l'adulte et moins fréquemment chez les enfants, où la pathologie est plus sévère. Certaines formes de LES associées à la mutation d'un seul gène ont été récemment identifiées, essentiellement dans les LES juvéniles. Une large cohorte de patients a été constituée sur laquelle des analyses génétiques à grande échelle ont été réalisées. Au sein des gènes exprimés dans les lymphocytes B, un variant de *PRKCD* a été identifié dans une famille ainsi que des variants de *LYN* et de *IKZF1* dans une autre famille. Du fait de la rareté des échantillons pédiatriques, il est difficile d'étudier les conséquences fonctionnelles des variants sélectionnés à partir de matériel humain. Pour cette raison, nous avons généré plusieurs modèles murins ayant les mêmes mutations que celles retrouvées chez les patients. L'objectif de mes travaux de thèse était d'une part de déterminer l'effet des nouveaux variants sur la fonctionnalité des protéines IKAROS et LYN, d'étudier le phénotype des modèles murins porteurs de ces mutations et d'autre part de confirmer le rôle de la mutation homozygote de *PRKCD* G510S dans le développement du LES, de réaliser un immunophénotypage approfondi du modèle murin et de disséquer les mécanismes moléculaires altérées.