



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Soutenance de thèse

Madame Elettra SANTORI

Titulaire d'un Master en biologie moléculaire et cellulaire
de l'Université de Rome « Tor Vergata »

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de

Doctorat ès sciences de la vie (PhD)

de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**THE ROLE OF THE WISKOTT-ALDRICH SYNDROME
PROTEIN (WASP) IN IMMUNE REGULATION**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Fabio CANDOTTI

Cette soutenance aura lieu le

vendredi 19 janvier 2018 à 17h00

à l'Auditoire B301, CLE, chemin des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

05.01.2018

Le rôle de la protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) dans la régulation de la réponse immunitaire

Elettra Santori

Département d'Allergie et d'Immunologie

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est un déficit immunitaire primitif rare qui affecte uniquement les hommes. Il s'agit d'une maladie génétique due à une mutation du gène de la protéine WASP et se manifeste par une thrombocytopénie, de l'eczéma et une immunodéficience. En plus du risque accru d'infections et de lymphomes, les patients souffrant de ce syndrome ont de forts risques de développer des troubles auto-immuns, c'est-à-dire de subir des attaques de leur propre système immunitaire censé les défendre contre les infections et le développement de cancer. Cette combinaison particulière d'immunodéficience et d'auto-immunité illustre bien les profondes altérations du système immunitaire de ces patients, à la fois incapable de se débarrasser efficacement des microbes mais trop agressif contre son organisme. Ces troubles résultent d'un défaut de production ou de fonction de la protéine WASP qui joue un grand rôle dans la régulation du système immunitaire, et notamment sur l'activation des lymphocytes.

Durant ce travail de thèse, nous avons pu étudier le rôle de N-WASP, une autre protéine de la régulation immunitaire dans le contexte du syndrome de Wiskott-Aldrich et mis en évidence son rôle essentiel dans le déclenchement de troubles auto-immuns déclenchés par les lymphocytes B, ces cellules normalement productrices d'anticorps protecteurs contre les microbes. Nous avons également identifié le rôle crucial de WASP pour le bon fonctionnement des lymphocytes T régulateurs qui jouent le rôle de garde-fou et empêche le déclenchement des syndromes auto-immuns. Dans le contexte du syndrome de Wiskott-Aldrich, nous avons pu montrer que le défaut de production de WASP handicape ces cellules régulatrices et les empêchent de correctement réprimer l'activité d'autres cellules immunitaires ce qui conduit à une agressivité de ces cellules contre l'organisme du patient.

Finalement, nous avons mis au point des techniques de culture permettant d'obtenir des cellules souches hématopoïétiques en laboratoire à partir de cellules adultes reprogrammées en cellules équivalentes de cellules souches embryonnaires. Ces techniques nous permettront d'étudier plus en profondeur les mécanismes pathologiques liés au défaut de WASP mais également nous offrent la perspective de développer une thérapie cellulaire pour ces patients qui souffrent d'une maladie génétique à l'heure actuelle sans traitement efficace.