

## ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multifactorial systemic autoimmune disease with complex etiology including genetic variations, environmental triggers, and cytokine dysregulation. Cytokines play an important role in intercellular communication transduced by signaling cascades named JAK-STAT signaling pathway. TYK2, the first member of the JAK family to be identified, is a significant contributor to regulating various signal transduction pathways downstream of cytokine receptors associated with IL-23, IL-12, IFN $\alpha$ , and IFN $\beta$ . This research focused on TYK2 as a mediator of JAK-STAT signaling and the D810V allele, which is a rare variant found in autoimmune patients in the pseudokinase domain of TYK2. This research aims to determine the effect of *Tyk2 D830V* on Th cell differentiation and immunophenotype. This research used an experimental design. Data was acquired on LSRFortessa or LSRFortessa x20 flow cytometer, and analysis was performed using FlowJo v10.8.1 software and GraphPad Prism v.10. To assess the impact of the D830V variant on TYK2 function in mice, immunophenotyping was performed on splenocyte and bone marrow which focussed on B cells and T cells. In contrast to our hypothesis and previous in vitro studies, my results indicated that TYK2 D830V acts as a LOF allele. There was an overall tendency towards phenotypes that were consistent with a knockout allele. While, the effect of *TYK2 D830V* on Th cell differentiation showed reduced cytokine production.

**Keywords:** SLE, autoimmune, cytokine, TYK2, D830V

## ABSTRAK

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) merupakan penyakit autoimun sistemik multifaktorial dengan etiologi kompleks termasuk variasi genetik, pemicu lingkungan, dan disregulasi sitokin. Sitokin memainkan peran penting dalam komunikasi antar sel yang ditransduksi oleh kaskade sinyal yang disebut jalur sinyal JAK-STAT. TYK2, anggota keluarga JAK pertama yang diidentifikasi, merupakan kontributor signifikan dalam mengatur berbagai jalur transduksi sinyal di hilir reseptor sitokin yang terkait dengan IL-23, IL-12, IFN $\alpha$ , dan IFN $\beta$ . Penelitian ini berfokus pada TYK2 sebagai mediator pensinyalan JAK-STAT dan alel D810V yang merupakan varian langka yang ditemukan pada pasien autoimun dalam domain pseudokinase TYK2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Tyk2 D830V terhadap diferensiasi sel Th dan imunofenotipe. Penelitian ini menggunakan desain eksperimen. Data diperoleh pada flow cytometer LSRFortessa atau LSRFortessa x20, dan analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak FlowJo v10.8.1 dan GraphPad Prism v.10. Untuk menilai dampak varian D830V terhadap fungsi TYK2 pada tikus, dilakukan immunophenotyping pada splenosit dan sumsum tulang yang berfokus pada sel B dan sel T. Berbeda dengan hipotesis kami dan penelitian *in vitro* sebelumnya, hasil saya menunjukkan bahwa TYK2 D830V bertindak sebagai alel LOF. Ada kecenderungan keseluruhan terhadap fenotipe yang konsisten dengan alel knockout. Sedangkan efek TYK2 D830V terhadap diferensiasi sel Th menunjukkan penurunan produksi sitokin.

**Kata Kunci:** SLE, autoimun, sitokin, TYK2, D830V