



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

### **Madame Tugba KESKIN**

Titulaire d'un Master en sciences  
de la *Middle East Technical University*, Turquie

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de  
**Doctorat ès sciences de la vie (PhD)**  
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

### **Hunting for tumor initiating cells by visualizing mir145 expression level in Ewing Sarcoma**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Ivan STAMENKOVIC

Cette soutenance aura lieu le

**Vendredi 14 décembre 2018 à 17h00**

Auditoire Georges Spengler, Institut de pathologie, CHUV,  
Rue du Bugnon 25, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

## **IDENTIFICATION des CELLULES SOUCHES CANCEREUSES**

**dans le SARCOME de EWING par DETERMINATION des NIVEAUX D'EXPRESSION du mir145**

**Institute Universitaire de Pathologie - CHUV  
Tugba KESKIN**

### **Résumé**

Les tumeurs sont des entités hétérogènes composées des diverses populations cellulaires ayant différentes modifications génétiques et épigénétiques. Au sein de cette diversité, les cellules souches cancéreuses (CSC) sont suggérées comme étant la force motrice des tumeurs, ayant la capacité d'initier la croissance tumorale ainsi que la responsabilité des récurrences, la résistance à la chimiothérapie et les métastases. Le développement de thérapies ciblant les CSC est ainsi essentiel et nécessite l'identification, l'isolation et la caractérisation précises et détaillées de cette sous population cellulaire à partir des tumeurs primaires.

Un important répertoire de marqueurs de surface a été utilisé pour détecter et isoler les CSC dans diverses tumeurs. Bien que certains de ces marqueurs ont été utiles, aucun n'est spécifique pour les CSC. De plus l'expression des marqueurs couramment utilisés n'a pas de rôle significatif dans la carcinogénèse. Ces limites indiquent le besoin de développer de nouvelles approches pour identifier et isoler les CSC qui pourraient fidèlement refléter leurs propriétés intrinsèques.

Nos études précédentes ont montré que les microRNA 145 (mir-145) est réprimé dans les initiatrices du sarcome d'Ewing (EwS). De plus, son expression corrèle avec la différenciation des CSC et la perte de leur tumorigénicité. Ainsi, un système rapporteur qui puisse détecter les taux d'expression intracellulaires de mir-145 pourrait fournir une stratégie efficace pour distinguer les cellules ayant divers degrés de plasticité à l'intérieur de la masse tumorale.

Dans ce travail nous avons généré un système rapporteur basé sur la protéine fluorescente verte (GFP) qui permet l'identification et la purification des cellules primaires d'EwS qui ont divers degrés d'expression et d'activité de mir-145. Nos résultats montrent que ce système rapporteur est capable de distinguer et de nous permettre d'isoler des cellules primaires d'EwS ayant différentes capacités tumorigéniques en relation avec leur expression de mir-145.

Les résultats de ce projet pourraient contribuer à une compréhension plus détaillée des cellules initiatrices des tumeurs dans l'EwS, qui à son tour pourrait mener au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à éliminer les CSC du EwS.