Rencontres scientifiques des Grands Causses

29 septembre 2015

Signatures mutationnelles et évolution clonale des tumeurs

Eric Letouzé

Equipe "Génomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides", INSERM U1162



Institut national de la santé et de la recherche médicale



PLAN

1. Signatures mutationnelles

1.1) Principe des analyses de signatures mutationnelles1.2) Application aux cancers du foie

2. Evolution clonale des tumeurs

2.1) Introduction à l'évolution clonale des tumeurs
2.2) Approche 1 : plusieurs tumeurs d'un même patient
2.3) Approche 2 : plusieurs prélèvements d'une même tumeur
2.4) Approche 3 : au sein d'un même échantillon tumoral

PLAN

1. Signatures mutationnelles

1.1) Principe des analyses de signatures mutationnelles

1.2) Application aux cancers du foie

2. Evolution clonale des tumeurs

2.1) Introduction à l'évolution clonale des tumeurs
2.2) Approche 1 : plusieurs tumeurs d'un même patient
2.3) Approche 2 : plusieurs prélèvements d'une même tumeur
2.4) Approche 3 : au sein d'un même échantillon tumoral

Les spectres mutationnels diffèrent en fonction du type tumoral (version 2002)





Les spectres mutationnels diffèrent en fonction du type tumoral (version 2015)



Different cancers have different mutation rates:

Different cancers display different types of mutations:



Lawrence et al., Nature 2013

Le spectre mutationnel d'une tumeur reflète l'accumulation de plusieurs processus mutagènes



MÉTHODE : Extraire les signatures mutationnelles à partir de données de séquençage à haut débit

 The mutational landscape of a tumor results from the combination of several mutational processes operative with different intensities.



Alexandrov et al., Cell Rep 2013

 The problem is to find the mutational processes (P) and the exposures (E) while only knowing the mutational pattern of each sample (M).



 This is similar to the cocktail party problem, and can be solved with the non-negative matrix factorization (NMF) algorithm. Application of this method to >7,000 cancers identifies 21 signatures, associated with known or new oncogenic mechanisms.



Alexandrov et al., Nature 2013



Association of signatures with tumor type and etiology:

-> Most signatures remain to be explained!

PLAN

1. Signatures mutationnelles

1.1) Principe des analyses de signatures mutationnelles1.2) Application aux cancers du foie

2. Evolution clonale des tumeurs

- 2.1) Introduction à l'évolution clonale des tumeurs
- 2.2) Approche 1 : plusieurs tumeurs d'un même patient
- 2.3) Approche 2 : plusieurs prélèvements d'une même tumeur
- 2.4) Approche 3 : au sein d'un même échantillon tumoral

Le spectre mutationnel des carcinomes hépatocellulaires

Average mutational spectrum over 243 HCC analyzed by WES:



 Using the Wellcome Trust Sanger Institute method, we identified 8 distinct signatures in our HCC series:





• Not associated with smoking in our series.

Signature 16



- T>C mutations at AT[AGT] trinucleotides
- Liver-specific signature



Deux nouvelles signatures identifiées dans les CHC



Schulze, Imbeaud, Letouzé et al., Nat Genet 2015

Utilité clinique des signatures mutationnelles





Example 2 : Identify a predisposing mutation



PLAN

1. Signatures mutationnelles

1.1) Principe des analyses de signatures mutationnelles1.2) Application aux cancers du foie

2. Evolution clonale des tumeurs

2.1) Introduction à l'évolution clonale des tumeurs
2.2) Approche 1 : plusieurs tumeurs d'un même patient
2.3) Approche 2 : plusieurs prélèvements d'une même tumeur
2.4) Approche 3 : au sein d'un même échantillon tumoral

Le modèle d'expansion clonale



Nik-Zainal *et al.*, Cell 2012

Utiliser l'évolution clonale pour reconstruire l'ordre d'apparition des altérations génétiques

 Comparing the profiles of different clones can help reconstructing the order in which genomic alterations occured:



Approche 1 : plusieurs tumeurs d'un même patient

 Common breakpoints in recurrent bladder cancers can be used to reconstruct the timing of CNAs in cancer progression:



Letouzé et al., Genome Biol 2010

Analyse de couples adénome -> carcinome hépatocellulaire par séquençage exome

 Comparing the mutations in HCA and HCC from the same patients reveals the importance of *TERT* mutations for the transformation of *CTNNB1*-mutated adenomas:



Common sequence in HCA -> HCC progression:



Approche 2 : plusieurs prélèvements d'une même tumeur

 Multi-region sequencing reveals intra-tumor heterogeneity in 8/12 breast cancers:



-> Tumor heterogeneity should be considered when designing targeted therapy trials.

Primary tumor: transverse slice

' NE2

NW2

NE1

0

NW1

Lymph node

Primary surgery

Approche 3 : au sein d'un même échantillon tumoral

 Low-amplitude copy-number changes and mutations with a low allelic fraction reveal subclonal alterations:



VAF = Number of mutated reads/Total number of reads

Nik-Zainal et al., Cell 2012

Analyse sous-clonale multi-échantillons : Transformation adénome -> carcinome hépatocellulaire



-> There is clear evidence of multiple clones in the HCA. The HCC is derived from subclone 1, representing around 18% of tumor cells in the HCA sample:

Ordonner les duplications chromosomiques à l'aide des mutations



 The ratio of duplicated/non-duplicated mutations depends on the earliness of each duplication



• ... and can be used to infer the molecular time of each duplication:



• Timing chromosome duplications in hepatocellular carcinomas:



Molecular time distribution for recurrent chromosome duplications:



Conclusions

SIGNATURES MUTATIONNELLES

- Les échantillons tumoraux portent les traces des processus mutagènes auxquels ils ont été soumis
- Les signatures mutationnelles sont un formidable outil pour comprendre les liens entre expositions environnementales, prédispositions génétiques et cancer
- 31 signatures mutationnelles ont été identifiées à ce jour, dont une bonne moitié restent inexpliquées.

ÉVOLUTION CLONALE DES TUMEURS

- Comprendre l'évolution clonale des tumeurs est capital pour l'utilisation des marqueurs génétiques en clinique
- Diverses approches permettent de reconstruire l'évolution clonale et l'ordre d'apparition des altérations génétiques chez un patient
- Les données de séquençage génome complet nous offrent une vision dynamique du développement tumoral.