



IFSBM Module 11



IFSBM
INSTITUT DE FORMATION
SUPÉRIEURE BIOMÉDICALE

Mutational Signatures: Unveiling Cancer Etiology and Mechanisms

Sommaire

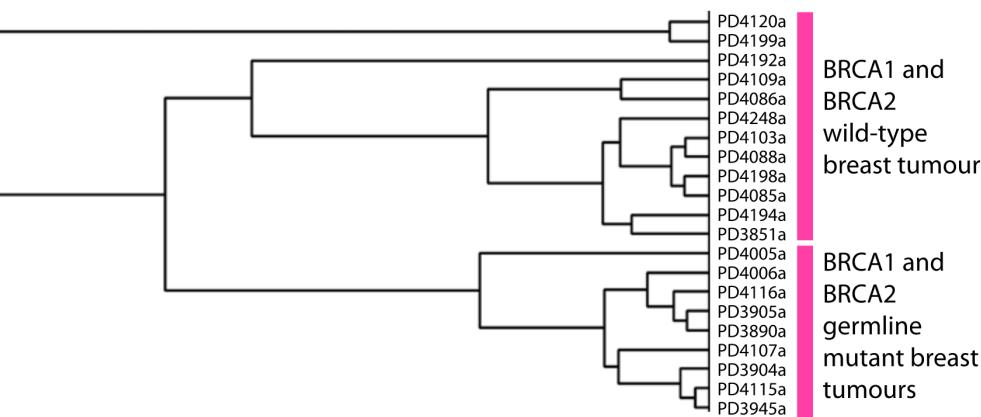
- 
1. Fondements – Découverte, Classification et Étiologie
 2. Nouvelles étiologies et mécanismes
 3. Thérapies et nouvelles directions

1.1 Registre archéologique

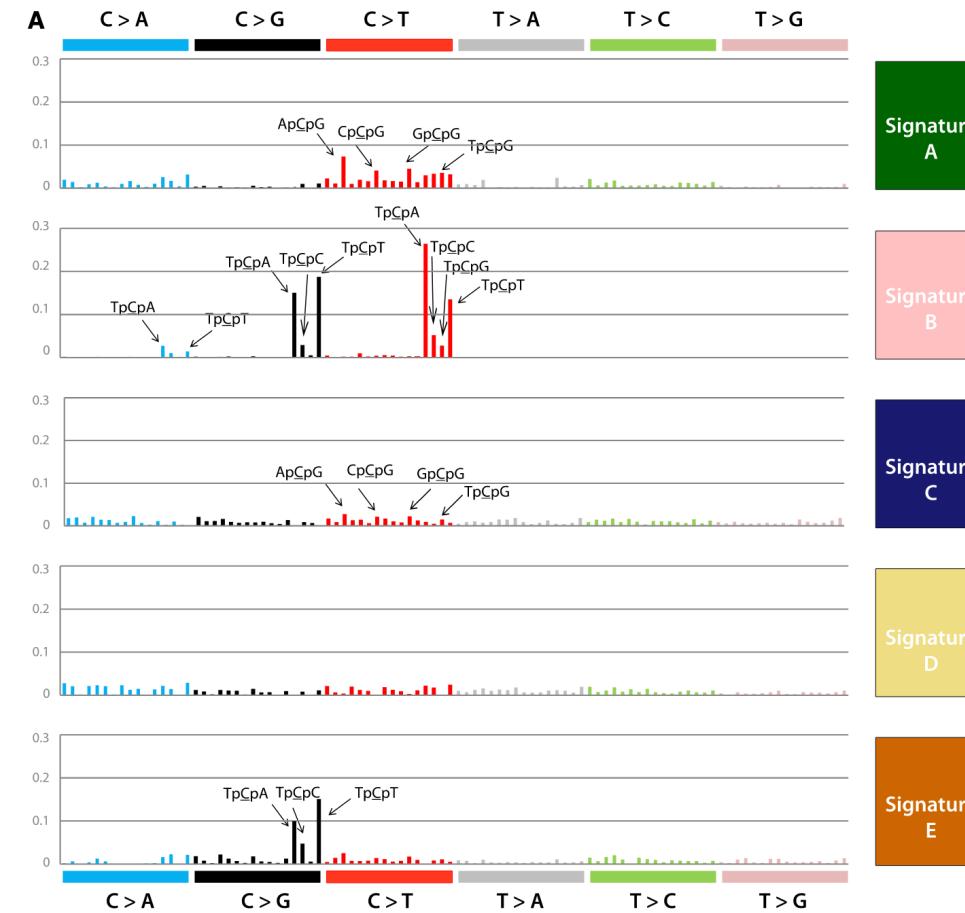
1. Mutations somatiques = somme des conséquences cumulées des processus de dommage et de réparation de l'ADN
2. Génome cancéreux = registre archéologique des processus qui ont été actifs

1.1 Registre archéologique

1. Mutations somatiques = somme des conséquences cumulées des processus de dommage et de réparation de l'ADN



21 WGS cancers du sein. N=184k SBS



APOBEC ?
(Yes, SBS2/13)

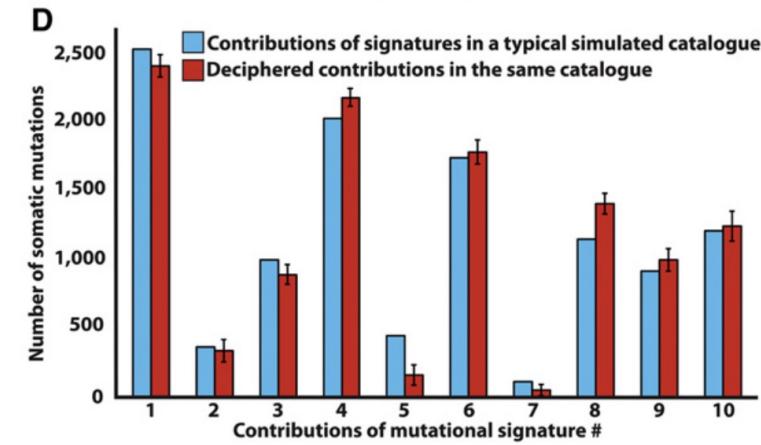
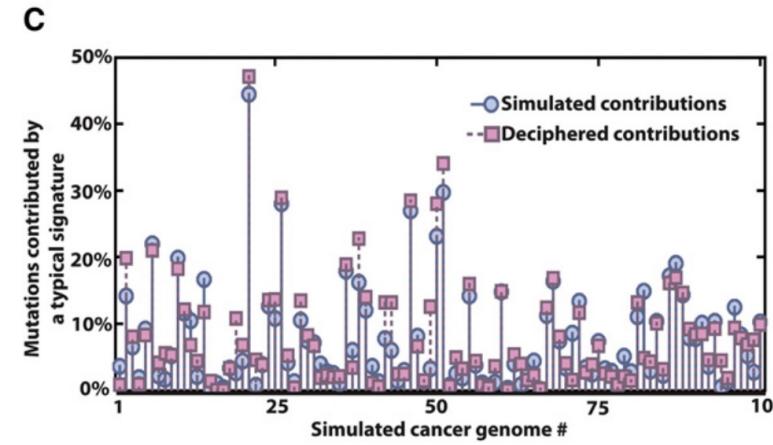
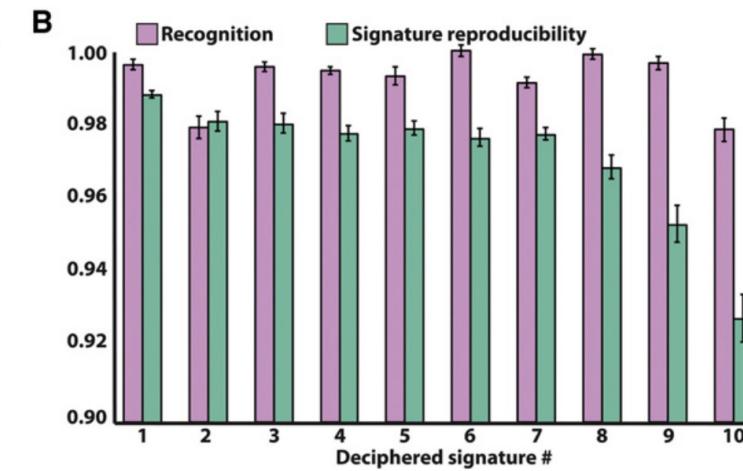
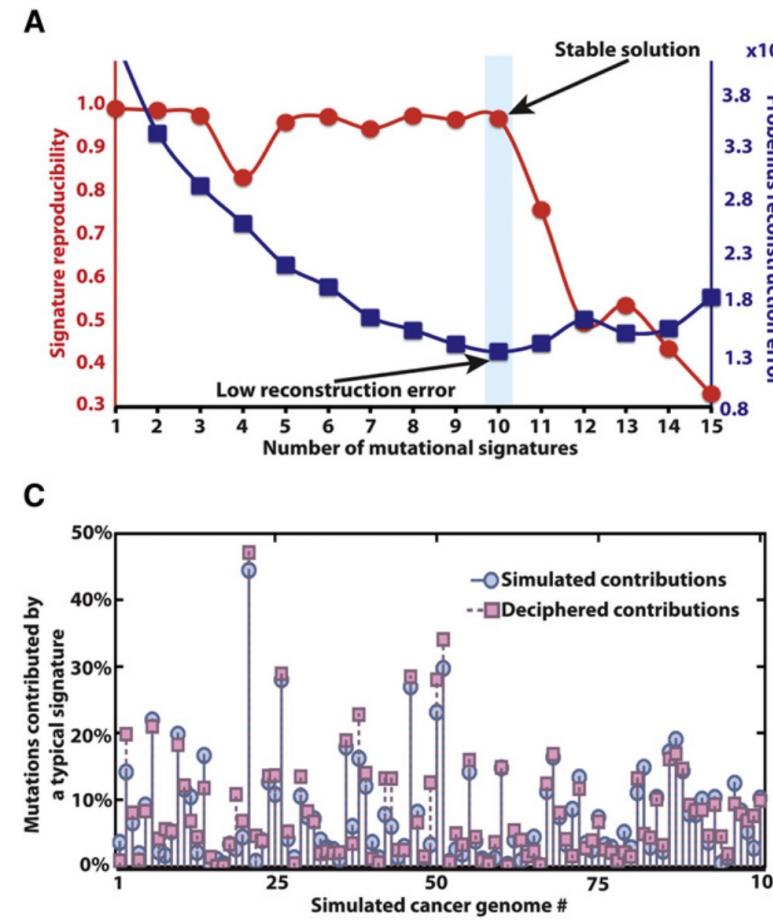
HRD (BRCA) ?
(Yes, SBS3)

1.1 Registre archéologique

1. Mutation et réparation

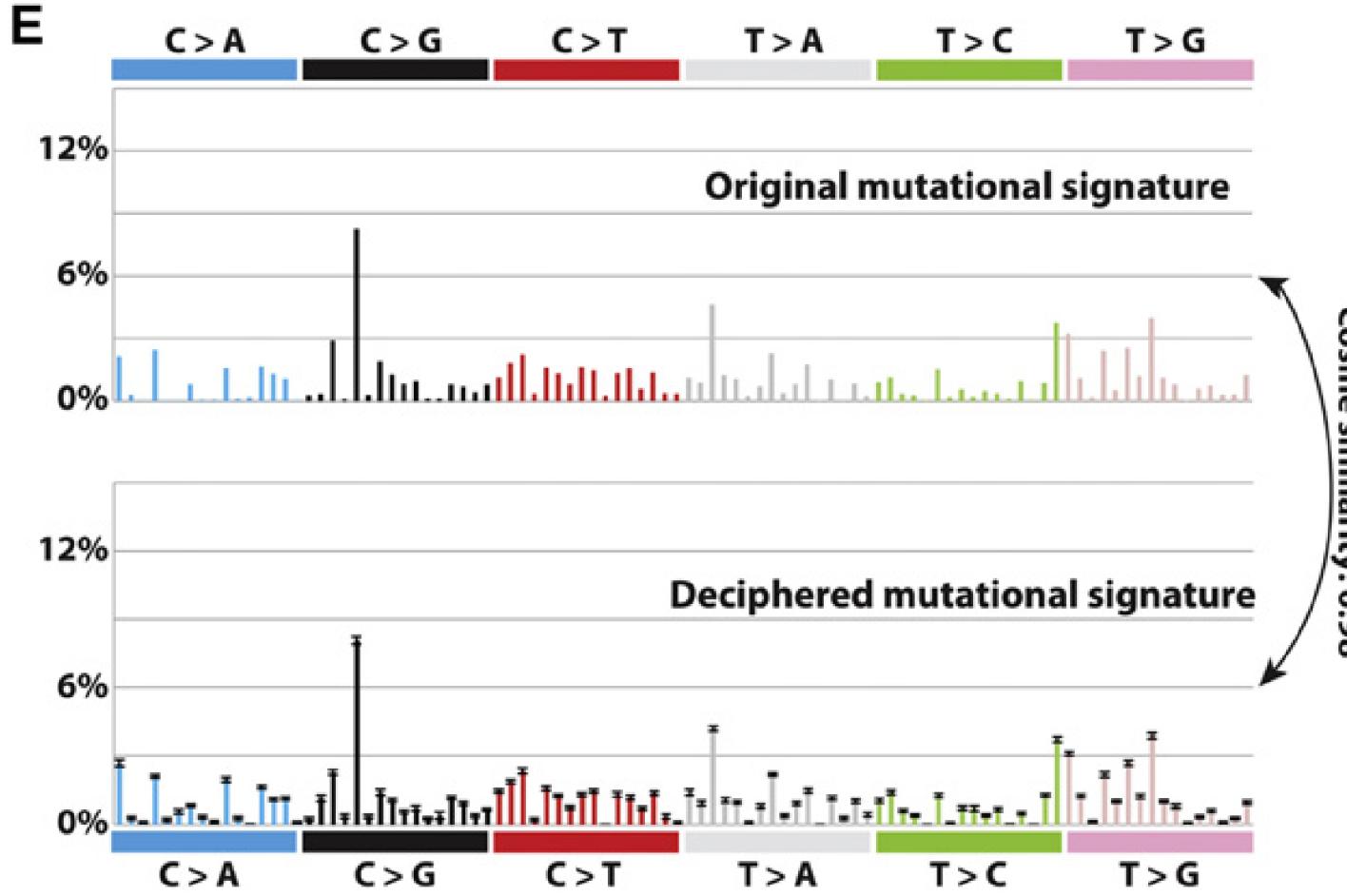
2. Génome

NMF



1.1 Registre archéologique

1. Mutations
réparatoires

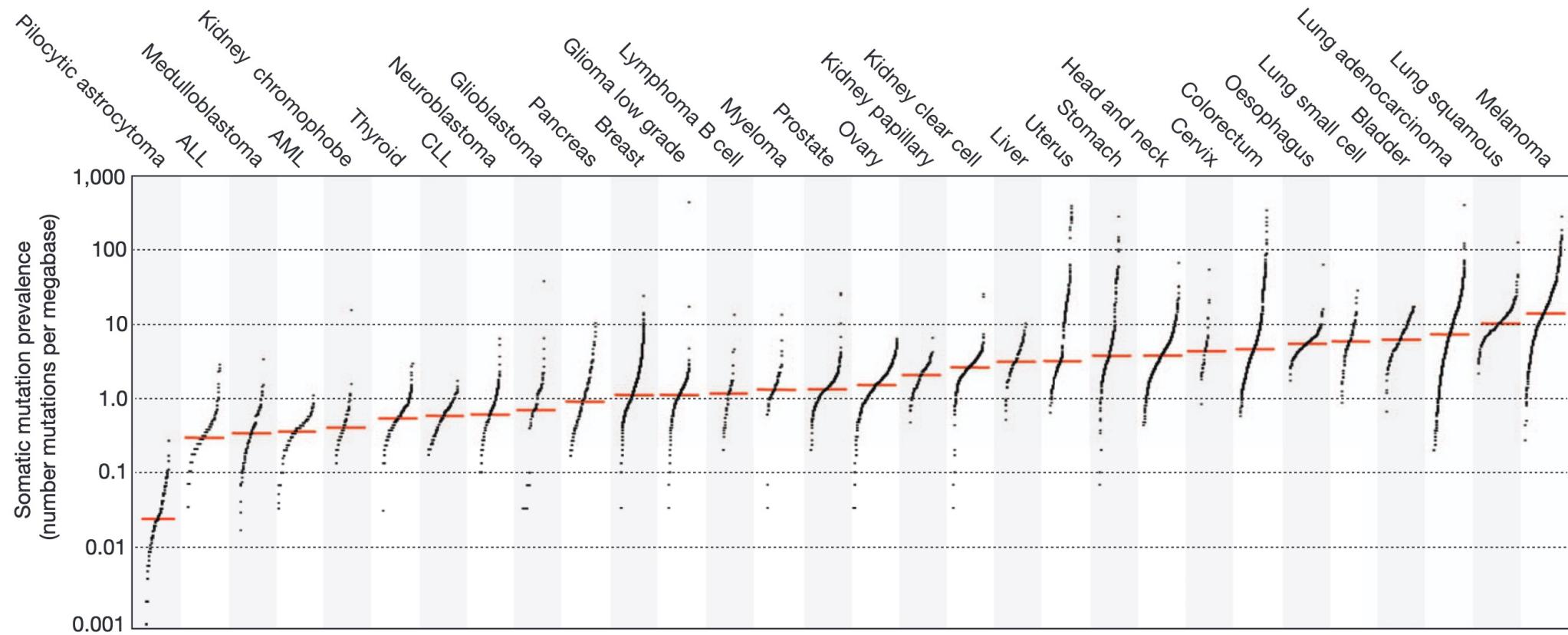


e dommage et de

1.2 Catalogues de référence

1. Mutations classes en plusieurs types
 - a. Single-base substitutions (SBS),
 - b. Insertions-Deletions (ID)
 - c. Double-base substitutions (DBS)
 - d. Copy number variations (CNV)
 - e. Structural variants (SVs)
2. Près de 200 signatures caractéristiques ont été identifiées, dont au moins 99 SBS, 20 DBS, 23 ID, 25 CN et 10 SV. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/>

1.2 Catalogues de référence



-> 7k exomes issus du TCGA

Australian Pancreatic Cancer Genome
Initiative et al. Nature. 2013

-> 30 signatures SBS96 décrites

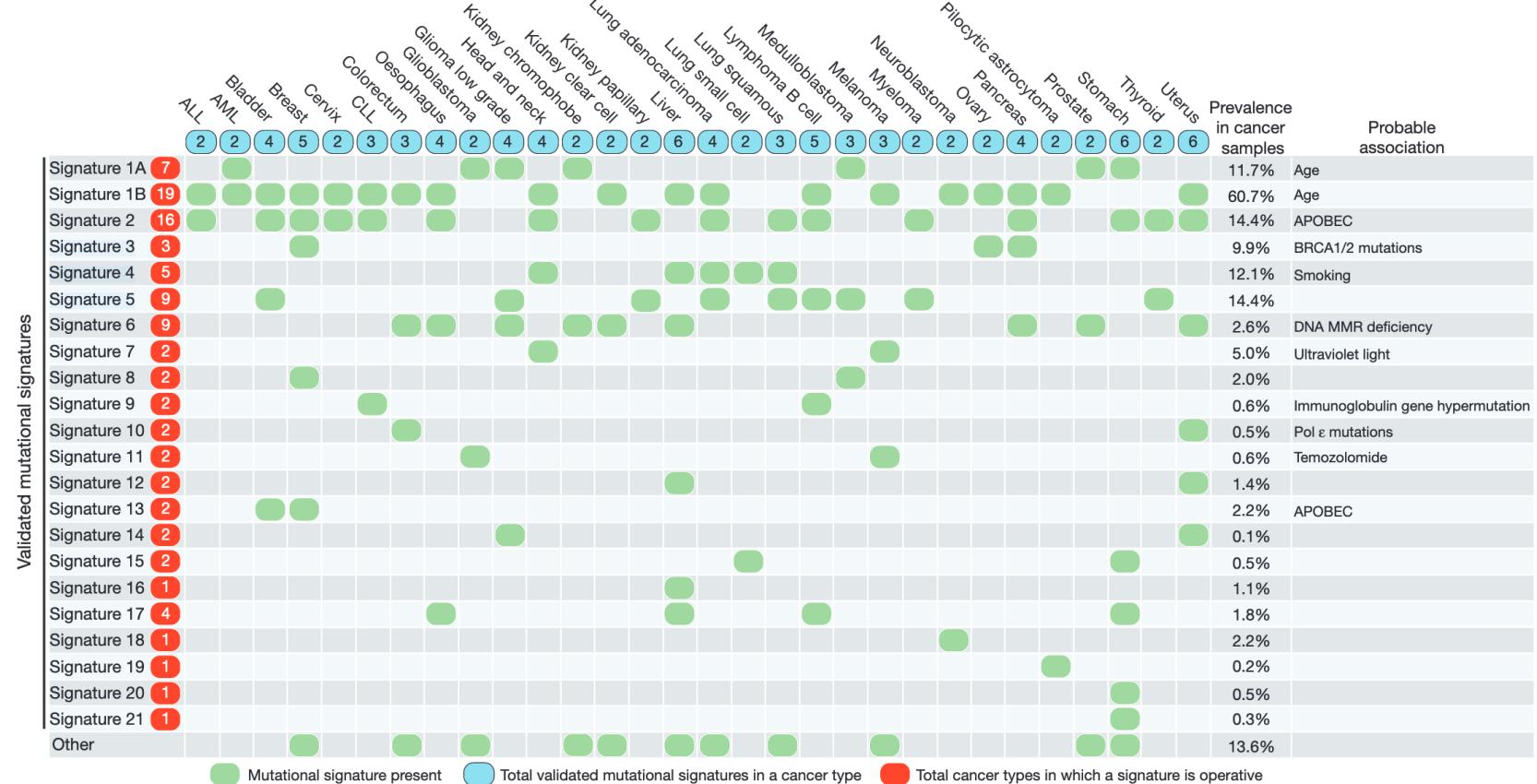
PCAWG Mutational Signatures Working
Group et al. Nature 2020

1.2 Catalogues de référence

1. Mutations

- a.
- b.
- c.
- d.
- e.

2. Présentation des signatures ID, 21



-> 7k exomes issus du TCGA

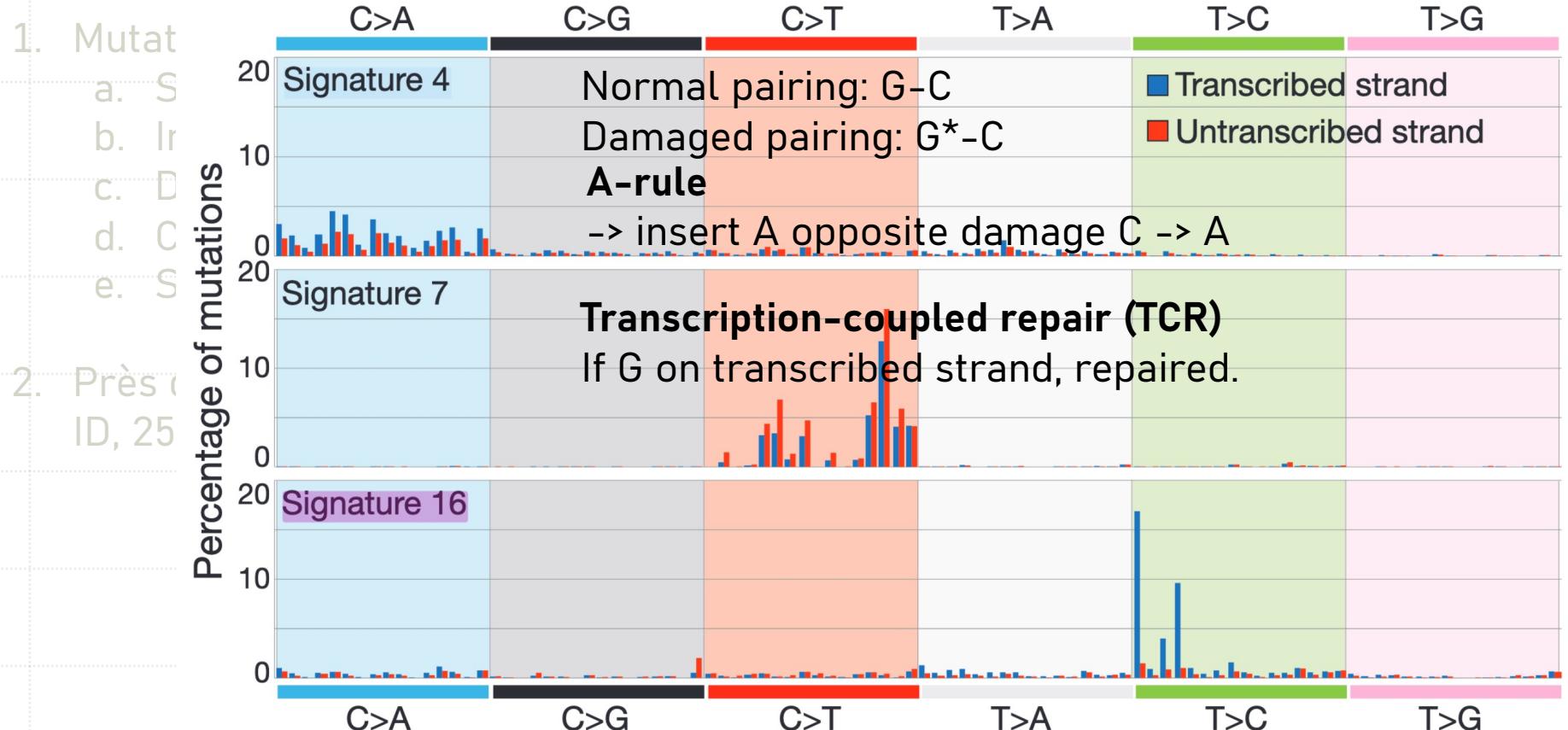
Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative et al. Nature. 2013

-> 30 signatures SBS96 décrites

PCAWG Mutational Signatures Working Group et al. Nature 2020

DBS, 23

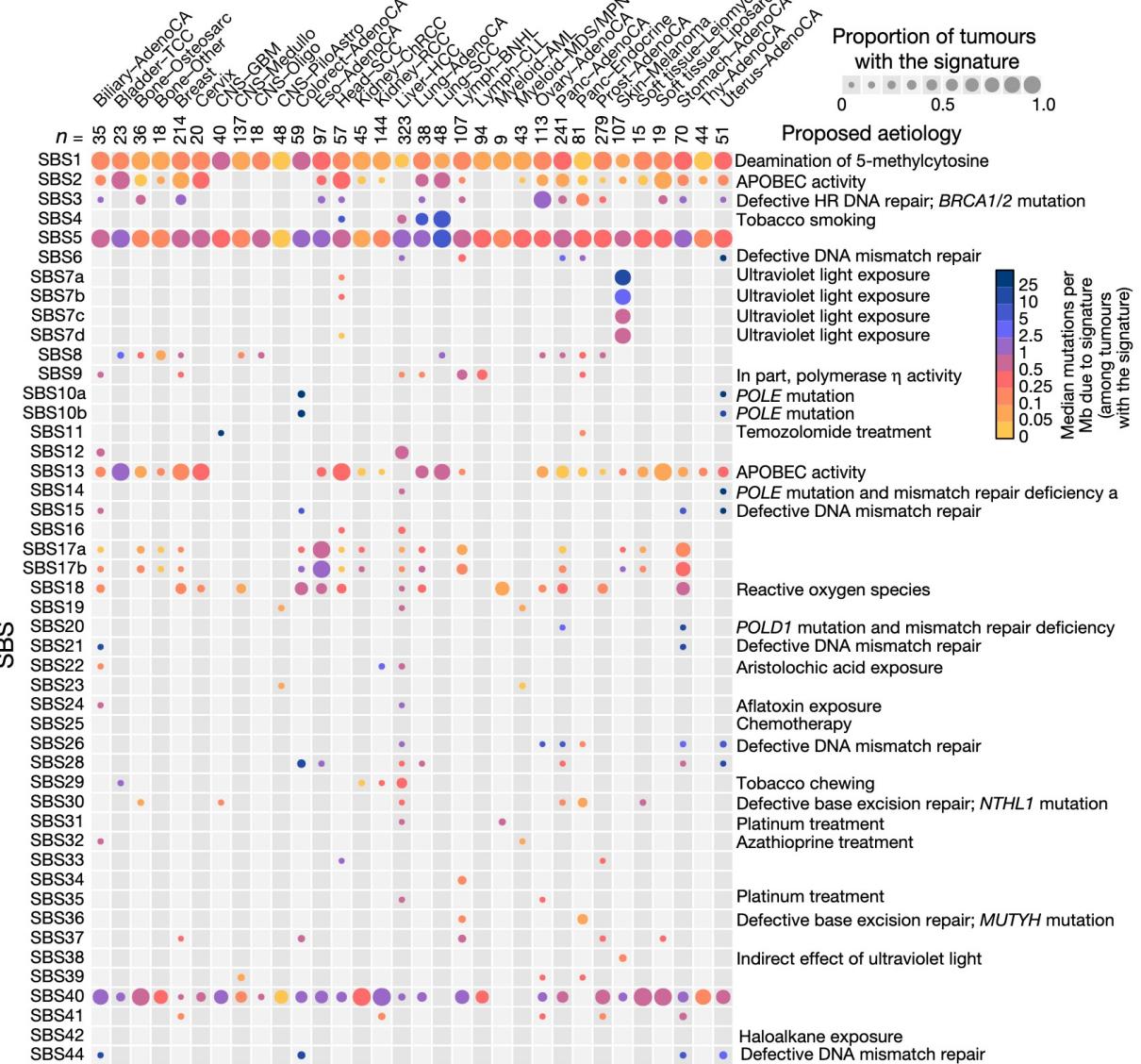
1.2 Catalogues de référence



1.2 Cat

1. Mutations class
 - a. Single-base
 - b. Insertions
 - c. Double-base
 - d. Copy number
 - e. Structural

2. Près de 200 signatures SBS, 99 ID, 25 CN et 10 DBS

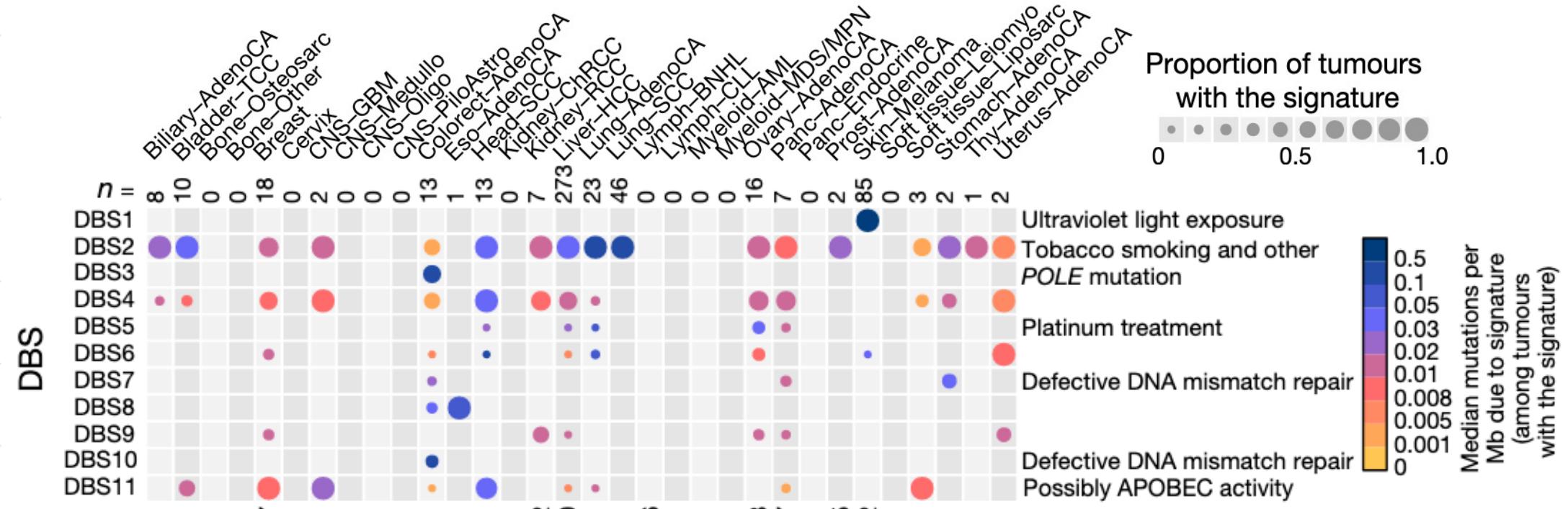


-> 4.6k génomes et 19k exomes issus du ICGC/TCGA -> n=67 SBS96 signatures (34 expliquées)

Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative et al. Nature. 2013

PCAWG Mutational Signatures Working Group et al. Nature 2020

1.2 Catalogues de référence

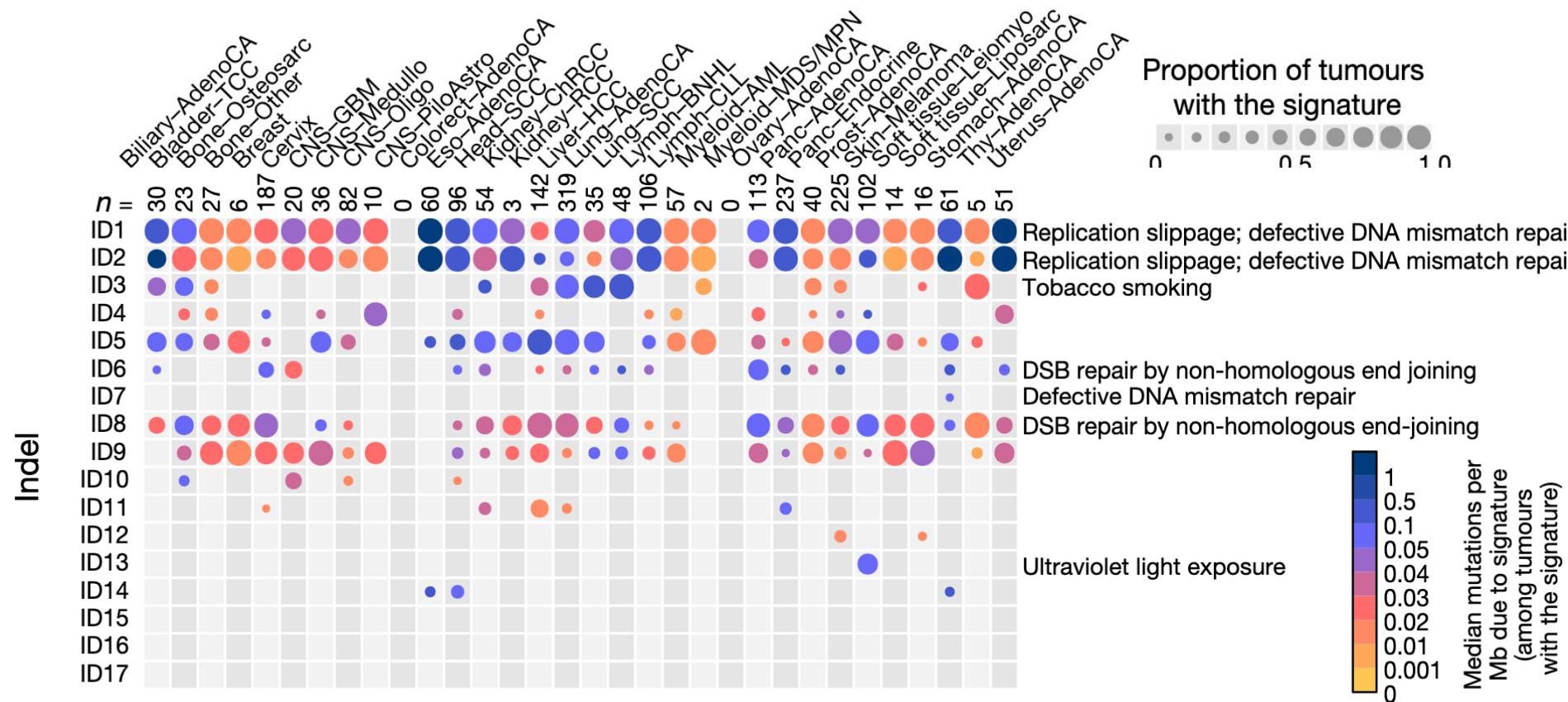


-> 4.6k génomes et 19k exomes issus du ICGC/TCGA -> n=11 DBS78 signatures (7 expliquées)

Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative et al. Nature. 2013

PCAWG Mutational Signatures Working Group et al. Nature 2020

1.2 Catalogues de référence



-> 4.6k génomes et 19k exomes issus du ICGC/TCGA -> n=17 ID83 signatures (7 expliquées)

Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative et al. Nature. 2013

PCAWG Mutational Signatures Working Group et al. Nature 2020

1.2 Catalogues de référence

1. Mutations classes en plusieurs types

a. Single-base substitutions (SBS),

b. Insertions-Deletions (ID)

c. Double-base substitutions (DBS)



-> 4.6k génomes et 19k exomes issus du ICGC/TCGA -> n=17 ID83 signatures (7 expliquées)

Australian Pancreatic Cancer Genome
Initiative et al. Nature. 2013

PCAWG Mutational Signatures Working
Group et al. Nature 2020

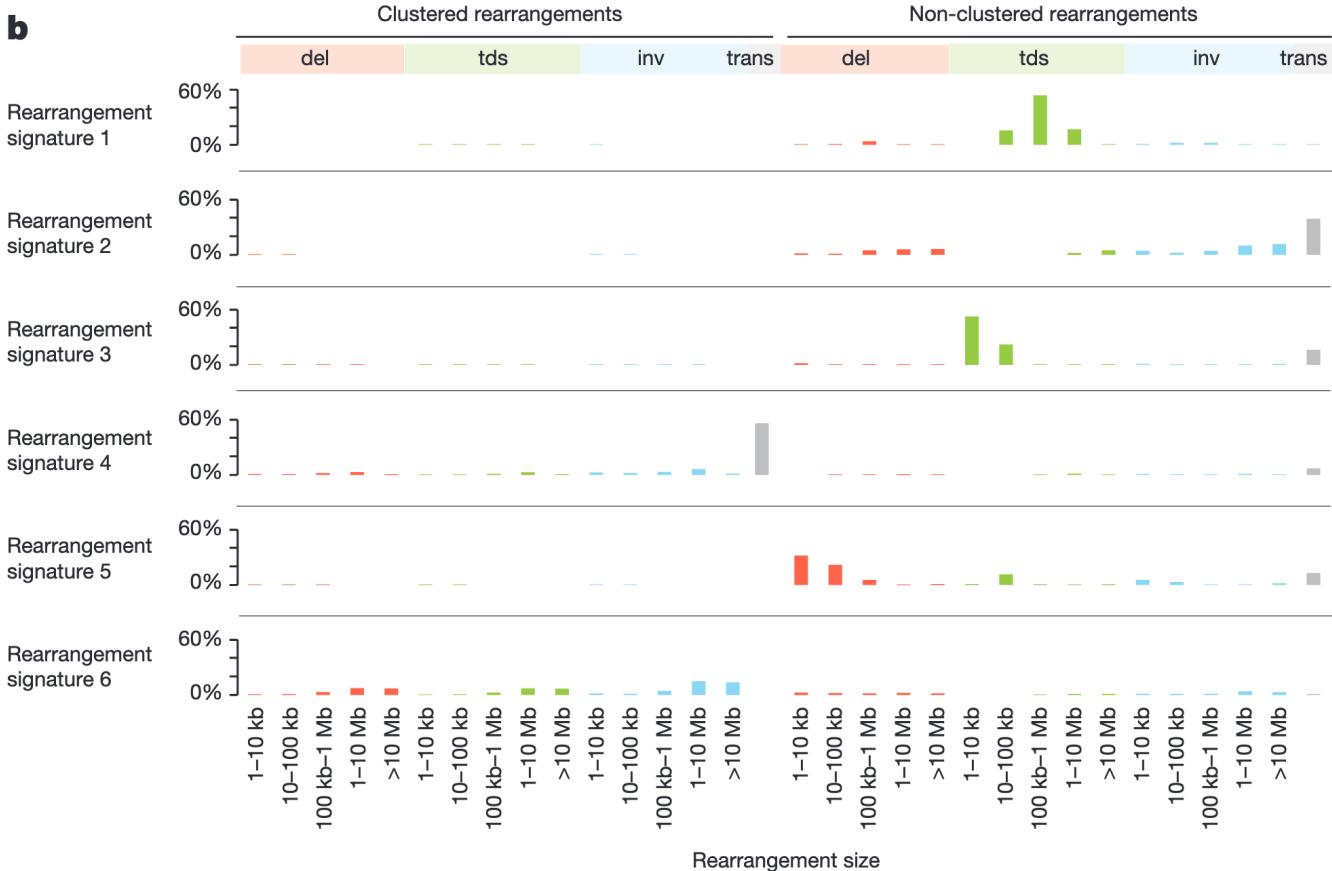
1.2 Catalogues de référence

1. Mutations

- a. Single
- b. Insertion
- c. Doubles strand break
- d. Copy number
- e. Structural

2. Près de 2000 SBS, 20 DBS, 23 CN

b



-> 560 génomes de cancers du sein

Nik-Zainal et al. Nature. 2016

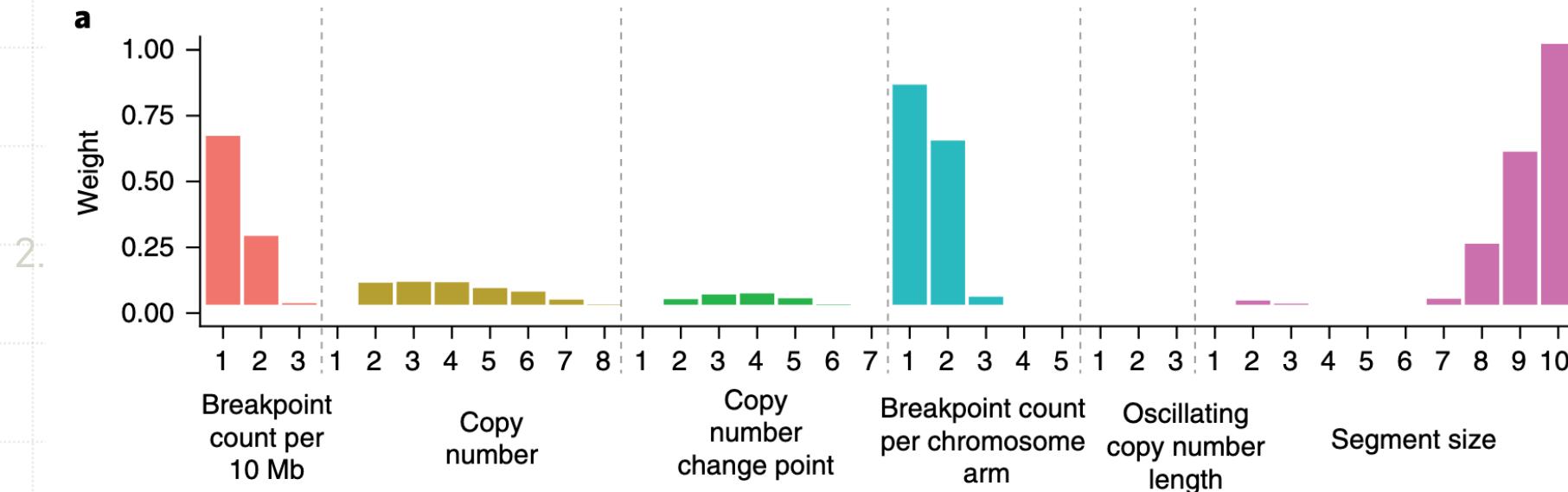
-> n=6 SV signatures

Macintyre et al. Nature Genetics 2018

1.2 Catalogues de référence

1. Mutations classes en plusieurs types

a. Single-base substitutions (SBS),



-> 117 génomes de cancers de l'ovaire

Nik-Zainal et al. Nature. 2016

-> n=7 CN signatures

Macintyre et al. Nature Genetics 2018

DBS, 23

1.3 Attribution de l'étiologie

1. **Exposome** = ensemble des expositions endogènes et exogènes subies au cours de la vie

i. Sources **exogènes**:

- a. Tabagisme (SBS4, DBS2, ID3)
- b. Lumière UV (SBS7a/b/c/d, DBS1, ID13)
- c. Chimiothérapie (SBS31, SBS35, DBS5)

ii. Sources **endogènes**

- i. Vieillissement (SBS1, SBS5)
- ii. APOBEC (SBS2, SBS13, DBS11?)
- iii. Défauts de réparation homologue (SBS3)

1.3 Attribution de l'étiologie

1. **Exposome** = ensemble des expositions endogènes et exogènes subies au cours de la vie

i. Sources **exogènes**:

- a. Tabagisme (SBS4, DBS2, ID3)
- b. Lumière UV (SBS7a/b/c/d, DBS1, ID13)
- c. Chimiothérapie (SBS31, SBS35, DBS5)

ii. Sources **endogènes**

- i. Vieillissement (SBS1, SBS5)
- ii. APOBEC (SBS2, SBS13, DBS11?)
- iii. Défauts de réparation homologue (SBS3)

2. **Validations** expérimentales

1. Drost et al. KO de genes clés de réparation de l'ADN par CRISPR-Cas9
→ SBS30 dû à des mutations constitutives de *NTHL1*
2. Kucab et al. WGS of 324 iPSC exposés à 79 carcinogènes

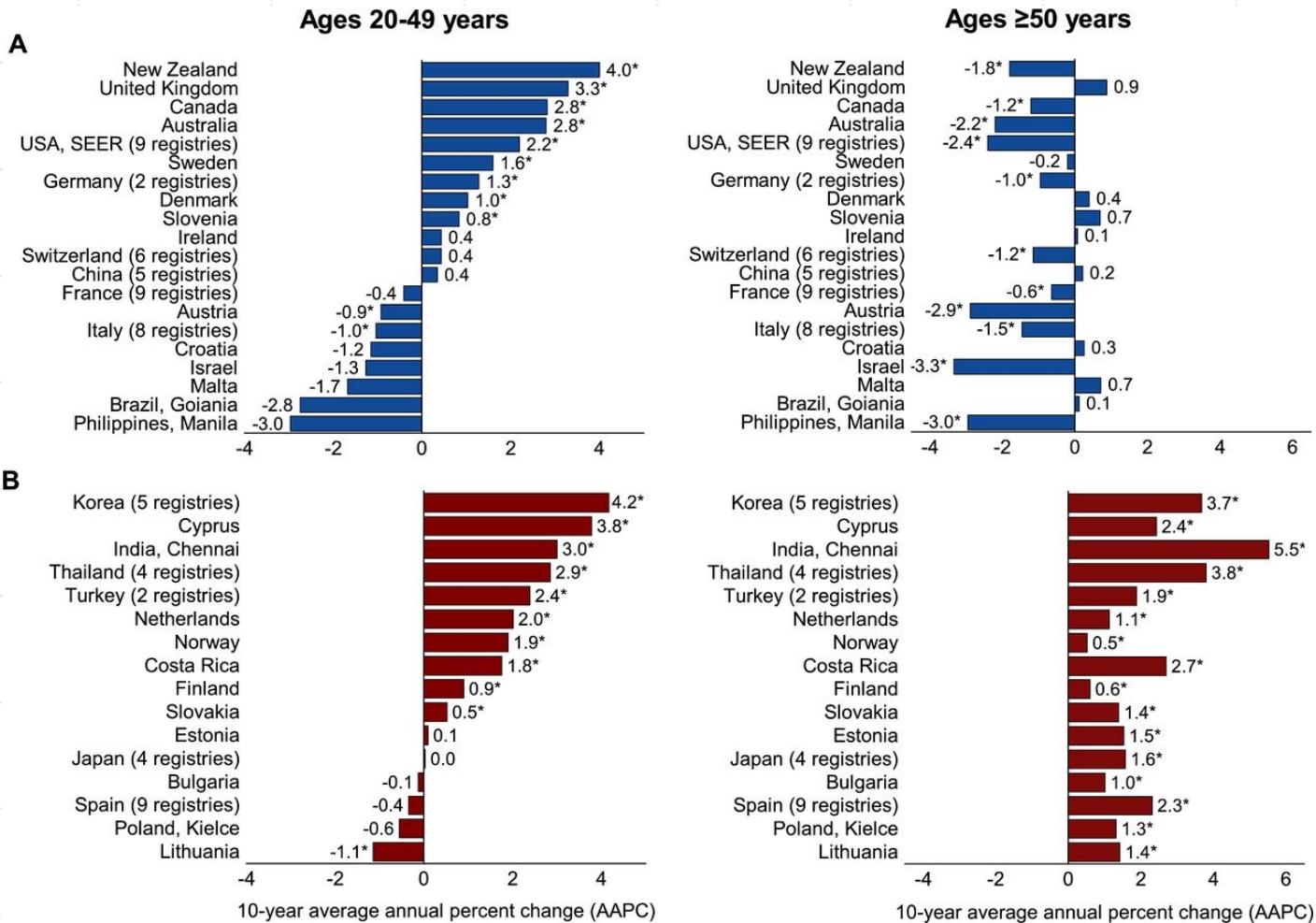
Drost et al. Science. 2017

Kucab et al. Cell. 2019

Sommaire

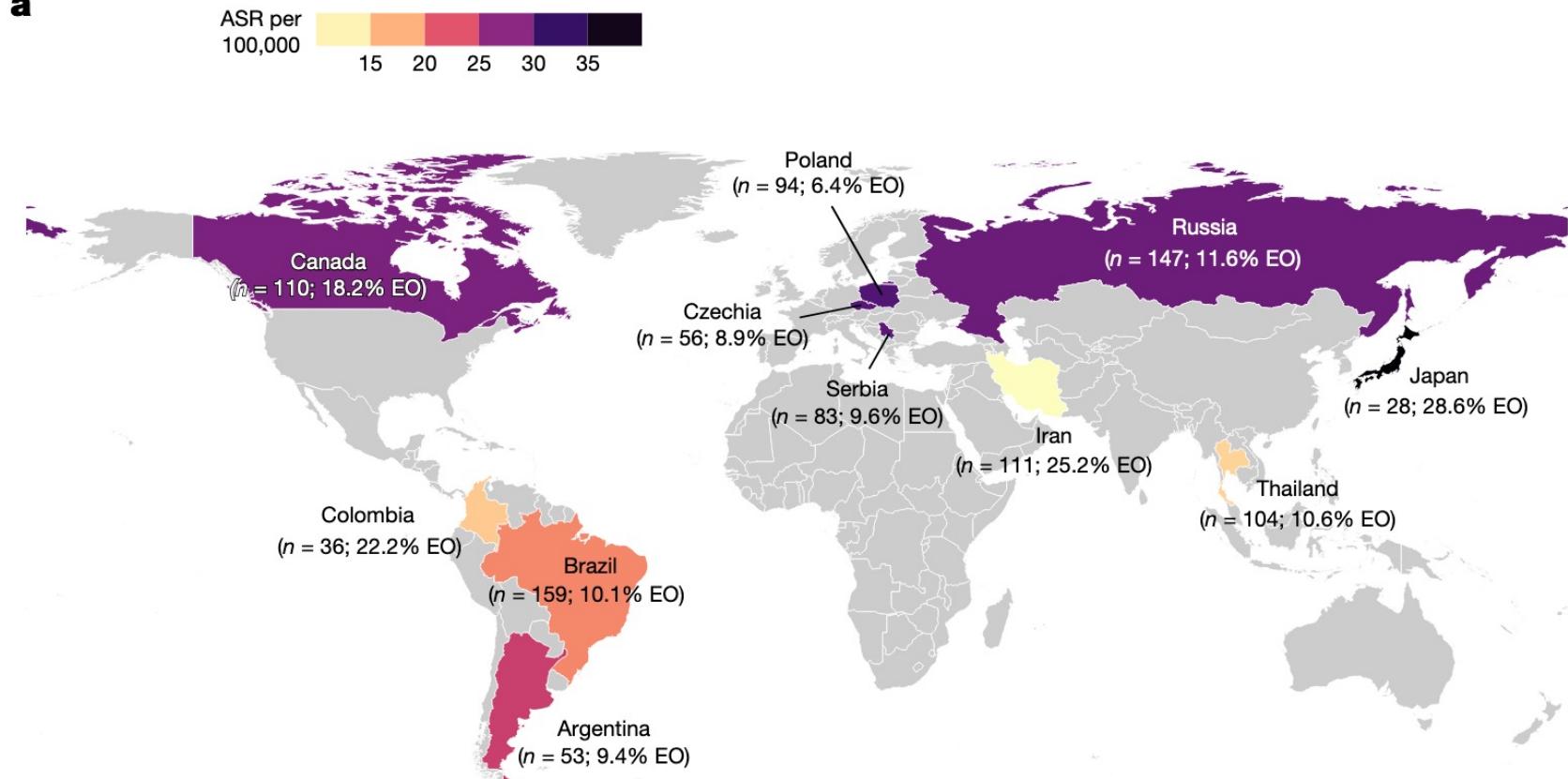
- 
1. Fondements – Découverte, Classification et Étiologie
 2. Nouvelles étiologies et mécanismes
 3. Thérapies et nouvelles directions

2.1 Colibactin et CRC



2.1 Colibactin et CRC

a

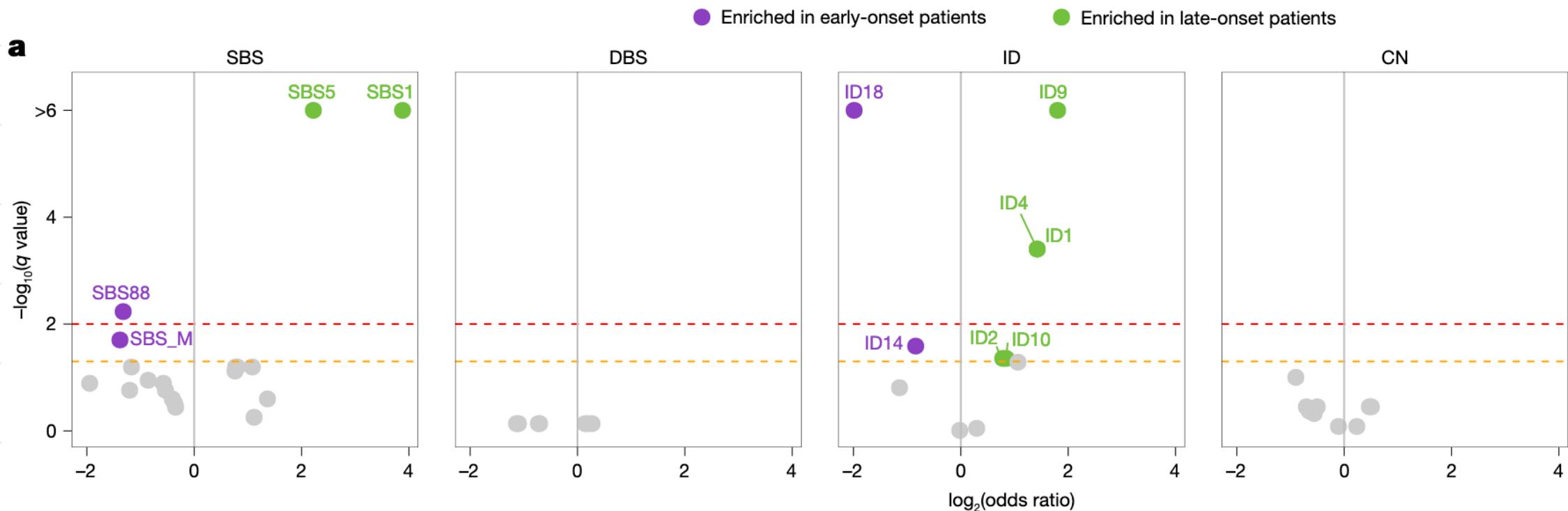


-> N=981 WGS dans 11 pays

Diaz-Gay et al. Nature. 2025

“Revolutionising the
understanding of how
cancer develops”

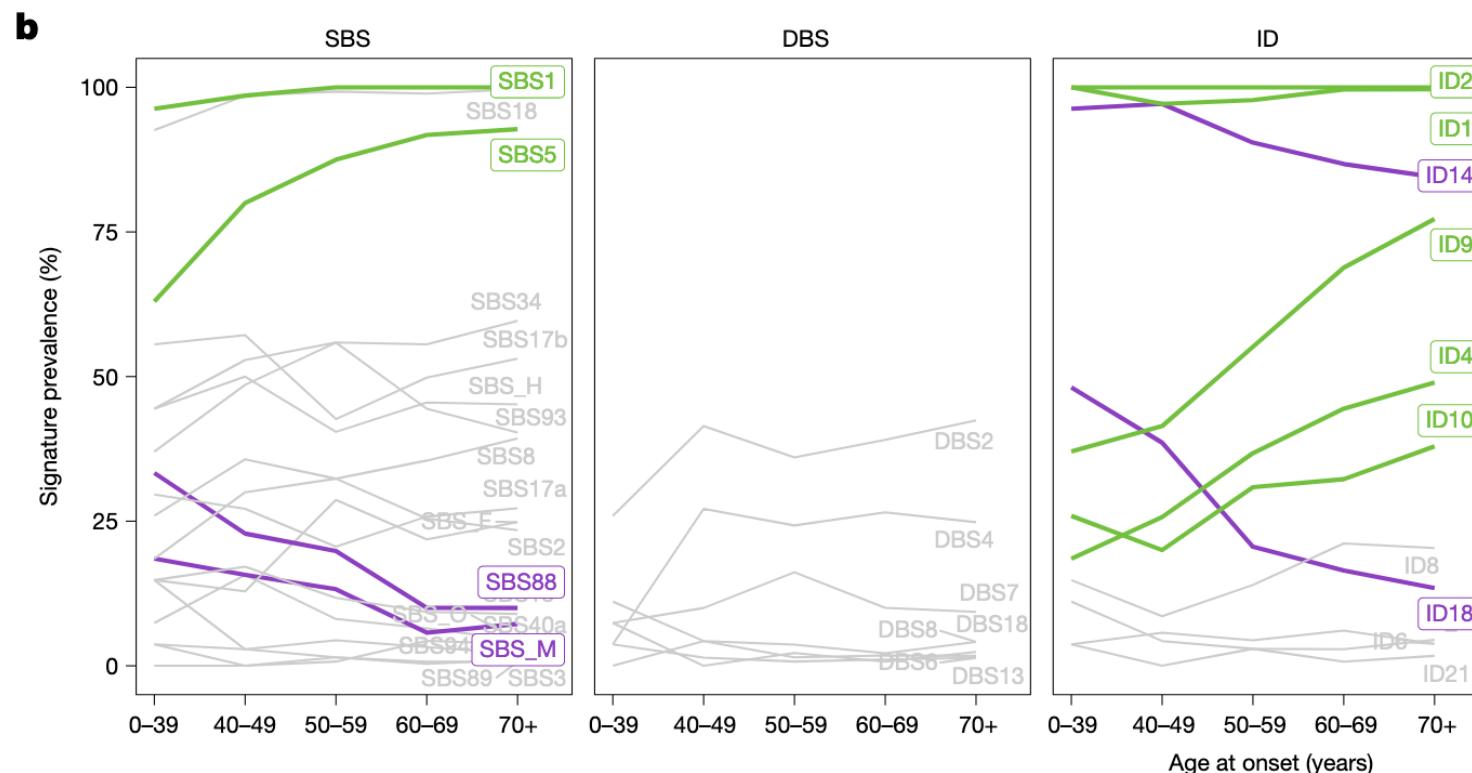
2.1 Colibactin et CRC



SBS88, ID18 → signatures liées à l'exposition à colibactin (toxine E.Coli)

→ N=981 WGS dans 11 pays

2.1 Colibactin et CRC



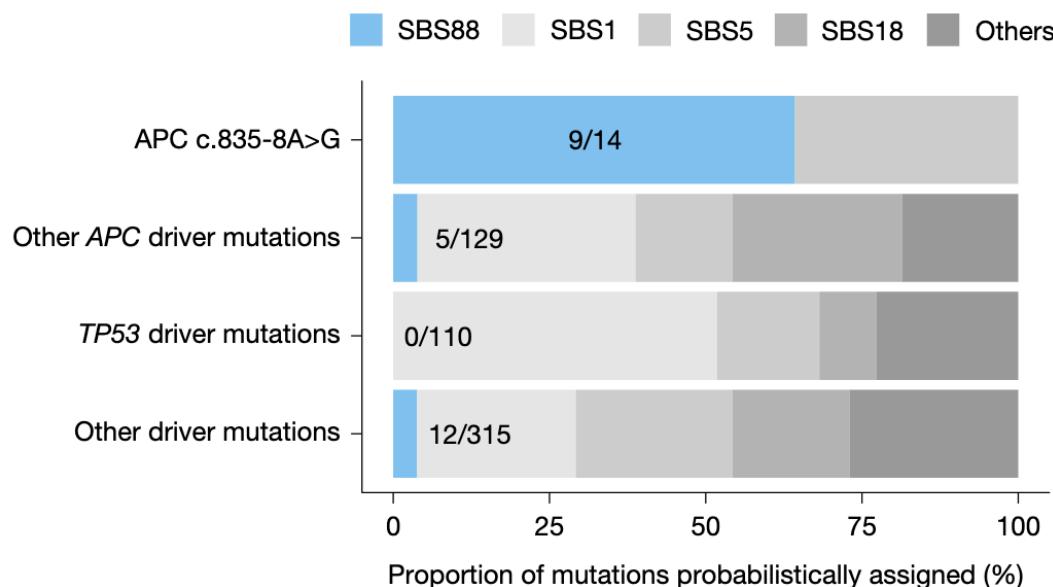
3,3 fois plus courantes
chez les individus
diagnostiqués < 40 ans
vs < 70 ans

SBS88, ID18 -> signatures liées à l'exposition à colibactin (toxine E.Coli)

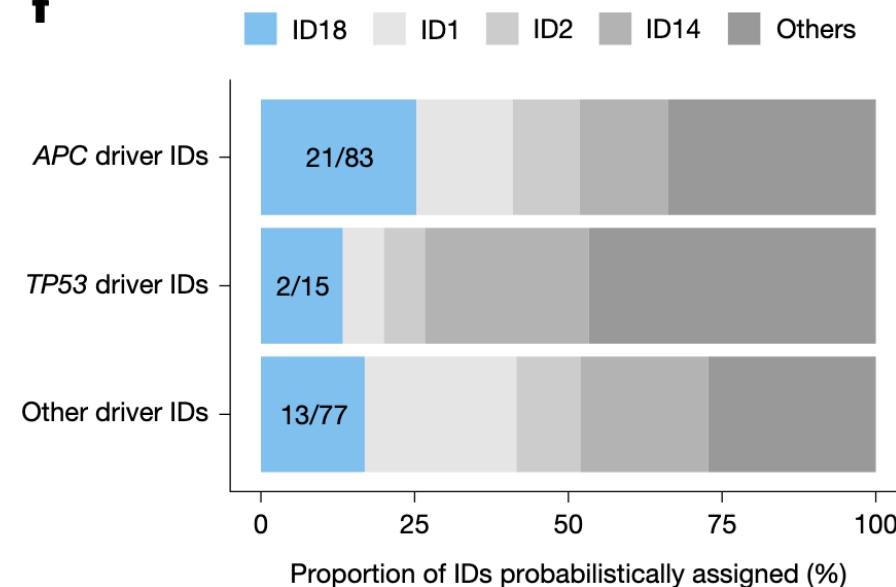
-> N=981 WGS dans 11 pays

2.1 Colibactin et CRC

e



f



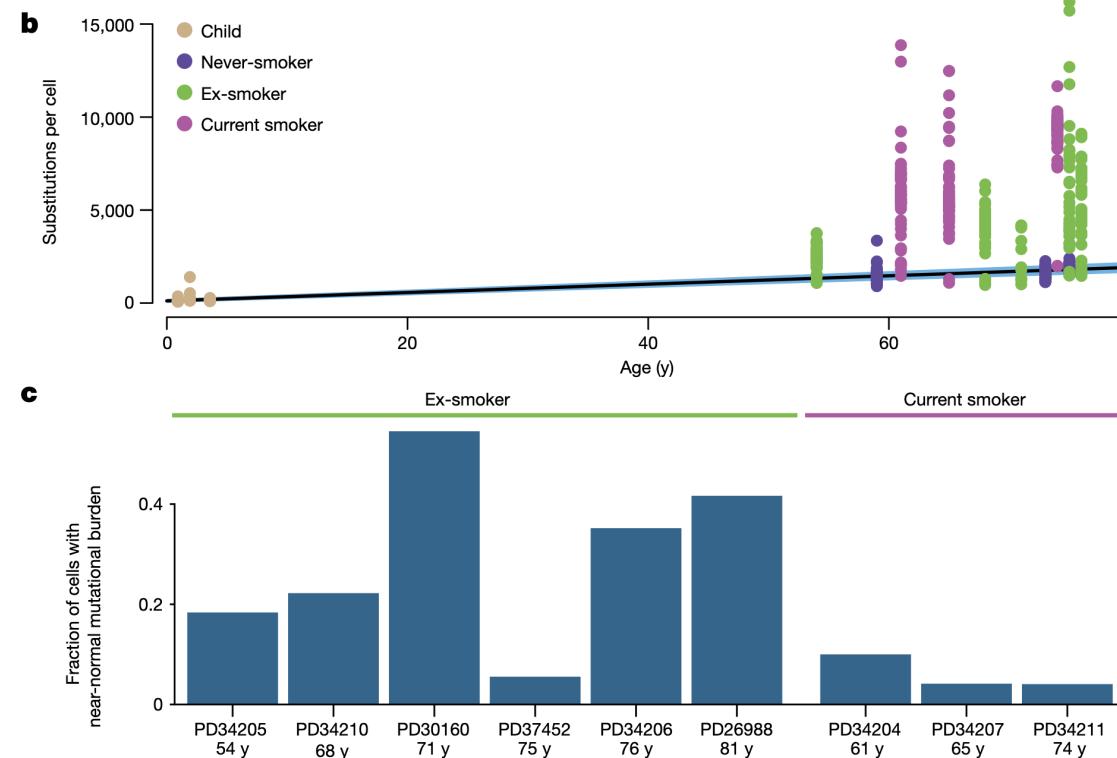
-> 15% des mutations APC drivers (précoce) associées à SBS88/ID18

-> N=981 WGS dans 11 pays

Diaz-Gay et al. Nature. 2025

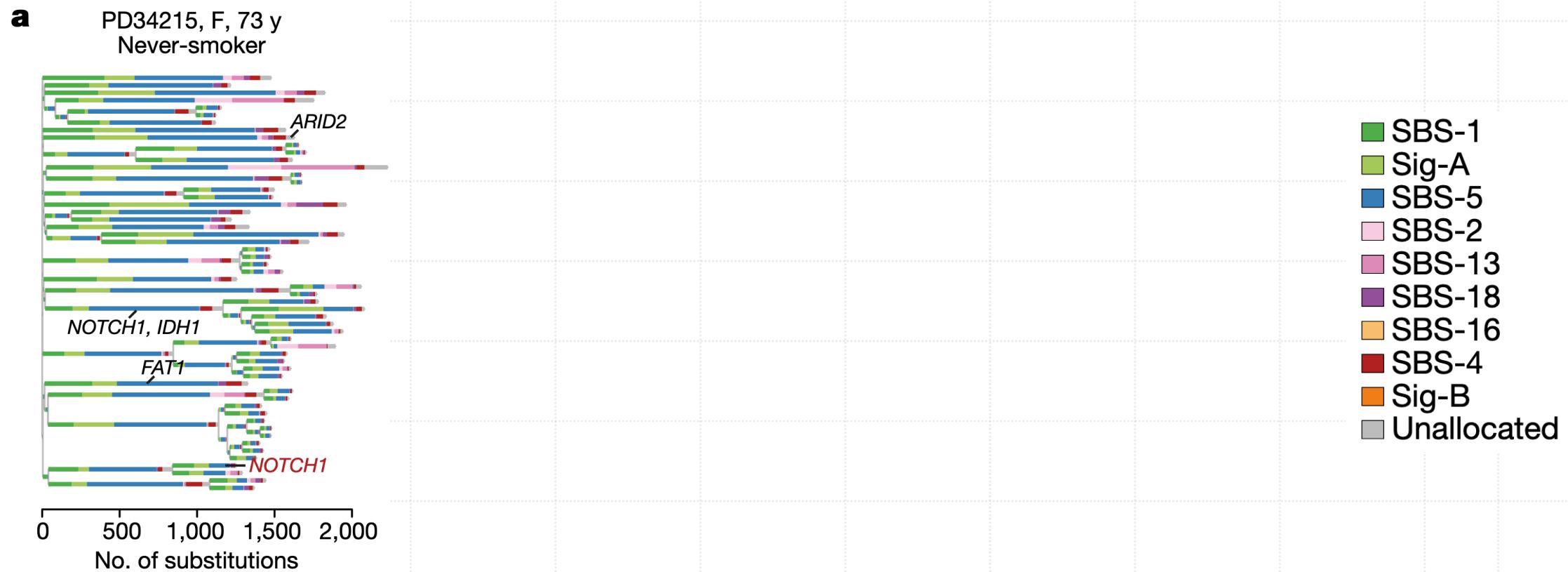
2.2 Tabac et tissu pulmonaire

- > N=16 patients (fumeurs, anciens fumeurs, jamais fumeurs)
- > N=632 WGS de colonies unicellulaires de cellules épithéliales du poumon



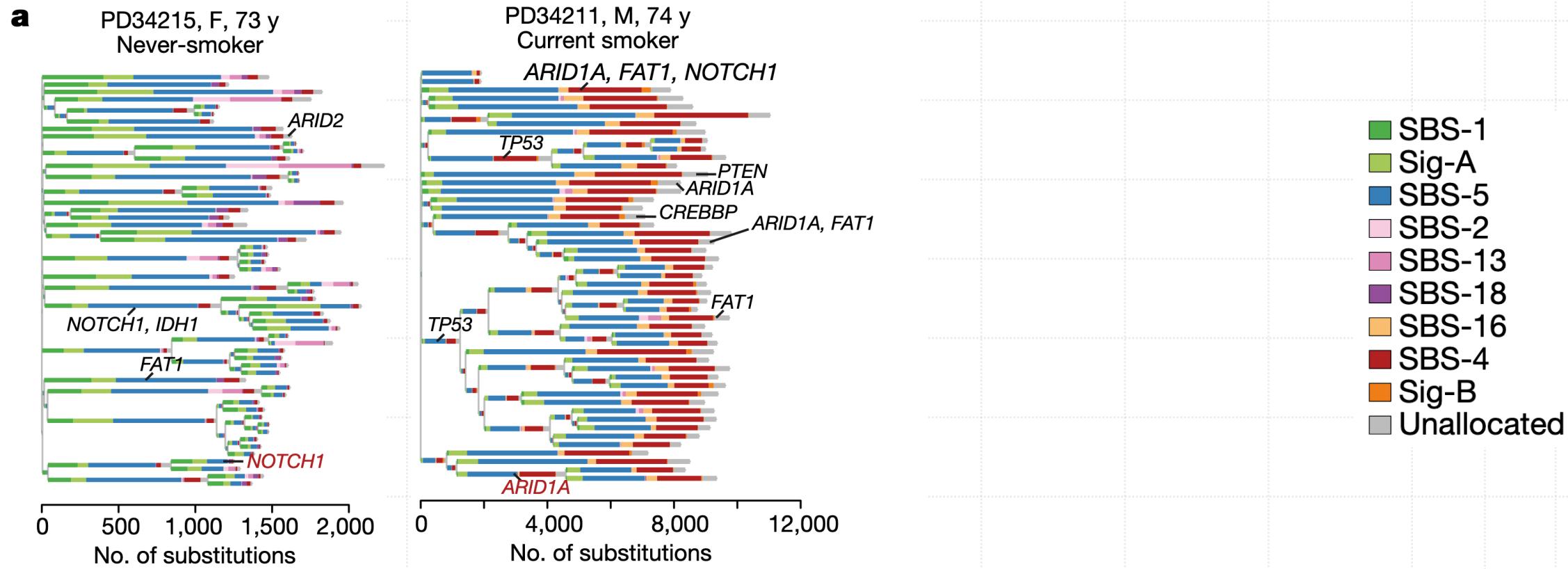
2.2 Tabac et tissu pulmonaire

- > N=16 patients (fumeurs, anciens fumeurs, jamais fumeurs)
- > N=632 WGS de colonies unicellulaires de cellules épithéliales du poumon



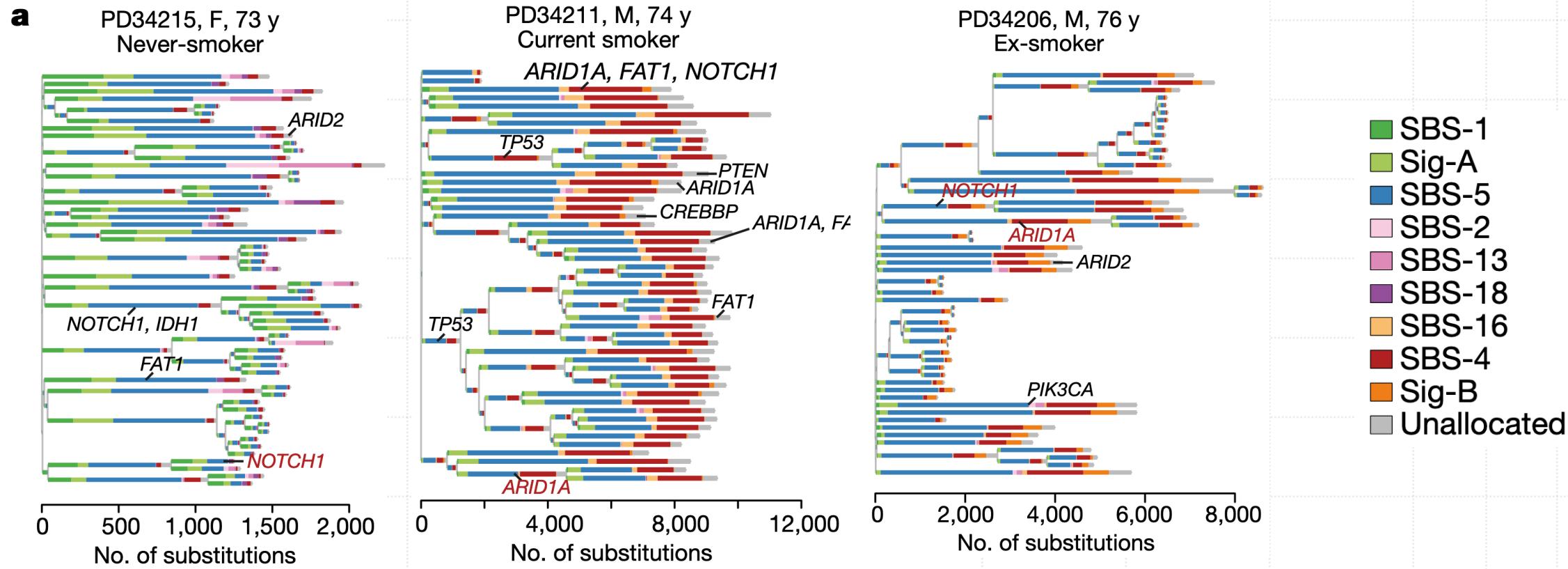
2.2 Tabac et tissu pulmonaire

- > N=16 patients (fumeurs, anciens fumeurs, jamais fumeurs)
- > N=632 WGS de colonies unicellulaires de cellules épithéliales du poumon



2.2 Tabac et tissu pulmonaire

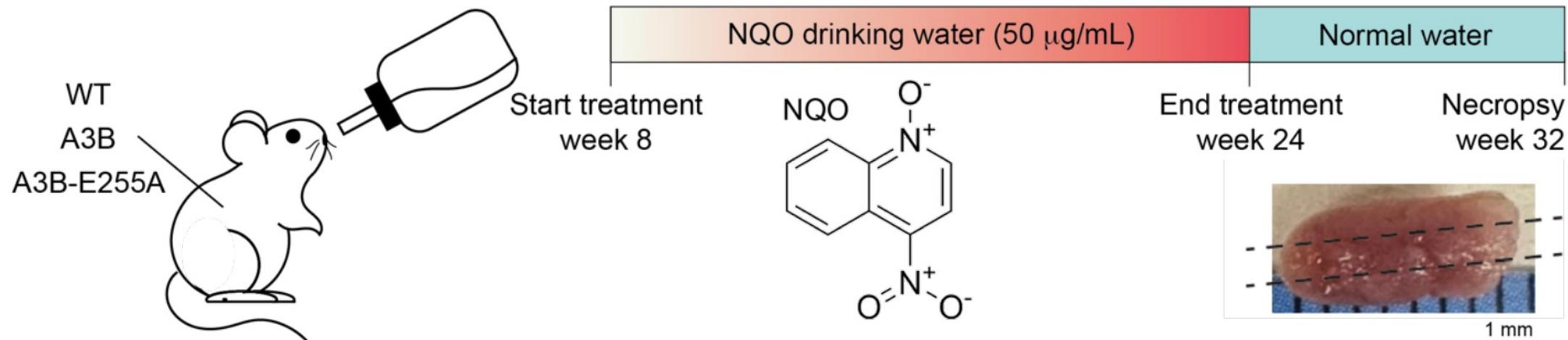
- > N=16 patients (fumeurs, anciens fumeurs, jamais fumeurs)
- > N=632 WGS de colonies unicellulaires de cellules épithéliales du poumon



2.3 Synergie SBS2 & SBS4

-> Hypothèse: processus mutationnels agissent de manière indépendante et additive

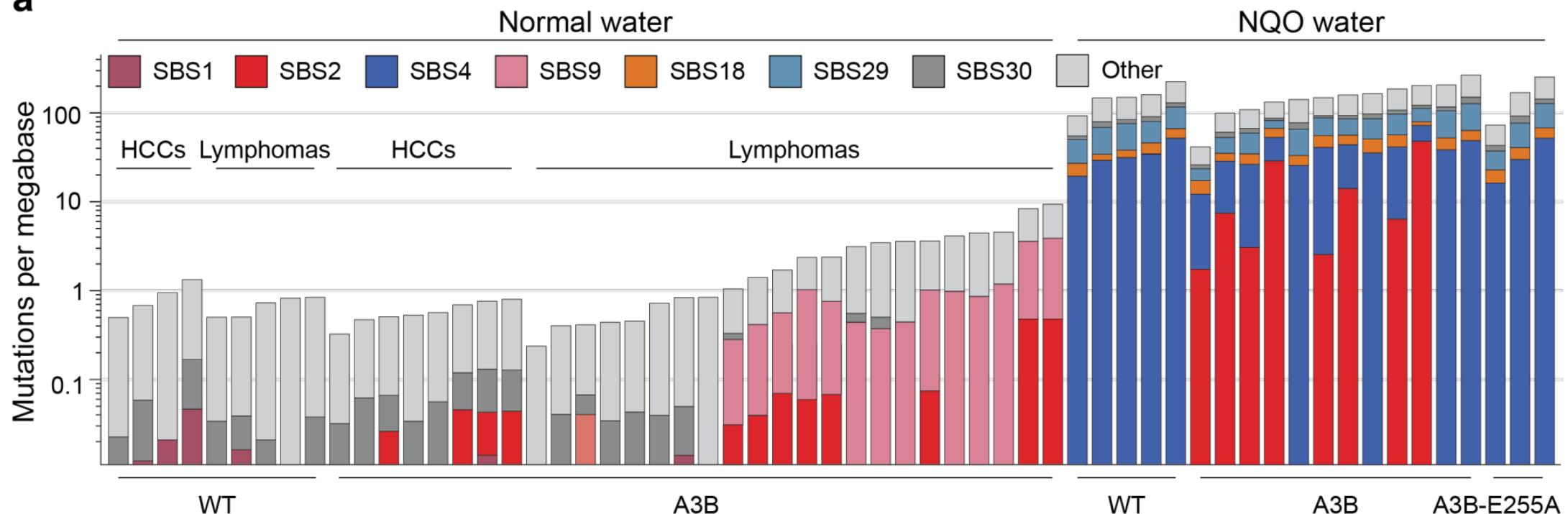
a



2.3 Synergie SBS2 & SBS4

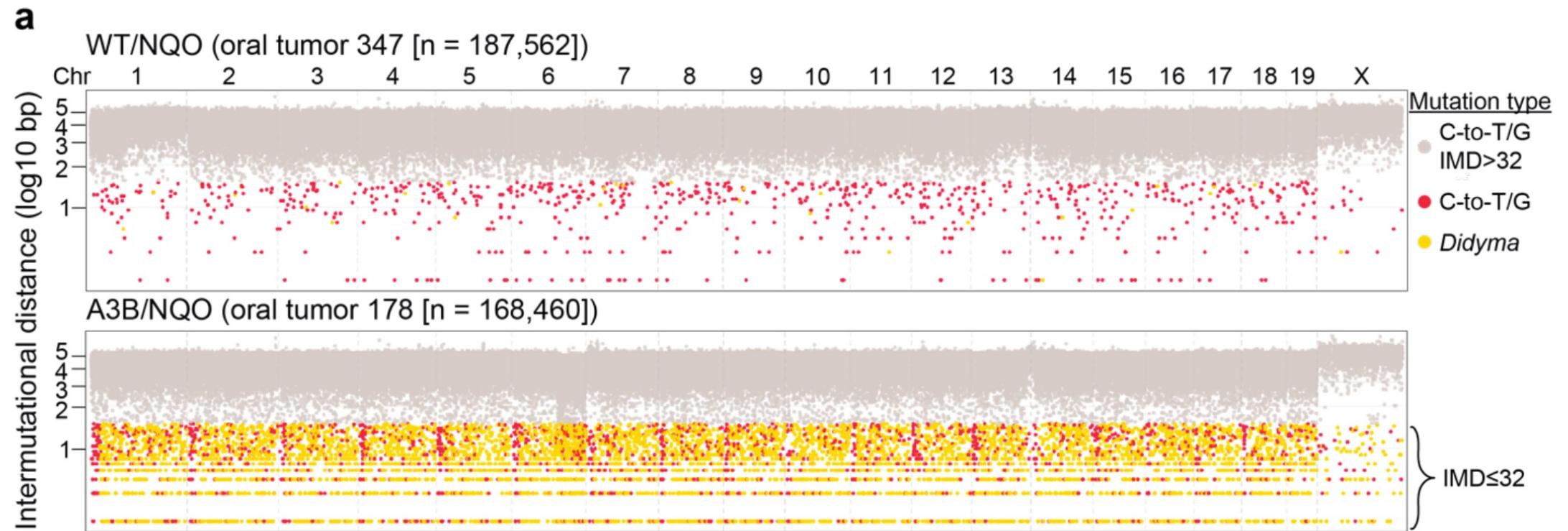
-> Hypothèse: processus mutationnels agissent de manière indépendante et additive

a



2.3 Synergie SBS2 & SBS4

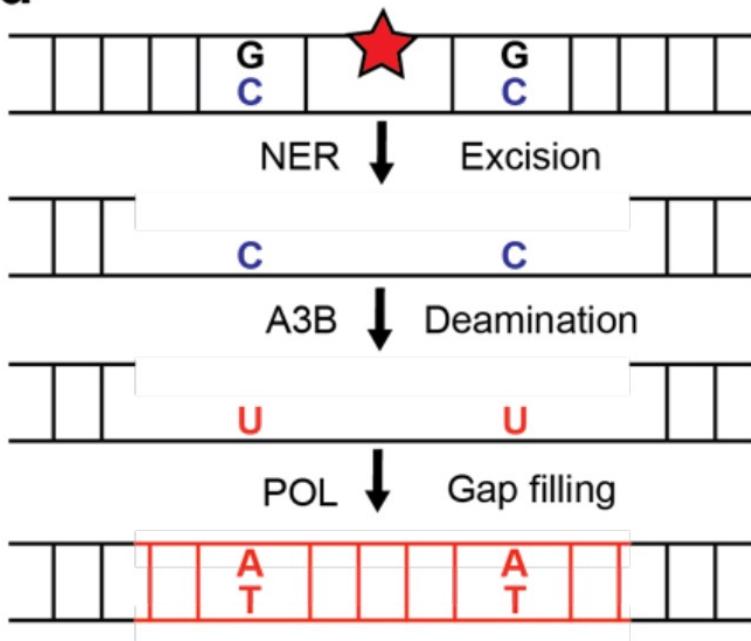
-> Hypothèse: processus mutationnels agissent de manière indépendante et additive



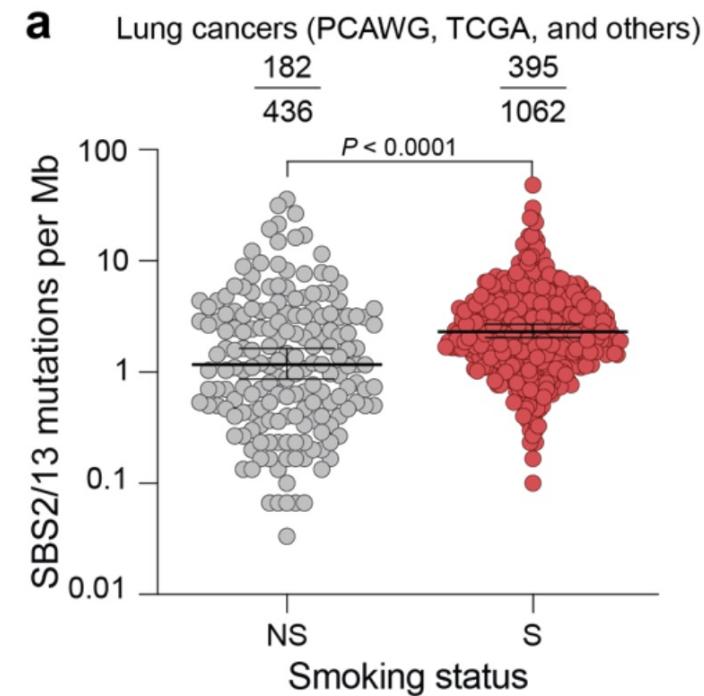
2.3 Synergie SBS2 & SBS4

-> Hypothèse: processus mutationnels agissent de manière indépendante et additive

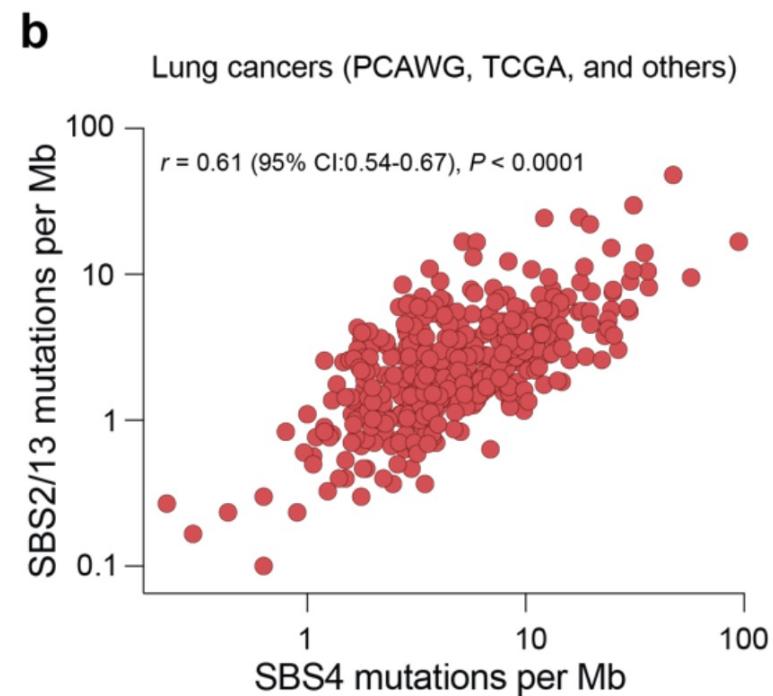
d



a



b



Sommaire

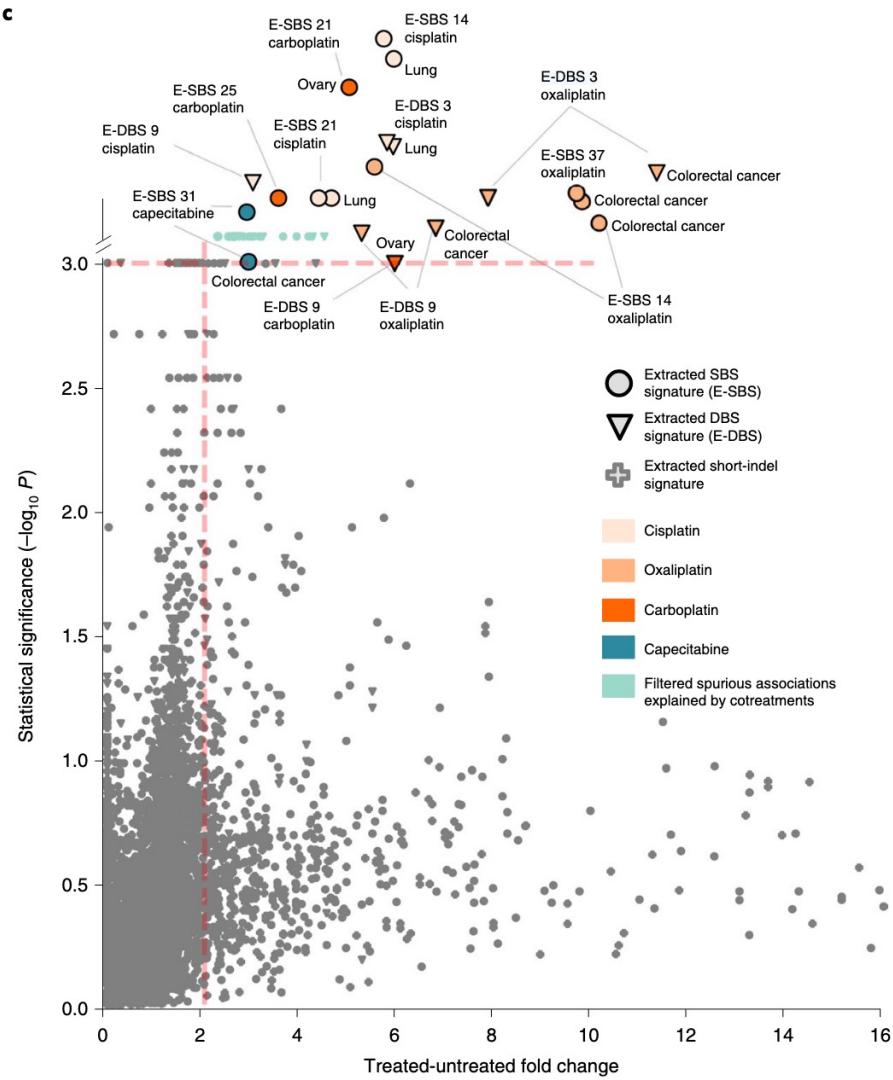
- 
1. Fondements – Découverte, Classification et Étiologie
 2. Nouvelles étiologies et mécanismes
 3. Thérapies et nouvelles directions

3.1 Empreinte de la chimio

1. Certaines chimios agissent en endommageant l'ADN
 - > mort cellulaire
 - Ou
 - > survie et fixation des dommages en mutations

3.1 Empr

1. Certaines chimios agissent
→ mort cellulaire
Ou
→ survie et fixation de



→ n=3500 WGS cancers métas, 7500
associations signatures - Tx

17/12/2025

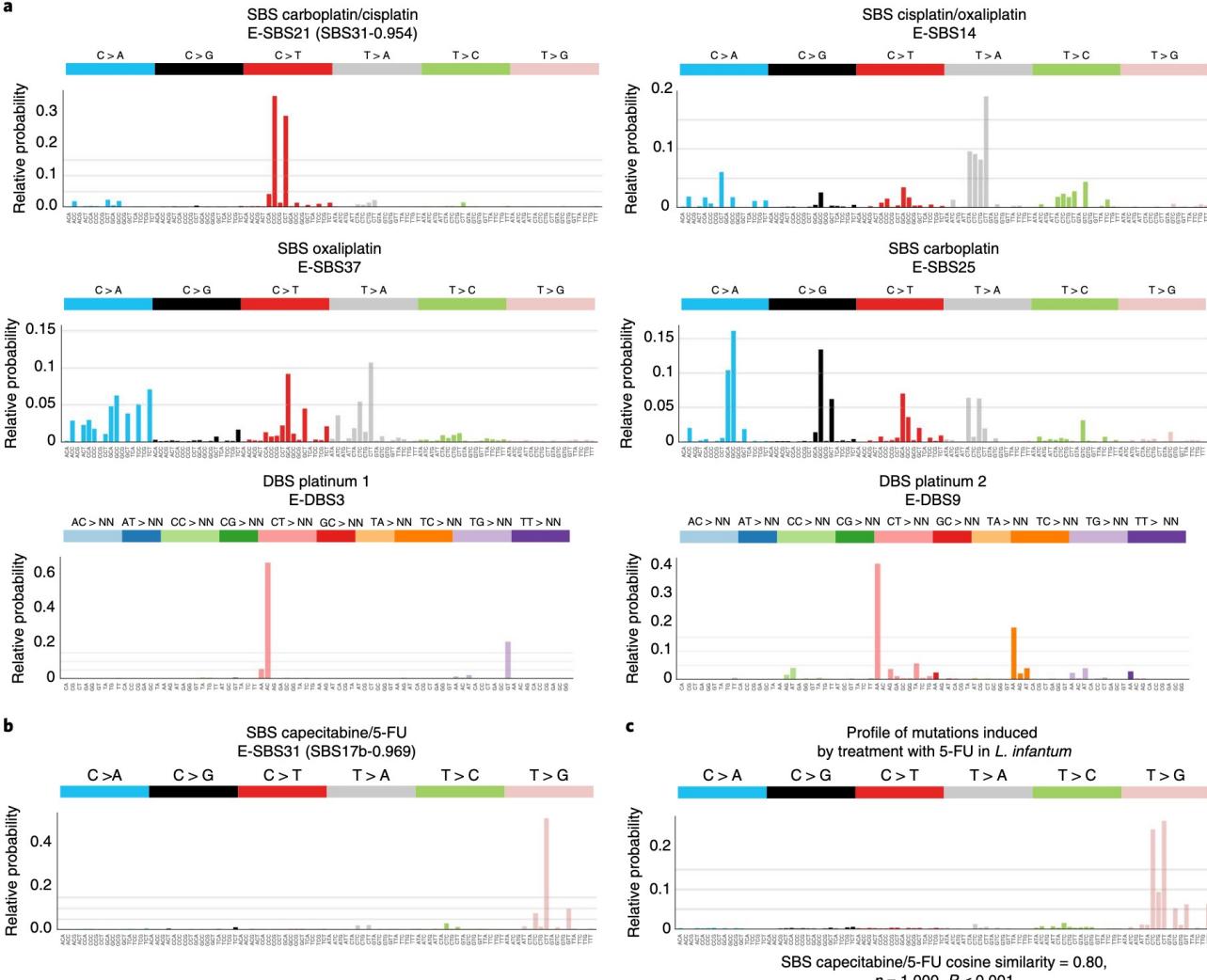
Pich et al. Nature Genetics. 2019

nio

Mitchell et al. Nature Genetics. 2025

3.1 Er

1. Certaines chi
-> mort cell
Ou
-> survie et



-> n=3500 WGS cancers métas, 7500 associations signatures - Tx

Pich et al. Nature Genetics. 2019

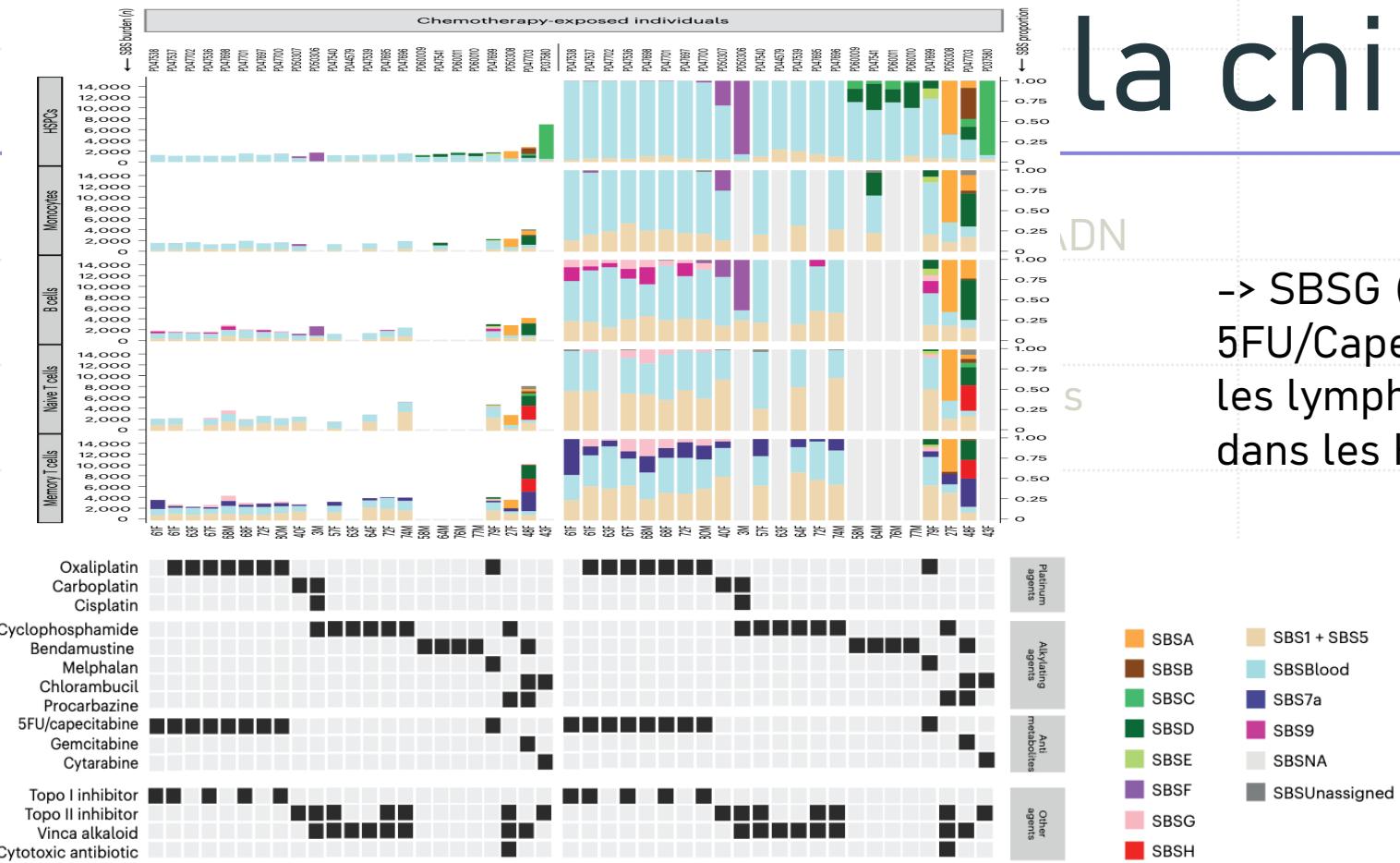
17/12/2025

Mitchell et al. Nature Genetics. 2025

-> SBS17b reste marqué "aetiologie inconnue" dans le catalogue COSMIC

-> Chimio = vieillissement (SBS5) accéléré x100

36



- > n=23 individus (exposé à de la chimio), 9 individus sains
- > n=868 WGS de colonies HSPCs unicellulaires + 84 duplex-seq of sorted cell types
- > 4 signatures "saines"; 8 signatures de chimio

la chimio

-> SBSG (~SBS17b,
5FU/Capecitabine) retrouvé dans
les lymphocytes B et T mais pas
dans les HSCs

-> Chimio =
vieillissement (SBS5)
accéléré x50

3.2 Barcodes temporels

1. Analyse de l'état de duplication des **mutations** aux gains de **nombre de copies (CNA)**
-> Présent sur plusieurs allèles = précoce
2. Conversion en temps absolu par l'utilisation des signatures mutationnelles qui s'accumulent à un taux constant (dites « horloges moléculaires »): SBS1, SBS5

3.2 Barcodes temporels

Principe Ratio mutations dupliquées/non-dupliquées pour établir le **temps moléculaire** (l'ordre des événements) +
signature **CpG>TpG** (une composante de l'horloge) pour estimer l'**âge chronologique**

Résultats

1. Oncogenèse précoce est caractérisée par des mutations dans un ensemble restreint de gènes (drivers)
2. La plupart des gains chromosomiques (CNA) se produisent lors de séquences synchrones
3. Le spectre mutationnel change de manière significative au cours de l'évolution tumorale dans 40 % des échantillons (APOBEC SBS2/13 enrichie dans les mutations tardives)

-> n=2658 WGS (ICGC/TCGA)

3.2 Barcodes temporels

Principe Utilisation de la méthode du temps moléculaire (ratio de mutations dupliquées de SBS5) pour dater les gains chromosomiques

Résultats

1. Le premier événement de duplication chromosomique (multi-gain) est acquis en moyenne **37,5 ans** avant le prélèvement de l'échantillon, souvent avant l'âge de 30 ans
2. La signature nc-AID (SBS9) est **fortement enrichie dans les mutations clonales précoces** (pré-gain), suggérant qu'elle est impliquée dans les premières phases de la pathogenèse du MM, liées à l'exposition au centre germinatif (GC)

-> n=89 WGS MM + 937 WES MM

3.2 Barcodes temporels

Principe Utilisation de signatures chimio-spécifiques (ex. : **SBS-MM1** pour le melphalan, **SBS31/SBS35** pour le platine) comme **marqueurs d'exposition**

Résultats

1. les événements génomiques complexes (chromotripsy, grands CNA ex. : trisomie 8) sont fréquemment acquis **après** l'exposition aux agents mutagènes
2. Le séquençage d'échantillons pré-chimiothérapie, combiné au barcoding temporel, a permis de démontrer que les tMN peuvent provenir d'un clone qui a **échappé à l'exposition** (souvent via leucaphérèse) ou qui a **survécu directement** à la thérapie (souvent s'il porte une mutation *TP53*)

-> n=40 WGS tMN

Conclusions

- **L'empreinte archéologique** : Les signatures mutationnelles sont des **schémas distinctifs de mutations somatiques** qui agissent comme un « registre archéologique » des processus de dommage et de réparation de l'ADN actifs au cours de la vie cellulaire.
- **Dévoiler l'Étiologie (l'Exosome)** : Elles permettent de relier des expositions spécifiques, tant exogènes (ex. : tabac/SBS4, UV/SBS7) qu'endogènes (ex. : vieillissement/SBS1/SBS5), à la cancérogenèse (CRC, colibactin).
- **Barcodes Temporels et Toxicité** : Les signatures de chimiothérapie (ex. : platine/SBS31/SBS35, melphalan/SBS-MM1) servent de « codes-barres temporels » pour dater l'acquisition d'événements génomiques majeurs et permettent de quantifier la **toxicité mutationnelle** d'un traitement sur les cellules saines
- **Prédiction** Certaines thérapies comme les PARPi sont efficaces chez les réparations déficients en réparation homologue, on peut le quantifier par la signature SBS3.