



HAL
open science

La résistance aux inhibiteurs de BRAF, les leçons de la clinique

Cylia Dahmani, Eulalie Corre, Sarah Dandou, Alain Mangé, Ovidiu Radulescu, Peter Coopman, Pierre Cuq, Romain Larive

► **To cite this version:**

Cylia Dahmani, Eulalie Corre, Sarah Dandou, Alain Mangé, Ovidiu Radulescu, et al.. La résistance aux inhibiteurs de BRAF, les leçons de la clinique. *Médecine/Sciences*, 2022, 38 (6-7), pp.570-578. 10.1051/medsci/2022083 . hal-03805000

HAL Id: hal-03805000

<https://hal.science/hal-03805000>

Submitted on 14 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

► La voie de signalisation MAPK/ERK est une voie centrale de la signalisation intracellulaire. Sa dérégulation participe à la transformation et la progression tumorales. Dans plusieurs cancers, la découverte de mutations activatrices de *BRAF*, à l'origine de l'activation de cette voie, a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques avec le développement d'inhibiteurs spécifiques de la protéine. Selon les cancers, ces inhibiteurs ont cependant montré soit une efficacité insuffisante, due à la résistance primaire des cellules tumorales, soit une efficacité transitoire, due à l'apparition d'une résistance acquise. Dans cette revue, nous revenons sur les découvertes qui ont conduit au développement de ces inhibiteurs de BRAF. Nous détaillons également les mécanismes moléculaires et cellulaires de la résistance à ces inhibiteurs observée dans différents types de cancers. Comprendre ces mécanismes est en effet primordial pour développer des stratégies thérapeutiques qui soient plus efficaces. ◀

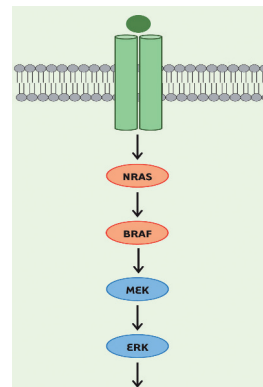
L'importance de BRAF et de la voie MAPK/ERK dans le cancer

La voie de signalisation MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases*) constitue une des principales voies de signalisation intracellulaire. Elle contrôle de nombreux processus cellulaires physiologiques, notamment la croissance, la prolifération, la différenciation, la survie, l'apoptose et la migration cellulaires. Dans de nombreux cancers, suite à des mutations somatiques, cette voie est anormalement activée, principalement par la modification des proto-oncogènes RAS (*rat sarcoma viral oncogene homologs*) et RAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homologs*) qui en

La résistance aux inhibiteurs de BRAF

Les leçons de la clinique

Cydia Dahmani^{1,2}, Eulalie Corre^{1,3}, Sarah Dandou^{4,5}, Alain Mangé⁵, Ovidiu Radulescu⁴, Peter J. Coopman^{5,6}, Pierre Cuq¹, Romain M. Larive^{1,5}



sont à l'origine. Dans le cytoplasme, en aval de RAS, la sérine/thréonine kinase BRAF joue un rôle central dans la transduction du signal par la voie MAPK/ERK [1] en phosphorylant les protéines kinases MEK1 (*MAP/ERK kinase-1*) et MEK2, induisant l'activation de ERK, située en aval dans la cascade de signalisation (pour plus de détails, voir [23]) (→). Les mutations du gène *BRAF* ont été découvertes au début des années 2000. Elles sont retrouvées dans 8 % des cancers, tous types de cancer confondus [2]. Il en existe plusieurs, mais la plus fréquente se traduit par le remplacement d'un résidu valine (V) par un résidu glutamate (E) en position 600 de la protéine BRAF. Cette mutation V600E de BRAF (correspondant à la protéine mutée désignée par BRAF-V600E) représente plus de 80 % des mutations identifiées. Elle est située dans le domaine catalytique de BRAF et induit un changement de conformation qui a pour conséquence l'activation constitutive et non régulée de la voie MAPK/ERK en aval, sans qu'aucun signal activateur en amont (intrinsèque ou extrinsèque aux cellules) ne soit nécessaire. On retrouve cette mutation avec une fréquence supérieure à 1 % dans plusieurs types de cancer fréquents, comme le mélanome cutané (MC) [2], le cancer de la thyroïde de type papillaire (CTP) [3], le cancer colorectal (CCR) [4] et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) [5], ainsi que dans plusieurs

¹IBMM, université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France.

²Groupe de la chaire de recherche du Canada en pharmacogénomique, Faculté de pharmacie de l'université Laval, Centre de recherche du CHU de Québec – université Laval (CRCHUQc-UL), Québec, QC, Canada.

³Inserm UMR-1037, université de Toulouse, Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT), équipe labellisée Ligue contre le cancer, laboratoire d'excellence Toulouse cancer (TOUCAN), Toulouse, France.

⁴LPHI, université de Montpellier, CNRS, Montpellier, France.

⁵Institut de recherche en cancérologie de Montpellier (IRCM), université de Montpellier, ICM, Inserm, Montpellier, France.

⁶CNRS, Montpellier, France.

romain.larive@umontpellier.fr

(→) Voir la Synthèse de F. Gesbert, et al. *m/s* n° 5, mai 2018, page 407

Types de cancer	Fréquence de la mutation V600E de BRAF (%)	Taux de réponse aux inhibiteurs de BRAF (%)	Références
Cancers fréquents			
Mélanome cutané	50 ^a	50-60	[2, 13]
Cancer thyroïdien de type papillaire	40	40-50	[3, 27]
Cancer colorectal (CCR)	10 ^b	5	[4, 35]
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	1-5 ^c	33-42	[5, 41]
Cancers rares			
Leucémie à tricholeucocytes	> 95 ^b	> 95	[6, 44, 45]
Xanthoastrocytome pléomorphe	66	> 50	[7, 41, 49]
Histiocytoses	50-60 ^d	60-90	[8]
Gangliogliome	18	Peu de cas étudiés	[7, 41, 49]

Tableau I. Fréquence de la mutation V600E de BRAF et réponse aux inhibiteurs de BRAF. La mutation V600E^a est retrouvée dans 80 à 90 % des cas de mutation de BRAF. La mutation V600K est retrouvée dans 5 à 20 % des cas de mutation de BRAF. La mutation V600E^b est retrouvée dans 85 à 95 % des cas de mutation de BRAF. La mutation V600E^c est retrouvée dans 50 % des cas de mutation de BRAF. Dans les autres cas, les mutations affectent un autre codon. Dans de rares cas^d, d'autres altérations génétiques de *BRAF* sont observées, comme des insertions/délétions ou la fusion avec un autre gène.

types de cancer plus rares, comme la leucémie à tricholeucocytes (LT) [6], des gliomes [7] et des histiocytoses [8] (Tableau I).

Cette fréquente altération de BRAF en a fait une cible thérapeutique potentielle très attractive et plusieurs molécules ciblant la forme mutée de BRAF, BRAF-V600E, ont été développées. Une des premières molécules utilisées en clinique a été le vémurafénib, un inhibiteur puissant et spécifique de l'activité catalytique de BRAF. En 2011, la phase III d'évaluation clinique d'efficacité du vémurafénib a révélé un taux de réponse de 48 % chez les patientes et patients atteint(e)s de mélanome métastatique et porteuses/porteurs de la mutation V600E de BRAF [9]. Suite à ces résultats très encourageants, le vémurafénib a reçu en 2012 une autorisation de mise sur le marché (AMM). La même année, les résultats de phase III d'un autre inhibiteur de BRAF-V600E, le dabrafénib, donnant un taux de réponse des patientes et patients de 54 % [10], conduiront, en 2013, à l'obtention d'une AMM pour cette molécule. Ces inhibiteurs sont désormais utilisés en première ligne de traitement du mélanome métastatique présentant un gène *BRAF* muté. Les résultats obtenus avec ces inhibiteurs ont également ouvert des options thérapeutiques pour d'autres types de cancer présentant cette mutation de BRAF. Cependant, comparée à ce qui est observé dans le cas du mélanome métastatique, l'efficacité de ces médicaments pour le traitement des autres types de cancer n'est pas aussi élevée, suggérant l'existence d'une résistance primaire de ces tumeurs¹. La plupart du temps, l'efficacité des inhibiteurs de BRAF n'est cependant que transitoire dans le cas du mélanome métastatique, en raison de l'apparition

d'une résistance acquise au traitement. D'autres inhibiteurs ciblant la voie MAPK/ERK (des inhibiteurs des kinases MEK1/2, par exemple) ont été développés et utilisés en combinaison avec les inhibiteurs de BRAF, afin de contrer l'apparition de cette résistance acquise [11]. Mais le taux de rechute des patientes et des patients reste important [12].

Depuis une dizaine d'années, les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF font l'objet d'intenses recherches, et de nombreuses études ont permis d'identifier un nombre important d'altérations moléculaires impliquées dans ces mécanismes cellulaires, multiples et complexes. Dans cette Synthèse, nous présentons une revue systématique de ces études cliniques décrivant ces mécanismes (Tableau II).

Le mélanome cutané

La grande majorité des découvertes concernant les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF ont été réalisées dans le cadre du mélanome cutané en raison du taux élevé de mutation V600E/K de BRAF (la valine peut être remplacée par un aspartate [E] ou une lysine [K]) dans ce cancer) et de l'importante prévalence de cette maladie. Actuellement, le traitement standard des formes avancées et/ou inopérables de mélanome cutané présentant la mutation V600E/K est une combinaison d'inhibiteurs de BRAF et d'inhibiteurs

¹ Désigne de manière générale une résistance – phénotypique et/ou génotypique – installée avant tout traitement.

Mécanismes de résistance					
Gène	Mécanisme moléculaire	Mécanisme cellulaire	Résistance	Type de cancer	Références
Altérations génétiques					
BRAF	Amplification	MAPK/ERK	A	MC CCR ^b	[23] [39, 40]
	Variant d'épissage (mutation)		A	MC CBNPC ^a	[23] [43]
MAP2K1/2	Mutations GDF	MAPK/ERK	P et A	MC	[14, 23]
			A	CCR ^b	[39]
			A	CBNPC ^b Gliomes	[43] [50]
NRAS	Mutations GDF	MAPK/ERK	A	MC	[23]
				CTP	[33]
				CRC ^b	[40]
				CBNPC ^b	[43]
				MC	[23]
KRAS	Mutations GDF	MAPK/ERK	A	CTP	[33]
				CCR ^b	[40]
				CBNPC ^b	[43]
				LTL	[45]
CCND1	Amplification	MAPK/ERK	A	CCR ^b	[39]
	Amplification		P	MC	[16]
NF1	Mutations PDF	MAPK/ERK	P	MC	[15]
			A	LTL Gliomes	[46] [50]
CDKN2A	Perte	MAPK/ERK	A	MC	[23]
			P	CTP	[28]
MITF	Amplification	MAPK/ERK	A	MC	[14]
	Forte ou faible expression		P	MC	[20]
DUSP4	Perte	MAPK/ERK	A	MC	[23]
	Sous-expression				
PIK3CA	Mutations GDF	PI3K/AKT	P et A	MC	[14, 23]
			P	CTP	[29]
PIK3R1/2	Mutations PDF	PI3K/AKT	P et A	MC	[14, 23]
			A	CCR ^b	[40]
AKT1/3	Mutations GDF	PI3K/AKT	A	MC	[23]
PTEN	Perte ou mutations PDF	PI3K/AKT	P et A	MC	[14, 18, 23]
			A	CBNPC ^b	[43]
			A	Gliomes	[50]
MET	Amplification	MAPK/ERK	A	CCR ^b	[40]
		PI3K/AKT			
IRS1	Mutation GDF	MAPK/ERK	A	LTL	[46]
		PI3K/AKT			
CBL	Mutation GDF	MAPK/ERK	A	Gliomes	[50]
		PI3K/AKT			
RAC1	Mutations GDF	Autre	P	MC	[14]
MCL1	Amplification	Autre	P	CTP	[28]
Mécanismes de régulation transcriptionnelle, post-transcriptionnelle ou épigénétique					
MAP3K8	Surexpression	MAPK/ERK	P ¹ et A	MC	[17, 23]
CDK4	Surexpression	MAPK/ERK	A	CBNPC ^b	[42]
			P	CCR	[36]
EGFR	Surexpression	MAPK/ERK	A	MC	[23]
		PI3K/AKT		CBNPC ^a	[55]
Autres gènes de RTK	Surexpression	MAPK/ERK	A	MC	[23]
		PI3K/AKT	P	CTP	[31, 32]
Autres mécanismes					
Réactivation de l'EGFR par rétroaction		MAPK/ERK	P	CTP	[30]
				CCR	[37]
Sécrétion de HGF par le stroma		MAPK/ERK PI3K/AKT	P	MC	[22]
Matrice extracellulaire ^a		Autre	P	MC	[21]
Régulation par MITF		Plasticité	A	MC	[23]
Activation de WNT/ β -caténine ou de YAP/TAZ		Plasticité	A	MC	[23]
Reprogrammation métabolique ^a		Plasticité	A	MC	[24-26]

Tableau II. Les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. Observé uniquement avec des lignées cellulaires^a. Observé avec des combinaisons d'inhibiteurs^b. P : résistance primaire ; A : résistance acquise ; GDF : gain de fonction ; PDF : perte de fonction ; MC : mélanome cutané ; CTP : cancer de la thyroïde de type papillaire ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; LTL : leucémie à tricholeucocytes.

de MEK. En étudiant des biopsies de mélanome, de nombreux mécanismes de résistances primaire ou acquise ont pu être décrits.

Résistance primaire

Parmi les patientes et les patients présentant un mélanome cutané avec mutation V600E ou V600K de BRAF et ayant reçu en monothérapie le vémurafénib ou le dabrafénib, environ 20 % ont une maladie en progression, et un peu moins de 30 % une maladie stable (mais qui ne régresse pas), en raison d'une résistance primaire de la tumeur au traitement dans les deux cas [13]. Cette résistance primaire chez les patientes et les patients qui ne répondent pas ou qui répondent de manière très transitoire aux inhibiteurs de BRAF peut s'expliquer par des altérations génétiques intrinsèques, touchant des acteurs de la signalisation en aval ou en amont dans la voie MAPK/ERK, comme la mutation gain de fonction du gène *MEK1*, qui active ERK [14], des mutations perte de fonction du gène *NF1* (*neurofibromatosis type 1*), un gène suppresseur de tumeur dont le produit régule négativement ERK [15], et l'amplification du gène *CCND1* (*cyclin D1*), régulateur positif du cycle cellulaire [16]. Il faut également noter que la surexpression de la sérine/thréonine kinase COT (ou TPL-2 [*tumor progression locus 2*] ou MAP3K8, un activateur de MAPK/ERK), sans altération de son gène, est responsable d'une résistance primaire [17]. Alternativement, les altérations génétiques peuvent impliquer d'autres voies de signalisation, comme la voie PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase/protéine kinase B), avec la perte allélique du gène suppresseur de tumeurs *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*), qui interfère avec l'activation d'AKT par la PI3K [18]. Elles peuvent également ne concerner aucune de ces deux voies de signalisation, comme la mutation gain de fonction de *RAC1* [14] : *RAC1* P29 est le troisième codon le plus fréquemment muté dans le mélanome cutané, après ceux correspondant à BRAF-V600 et NRAS-Q61 (mutation de la glutamine en position 61 de la protéine NRAS). La mutation *RAC1*-P29S (proline 29 remplacée par une sérine) induit l'activation de la voie PI3K/AKT, mais également un changement phénotypique mésenchymateux par régulation de la transcription de différents gènes [19].

La plasticité des cellules de mélanome et l'hétérogénéité intratumorale, régulées par le niveau d'expression du facteur de transcription MTF (*microphthalmia-associated transcription factor*), peuvent également intervenir dans la résistance primaire des cellules de mélanome. Paradoxalement, une forte expression de *MITF*, due à une amplification génique, ou, au contraire, une faible expression, permettent aux cellules tumorales de résister à l'inhibition de BRAF, par des mécanismes moléculaires et cellulaires distincts [20].

Le micro-environnement tumoral peut également jouer un rôle dans la résistance primaire aux inhibiteurs de BRAF. Les cellules tumorales s'adaptent aux inhibiteurs de BRAF grâce à une boucle de signalisation impliquant le remodelage de la matrice extracellulaire par les cellules tumorales elles-mêmes et l'activation de la signalisation de la mécano-transduction [21] (→). Avec les cellules stromales, qui sécrètent le facteur de croissance hépatocytaire (HGF), les cellules tumorales, qui expriment son récepteur à activité tyrosine kinase, c-met, sont stimulées, activant alors les voies MAPK/ERK et PI3K/AKT [22].

(→) Voir la Nouvelle de M. Lecacheur et al. m/s n° 6, juin 2020, page 961

Résistance acquise

La plupart des mécanismes de résistance acquise aux inhibiteurs de BRAF conduisent à la réactivation de la voie MAPK/ERK. Dans 60 à 75 % des tumeurs en progression, traitées, cette réactivation est la conséquence d'altérations de gènes dont les produits participent à la voie MAPK/ERK avec, par exemple, l'expression d'un variant tronqué de la protéine BRAF-V600E, l'augmentation de l'expression des protéines BRAF-V600E (due à l'amplification du gène *BRAF* muté), des mutations gain de fonction sur les gènes *NRAS* ou *KRAS* (en amont de BRAF), *MAP2K1* ou *MAP2K2* (en aval de BRAF) [14, 23] (→). Il a également été observé la perte d'expression du gène suppresseur de tumeurs *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), dont l'un des produits est la protéine p16^{INK4A}, un régulateur négatif du complexe cycline D/CDK4, effecteur principal de la voie MAPK/ERK [23]. Le facteur de transcription MTF peut également être surexprimé suite à une amplification génique [14]. Un second ensemble d'altérations concerne la voie PI3K/AKT avec des mutations gain de fonction des gènes *AKT1/3*, ou d'autres gènes régulateurs positifs, comme *PIK3CA*, ou avec des mutations perte de fonction ou des pertes alléliques des gènes régulateurs négatifs, comme *PTEN* [23]. Néanmoins, dans 25 à 40 % des tumeurs en progression traitées, aucun mécanisme génétique n'a pu être identifié [23]. Les cellules tumorales deviennent résistantes par des mécanismes de régulation transcriptionnelle, post-transcriptionnelle ou épigénétique. On observe, notamment, l'augmentation de l'expression du gène *MAP3K8* ou la diminution de celle du gène *DUSP4* (*dual specificity phosphatase 4*), dont le produit limite l'activation de ERK, conduisant dans les deux cas, à la réactivation de la voie MAPK/ERK [17]. Différents récepteurs à activité tyrosine kinase sont également surexprimés, conduisant à la réactivation de la voie MAPK/ERK et/ou à l'activation de la voie PI3K/AKT [23]. Des changements phénotypiques, liés à la plasticité des cellules de mélanome, reposant sur la régulation transcriptionnelle par MTF, avec l'activation des voies de signalisation WNT/ β -caténine ou YAP/TAZ, ou avec des reprogrammations du métabolisme des acides aminés ou du glucose vers les voies oxydantes, peuvent participer à l'acquisition de la résistance [23-26].

L'association d'inhibiteurs de BRAF et d'inhibiteurs de MEK a permis d'améliorer le taux de réponse des patientes et des patients au traitement. Mais l'apparition d'une résistance acquise, légèrement décalée dans le temps par rapport à celle observée en monothérapie, est cependant quasi systématique, avec des méca-

(→) Voir la Synthèse de F. Gesbert, et al. m/s n° 5, mai 2018, page 407

nismes de résistance qui se révèlent similaires à ceux décrits lors d'une monothérapie. Ce traitement combiné reste néanmoins la référence pour les mélanomes cutanés avancés et/ou inopérables associés à une mutation V600E/K de BRAF.

Le cancer de la thyroïde de type papillaire

Comme dans le cas du mélanome, la mutation du gène *BRAF* est l'altération génétique la plus fréquente dans les cancers de la thyroïde. Elle est retrouvée dans 40 % des cas de cancer de la thyroïde de type papillaire, un cancer qui représente 75 à 80 % de l'ensemble des cas de tumeurs thyroïdiennes [3]. Les connaissances sur les traitements par inhibiteurs de BRAF sont moins avancées pour ce type de cancer que pour le mélanome.

Résistance primaire

La thérapie ciblée avec un inhibiteur de BRAF peut être proposée dans les cas de cancer de la thyroïde avancés et/ou inopérables et réfractaires au traitement par l'iode radioactif. Les taux de réponse aux monothérapies par un inhibiteur de BRAF sont moins élevés que dans le cas du mélanome [27]. Une des causes de la résistance primaire est l'instabilité génétique avec, par exemple, la perte du gène suppresseur de tumeur *CDKN2A* ou l'amplification du gène *MCL1* (*myeloid cell leukemia 1*) [28]. Une mutation gain de fonction du gène *PIK3CA*, fréquente dans les cancers de la thyroïde, peut également être responsable de cette résistance primaire [29].

Comme pour le mélanome, les inhibiteurs de BRAF peuvent induire une augmentation de l'activité des récepteurs à activité tyrosine kinase, ce qui facilite l'activation rapide des voies MAPK/ERK et PI3K/AKT. Cela s'explique par l'inhibition de boucles de rétroaction négative, avec la phosphorylation de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) [30], ou l'activation de la transcription des récepteurs HER3 (*human epidermal growth factor receptor 3*) [31] ou c-met [32].

Résistance acquise

Des mutations au niveau des protéines de la famille RAS ont été identifiées dans le cas du cancer de la thyroïde résistant au vémurafénib. Ces mutations sont retrouvées sur les gènes *NRAS* (mutations *NRAS-Q61K* ou *NRAS-G13D* sur la protéine) et *KRAS* (*KRAS-G12D* sur la protéine) [33]. Elles permettent de contourner l'inhibition de BRAF par le traitement en hyperactivant ERK et en activant la voie PI3K/AKT. En raison d'une résistance primaire plus fréquemment observée dans les cancers thyroïdiens que dans le cas du mélanome, les inhibiteurs de BRAF ne font pas partie du traitement standard des cas avancés et/ou inopérables, et réfractaires au traitement par l'iode radioactif. Des essais précliniques montrent cependant que les inhibiteurs de BRAF restaureraient la sensibilité des tumeurs au traitement par l'iode radioactif [34]. La synergie entre les deux traitements (inhibiteurs de BRAF et traitement par l'iode radioactif) est ainsi actuellement évaluée dans trois essais cliniques (NCT03244956, NCT03975231, NCT02145143). Des combinaisons avec des inhibiteurs de MEK ou ciblant les récepteurs à activité tyrosine kinase impliqués dans la résistance primaire, sont également à l'étude (NCT01947023, NCT02456701, NCT03181100).

Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) reste l'un des cancers les plus mortels. La mutation V600E de BRAF est présente chez 10 % des patientes et des patients. Elle est corrélée à une mauvaise réponse à la chimiothérapie standard et à un mauvais pronostic [4].

Résistance primaire

Contrairement au mélanome cutané, les inhibiteurs de BRAF en monothérapie sont très peu efficaces dans le cancer colorectal, avec un taux de réponse de 5 % [35]. Cette résistance primaire est due à la réactivation de l'EGFR, par une boucle de rétroaction qui active ensuite la voie de signalisation MAPK/ERK [36, 37]. Cette résistance peut toutefois être contournée en appliquant une bi- ou une trithérapie avec des inhibiteurs de l'EGFR, de MEK, ou de PI3K, mais les taux de réponse restent faibles comparés à ceux obtenus dans le cas du mélanome [38].

Résistance acquise

L'association d'inhibiteurs peut mener à une résistance acquise. Pour la combinaison d'inhibiteurs de BRAF et d'inhibiteurs de MEK, les mécanismes de résistance sont similaires à ceux décrits dans le cas du mélanome cutané, avec, majoritairement, une réactivation de la voie MAPK/ERK [39]. Pour les combinaisons d'inhibiteurs de BRAF et d'inhibiteurs de l'EGFR, complémentées éventuellement avec un inhibiteur de MEK ou de PI3K, le spectre de mutations induites possibles s'élargit, avec des mutations touchant les acteurs de la voie PI3K/AKT ou les récepteurs à activité tyrosine kinase [40].

Le cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est, comme le cancer colorectal, l'un des cancers les plus mortels. Les mutations de *BRAF* sont plus rares et seules 50 % sont des mutations V600E, les 50 % restantes affectant généralement un autre codon du gène. Les corrélations entre les mutations de *BRAF* et les paramètres clinico-pathologiques ne sont pas clairement établies, notamment en raison du faible nombre de ces tumeurs qui sont associées à une mutation de *BRAF* [5]. Récemment, des traitements associant les inhibiteurs de BRAF et un inhibiteur de MEK ont été proposés en seconde ligne dans les cancers avancés porteurs de la mutation V600E de BRAF.

Résistance primaire

Les taux de réponses aux monothérapies par un inhibiteur de BRAF sont légèrement inférieurs à ceux observés pour le mélanome, suggérant des mécanismes de résistance

primaire [41]. Des combinaisons associant un inhibiteur de MEK à un inhibiteur de BRAF ont remplacé les monothérapies. À notre connaissance, aucune étude clinique sur la résistance primaire n'a été entreprise.

Résistance acquise

Les inhibiteurs de BRAF, en combinaison ou non avec un inhibiteur de MEK, sont toujours peu utilisés pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules. Les études sur la résistance acquise dans ces cancers sont très rares. Comme pour le mélanome, des altérations génétiques ou des régulations transcriptomiques impliquant la voie MAPK/ERK sont néanmoins retrouvées [42, 43].

La leucémie à tricholeucocytes

La leucémie à tricholeucocytes est une forme rare de leucémie lymphoïde chronique de type B. Son pronostic est favorable. La mutation V600E de BRAF est présente dans plus de 80 % des cas. Elle est détectable dans l'ensemble des clones tumoraux et dans des cellules pré-tumorales. La présence de la mutation est ainsi une caractéristique moléculaire de la maladie [44].

En cas de maladie évolutive, le traitement en première ligne est une chimiothérapie à base d'analogues de purine, avec la possible combinaison avec une immunothérapie (par un anticorps anti-CD20, ciblant les lymphocytes B) en seconde ligne. L'inhibition de BRAF, seule ou en combinaison avec un inhibiteur de MEK, peut être utilisée en cas de rechute ou de résistance primaire à ces traitements [44].

Résistance primaire

L'inhibition de BRAF est une option thérapeutique toujours à l'étude. Elle concerne peu de patientes et patients. Les taux de réponse au traitement semblent tendre vers les 100 %, mais très peu d'informations sur les quelques cas réfractaires au traitement sont disponibles [45].

Résistance acquise

La récurrence après arrêt du traitement est fréquente, même, dans certains cas, après une réponse complète. Elle résulte de la persistance de cellules tumorales. La maladie est alors qualifiée de maladie résiduelle minimale (*minimal residual disease*). Un second traitement par inhibiteur de BRAF peut être efficace, mais une résistance acquise apparaît dans une proportion cependant moindre et avec des délais plus longs que dans le cas du mélanome. Quelques altérations génétiques ont été décrites, comme la mutation gain de fonction de *KRAS* [45], ou celle de *IRS1*, conduisant à la réactivation de la voie MAPK/ERK et à l'activation de la voie PI3K/AKT, et comme la perte du gène *NF1* [46]. Sur la base des études qui ont été réalisées dans le cadre du mélanome, la combinaison d'un inhibiteur de BRAF avec un inhibiteur de MEK a été évaluée pour la leucémie à tricholeucocytes. Les taux de réponses se sont révélés similaires à ceux obtenus avec une monothérapie. La proportion de sujets sans maladie résiduelle minimale parmi les réponses complètes semble cependant légèrement plus élevée [47]. Enfin, la combinaison d'inhibiteurs de BRAF et d'immunothérapie (par un anticorps anti-CD20) apparaît être la plus prometteuse. Une étude a en effet montré 100 % de

réponse complète, dont plus de la moitié sans maladie résiduelle minimale, même après une année [48].

Les gliomes

Le xanthoastrocytome pléomorphe

Le xanthoastrocytome pléomorphe est une tumeur astrocytaire rare touchant des patientes et des patients jeunes. De bon pronostic après résection de la tumeur, quelques études rapportent toutefois une réponse variable aux inhibiteurs de BRAF [41, 49]. L'association avec un inhibiteur de MEK est actuellement à l'étude (NCT02684058).

Le gangliogliome

Le gangliogliome est une tumeur rare qui se développe à partir de cellules nerveuses et de cellules gliales chez des patientes et des patients jeunes. Généralement de croissance lente, son pronostic est favorable après résection. Très peu de cas traités avec un inhibiteur de BRAF ont été décrits [49].

Résistance acquise

Une seule étude concerne la résistance, dans divers types de gliomes (n=15), aux inhibiteurs de BRAF ou à la combinaison de ces inhibiteurs avec un inhibiteur de MEK [50] et aucune conclusion n'a été établie quant à la résistance primaire de ces tumeurs. En ce qui concerne la résistance acquise, une mutation perte de fonction de *CBL* (*Casitas B-lineage lymphoma*), qui code une ubiquitine-ligase responsable, entre autres, de la régulation négative de l'EGFR, a été décrite en plus d'altérations génétiques similaires à celles observées dans le mélanome, permettant la réactivation de la voie MAPK/ERK ou affectant la voie PI3K/AKT.

Les histiocytoses

Les histiocytoses forment un groupe hétérogène de maladies rares avec un spectre clinique large. Elles ont pour cause une prolifération de cellules myéloïdes (macrophages ou cellules dendritiques). La découverte de la mutation V600E de BRAF dans deux types d'histiocytose, l'histiocytose à cellules de Langerhans et la maladie d'Erdheim-Chester, a contribué à leur requalification comme cancers.

Il existe de multiples traitements pour ces deux maladies et, en cas de forme sévère, une chimiothérapie peut être administrée. Le traitement par un inhibiteur de BRAF a rapidement fait l'objet d'études cliniques. Les taux de réponse semblent meilleurs que ceux observés pour le mélanome [51, 52]. Une rechute peut survenir après arrêt

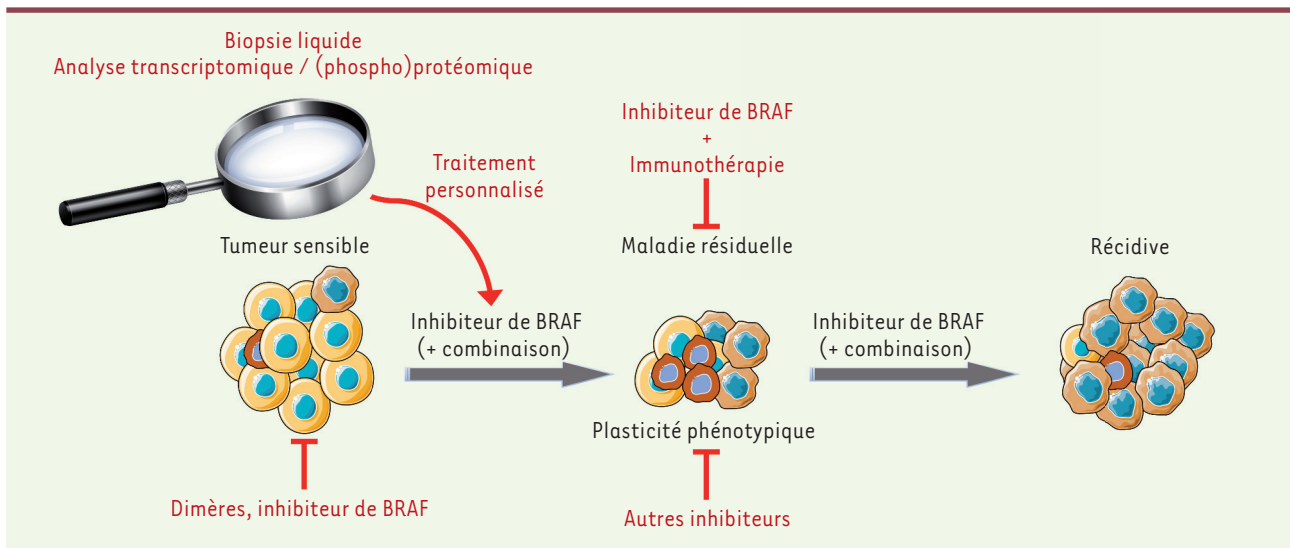


Figure 1. Les perspectives thérapeutiques pour combattre la résistance aux inhibiteurs de BRAF. En noir, la synthèse des connaissances actuelles sur la réponse des cellules cancéreuses aux inhibiteurs de BRAF (BRAFi), utilisés éventuellement en combinaison. En rouge, les pistes envisagées pour remédier à la résistance aux inhibiteurs de BRAF.

du traitement, mais la reprise du traitement avec l'inhibiteur de BRAF est généralement efficace. Aucune résistance acquise a été observée à ce jour. Les histiocytoses se caractérisent par des mutations oncogéniques de la voie MAPK/ERK et le traitement de celles ne présentant pas de mutation du gène *BRAF* par un inhibiteur de MEK s'est révélé très prometteur [51].

Conclusions

Les inhibiteurs de BRAF ont amélioré le traitement d'une partie des cancers associés à une mutation du gène *BRAF*. Les nombreuses études cliniques portant sur la résistance primaire ou la résistance acquise à ces inhibiteurs ont permis d'identifier une diversité de mécanismes moléculaires et cellulaires dans plusieurs cancers, et de mieux comprendre le fonctionnement des protéines kinases RAF. À cette diversité de mécanismes de résistance, s'ajoute l'hétérogénéité de la réponse des cellules tumorales, avec l'émergence possible de clones tumoraux présentant des mécanismes distincts chez une/un même patient.

Néanmoins, l'hétérogénéité de la résistance acquise est contrainte par la dépendance oncogénique à la signalisation intracellulaire du mutant BRAF. Ainsi, l'échappement à l'inhibition aux inhibiteurs de BRAF repose principalement sur la réactivation à court ou moyen terme de cette signalisation. Cette contrainte est résolue par la dérégulation préférentielle des acteurs de signalisation qui prédominent selon le contexte cellulaire. Ainsi, la suractivation des récepteurs à activité tyrosine kinase est plus fréquente dans les cancers thyroïdiens, colorectaux et bronchiques, que dans les mélanomes, les leucémies à tricholeucocytes et les gliomes. Les mécanismes de résistances primaire et acquise sont similaires au sein d'un même type de cancer. Il en est de même pour les mécanismes de résistance à l'inhibition de BRAF et ceux impliqués dans la résistance à la combinaison des inhibiteurs de BRAF avec un inhibiteur de MEK.

À de rares exceptions près, l'acquisition d'une résistance n'est pas caractérisée par une nouvelle mutation du gène *BRAF*, contrairement

à ce qui est observé avec les inhibiteurs de l'EGFR dans le cas des cancers bronchiques. En amont de BRAF, les protéines kinases RAF forment un module de signalisation complexe et, en condition physiologique, fonctionnent sous la forme de dimères. Les inhibiteurs de BRAF actuellement utilisés en clinique ne bloquent pas l'activité de ces dimères, ce qui permet la réactivation de la voie MAPK/ERK. Le recours à de nouvelles molécules actives contre ces dimères apparaît donc une piste importante de développement thérapeutique [53].

Dans la majorité des cas de résistances primaire et acquise, ce sont des altérations génétiques qui permettent aux cellules d'échapper au traitement. Cependant, pour une partie significative des cas de résistance acquise étudiés, l'adaptation se fait par régulations transcriptionnelle, post-transcriptionnelle ou épigénétique. Cette capacité des cellules à s'adapter sans altération génétique démontre l'importance de la plasticité tumorale dans la réponse aux inhibiteurs. À l'initiation du traitement, cette capacité d'adaptation est particulièrement importante pour la maladie résiduelle minimale, c'est-à-dire la survie des quelques cellules tumorales qui, après de nouvelles modifications génétiques, seront à l'origine de la récurrence. Cette étape précoce dans la réponse tumorale aux inhibiteurs est actuellement étudiée dans la leucémie à tricholeucocytes et dans des modèles précliniques pour le mélanome. En étendant ses capacités analytiques aux champs non génomiques et aux biopsies liquides, l'oncobiologie pourra mieux caractériser les tumeurs et mieux prédire la réponse aux inhibiteurs de BRAF.

Plusieurs pistes sont donc envisagées pour remédier à la résistance aux inhibiteurs de BRAF (Figure 1). Bloquer la

plasticité tumorale ou cibler la maladie résiduelle minimale permettrait de prévenir la récurrence. Des études précliniques ont montré que l'inhibition de certaines voies de signalisation permet de limiter la plasticité et la diversité phénotypique des cellules de mélanome [54]. De même, les essais d'association d'inhibiteurs de BRAF avec l'immunothérapie utilisée dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, s'avèrent encourageants pour le traitement du mélanome [48]. Considérant le rôle pivot de la signalisation MAPK/ERK, adapter les traitements à la dynamique de la signalisation intracellulaire grâce aux études de phosphoprotéomique et à la modélisation mathématique pourrait être la version 2.0 de la médecine de précision. ♦

SUMMARY

Resistance to BRAF inhibitors: A lesson from clinical observations

The MAPK/ERK pathway is an essential intracellular signaling pathway. Its deregulation is involved in tumor transformation and progression. The discovery of activating mutations of BRAF in various cancers has opened new therapeutic avenues with BRAF protein kinase inhibitors. Depending on the type of cancers, these inhibitors have shown either insufficient efficacy due to primary resistance of tumor cells or transient efficacy due to the development of acquired resistance. In this review, we revisit the discoveries that led to the development of BRAF inhibitors and detail the molecular and cellular mechanisms of resistance in cancers treated with these inhibitors. Understanding these mechanisms is crucial for developing more efficient therapeutic strategies. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié du soutien de la Ligue nationale contre le cancer (Comité du Gard JPB/GA/MV/39-2019), de l'INCa-Cancéropôle GSO (Programme émergence, N° 2018-E01). L'Agence nationale pour la recherche (ANR) soutient Eulalie Corre (programme « Investissements d'avenir » ANR-10-LABX-05-01, LabEx ChemiSyst) et Sarah Dandou (ANR-20-THIA-0005-01, complété par le soutien de l'École doctorale CBS2).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs et auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulidakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2017 ; 17 : 676-91.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002 ; 417 : 949-54.
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005 ; 12 : 245-62.
- Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol* 2015 ; 6 : 660-7.
- Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuiet P-P, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer Amst Neth* 2016 ; 91 : 23-8.
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2305-15.
- Myung JK, Cho H, Park C-K, Kim S-K, et al. Analysis of the BRAF(V600E) Mutation in Central Nervous System Tumors. *Transl Oncol* 2012 ; 5 : 430-6.
- Emile J-F, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, et al. Histiocytosis. *Lancet* 2021 ; 398 : 157-70.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2507-16.
- Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 358-65.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 30-9.
- Kakadia S, Yarlagadda N, Awad R, Kundranda M, et al. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *OncoTargets Ther* 2018 ; 11 : 7095-107.
- Banzi M, De Blasio S, Lallas A, Longo C, et al. Dabrafenib: a new opportunity for the treatment of BRAF V600-positive melanoma. *OncoTargets Ther* 2016 ; 9 : 2725-33.
- Van Allen EM, Wagle N, Sucker A, Treacy D, et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov* 2014 ; 4 : 94-109.
- Whittaker SR, Theurillat J-P, Van Allen E, Wagle N, et al. A genome-scale RNA interference screen implicates NF1 loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov* 2013 ; 3 : 350-62.
- Smalley KSM, Lioni M, Palma MD, Xiao M, et al. Increased cyclin D1 expression can mediate BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E-mutated melanomas. *Mol Cancer Ther* 2008 ; 7 : 2876-83.
- Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, Thomas SR, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* 2010 ; 468 : 968-72.
- Paraiso KHT, Xiang Y, Rebecca VW, Abel EV, et al. PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 2750-60.
- Lionarons DA, Hancock DC, Rana S, East P, et al. RAC1P29S Induces a Mesenchymal Phenotypic Switch via Serum Response Factor to Promote Melanoma Development and Therapy Resistance. *Cancer Cell* 2019 ; 36 : 68-83.e9.
- Konieczkowski DJ, Johannessen CM, Abudayyeh O, Kim JW, et al. A melanoma cell state distinction influences sensitivity to MAPK pathway inhibitors. *Cancer Discov* 2014 ; 4 : 816-27.
- Lecacheur M, Girard CA, Deckert M, Tartare-Deckert S. Échappement thérapeutique du mélanome : la piste biomécanique. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 961-5.
- Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzily-Rokni M, et al. Tumor microenvironment induces innate RAF-inhibitor resistance through HGF secretion. *Nature* 2012 ; 487 : 500-4.
- Gesbert F, Larue L. Le mélanome cutané - Des modèles rationalisés aux soins des patients. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 407-16.
- Ohanna M, Cerezo M, Nottet N, Bille K, et al. Pivotal role of NAMPT in the switch of melanoma cells toward an invasive and drug-resistant phenotype. *Genes Dev* 2018 ; 32 : 448-61.
- Hernandez-Davies JE, Tran TQ, Reid MA, Rosales KR, et al. Vemurafenib resistance reprograms melanoma cells towards glutamine dependence. *J Transl Med* 2015 ; 13 : 210.
- Haq R, Shoa J, Andreu-Perez P, Yokoyama S, et al. Oncogenic BRAF Regulates Oxidative Metabolism via PGC1 α and MITF. *Cancer Cell* 2013 ; 23 : 302-15.
- Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, Wirth LJ, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 1272-82.
- Duquette M, Sadow PM, Husain A, Sims JN, et al. Metastasis-associated MCL1 and P16 copy number alterations dictate resistance to vemurafenib in a BRAFV600E patient-derived papillary thyroid carcinoma preclinical model. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 42445-67.
- Roelli MA, Ruffieux-Daidié D, Stooss A, Elmokh O, et al. PIK3CAH1047R-induced paradoxical ERK activation results in resistance to BRAFV600E specific inhibitors in BRAFV600E PIK3CAH1047R double mutant thyroid tumors. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 103207-22.
- Notarangelo T, Sisinni L, Condelli V, Landriscina M. Dual EGFR and BRAF blockade overcomes resistance to vemurafenib in BRAF mutated thyroid carcinoma cells. *Cancer Cell Int* 2017 ; 17 : 86.
- Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, Dominguez JM, Knauf JA, et al. Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF mutant thyroid carcinomas. *Cancer Discov* 2013 ; 3 : 520-33.
- Byeon HK, Na HJ, Yang YJ, Kwon HJ, et al. c-Met-mediated reactivation of PI3K/AKT signaling contributes to insensitivity of BRAF(V600E) mutant thyroid cancer to BRAF inhibition. *Mol Carcinog* 2016 ; 55 : 1678-87.
- Cabanillas ME, Dadu R, Iyer P, Wanland KB, et al. Acquired Secondary RAS Mutation in BRAFV600E-Mutated Thyroid Cancer Patients Treated with BRAF Inhibitors. *Am Thyroid Assoc* 2020 ; 30 : 1288-96.

RÉFÉRENCES

34. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyan V, et al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF Mutant, RAI-Refractory Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 1417-28.
35. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3534.
36. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012 ; 2 : 227-35.
37. Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012 ; 483 : 100-3.
38. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Cutsem EV, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1632-43.
39. Ahronian LG, Sennott EM, Van Allen EM, Wagle N, et al. Clinical acquired resistance to RAF inhibitor combinations in BRAF-mutant colorectal cancer through MAPK pathway alterations. *Cancer Discov* 2015 ; 5 : 358-67.
40. Xu T, Wang X, Changsong Q, Wang Z, et al. Genomic profiles of BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : e15527.
41. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faries JE, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 726-36.
42. Hirai N, Hatanaka Y, Hatanaka KC, Uno Y, et al. Cyclin-dependent kinase 4 upregulation mediates acquired resistance of dabrafenib plus trametinib in BRAF V600E-mutated lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021 ; 10 : 3737-44.
43. Facchinetti F, Lacroix L, Mezquita L, Scoazec J-Y, et al. Molecular mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors in BRAFV600E non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2020 ; 132 : 211-23.
44. Troussard X, Maître E, Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2022 ; 97 : 226-36.
45. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, Chung SS, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1733-47.
46. Durham BH, Getta B, Dietrich S, Taylor J, et al. Genomic analysis of hairy cell leukemia identifies novel recurrent genetic alterations. *Blood* 2017 ; 130 : 1644-8.
47. Kreitman RJ, Moreau P, Hutchings M, Gazzah A, et al. Treatment with Combination of Dabrafenib and Trametinib in Patients with Recurrent/Refractory BRAF V600E-Mutated Hairy Cell Leukemia (HCL). *Blood* 2018 ; 132 : 391.
48. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, Capponi M, et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1810-23.
49. Kaley T, Touat M, Subbiah V, Hollebecq A, et al. BRAF Inhibition in BRAFV600-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 3477-84.
50. Schreck KC, Morin A, Zhao G, Allen AN, et al. Deconvoluting Mechanisms of Acquired Resistance to RAF Inhibitors in BRAFV600E-Mutant Human Glioma. *Clin Cancer Res* 2021 ; 27 : 6197-208.
51. Cohen Aubart F, Emile J-F, Carrat F, Charlotte F, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017 ; 130 : 1377-80.
52. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, Blay J-Y, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 384-8.
53. Adamopoulos C, Ahmed TA, Tucker MR, Ung PMU, et al. Exploiting Allosteric Properties of RAF and MEK Inhibitors to Target Therapy-Resistant Tumors Driven by Oncogenic BRAF Signaling. *Cancer Discov* 2021 ; 11 : 1716-35.
54. Rambow F, Marine J-C, Goding CR. Melanoma plasticity and phenotypic diversity: therapeutic barriers and opportunities. *Genes Dev* 2019 ; 33 : 1295-318.
55. Lin L, Asthana S, Chan E, Bandyopadhyay S, et al. Mapping the molecular determinants of BRAF oncogene dependence in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 ; 111 : E748-57.

TIRÉS À PART

R. M. Larive

Jérôme et Nicolas LEMONNIER
avec la collaboration de Steve PASCOLO et Chantal PICHON
Dessins humoristiques de Gilles CHARROT

LE MARATHON DU MESSAGER

Histoire des vaccins à ARN messager

HiER



CHARROT

DEMAIN?



edpsciences

Le livre qui remet le point sur le i de vaccin

La véritable histoire des vaccins à ARNm

Ce livre offre de passionnantes perspectives sur les origines avant tout européennes de l'histoire de ces vaccins.

Des chercheurs allemands et français ont en effet imposé un nouveau concept thérapeutique, en définissant les clés biotechnologiques qui allaient ouvrir la voie à la préparation de l'ARN messager thérapeutique dans la lutte contre les cancers et les infections virales.

Toutefois, revues scientifiques et leaders d'opinion américains taisent cet aspect de l'histoire. Il est grand temps que les Européens rétablissent la vérité, en rappelant le rôle essentiel qui a été le leur dans la mise au point des vaccins à ARN messager.

ISBN : 978-2-7598-2663-6 248 pages - 22 € TTC

En vente sur la boutique [edpsciences.org](https://www.edpsciences.org)