

## COMMUNICATION

### **Le devenir des thérapeutiques ciblant la voie RAS/RAF/MEK/ERK en cancérologie : l'exemple des mélanomes**

MOTS-CLÉS : CANCÉROGÈNES. MÉLANOME. GÈNES RAS. RAF KINASES. MAP KINASE KINASE KINASES

#### *Future targeting of the RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway in oncology: the example of melanoma*

KEY-WORDS (Index medicus): CARCINOGENS. MELANOMA. GENES, RAS. RAF KINASES. MAP KINASE KINASE KINASES

Gilles FAVRE \*

**L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de l'article.**

### RÉSUMÉ

*La prolifération, la survie et la mobilité des cellules cancéreuses sont entretenues par la dérégulation de différentes voies de signalisation parmi lesquelles la voie RAS/RAF/MEK/ERK est prépondérante. L'activation constitutive de cette voie est un événement fréquent dans les cancers humains. Elle est le plus souvent le fait de mutations ou d'altérations de l'expression de gènes codant pour les acteurs clés de ces voies. La connaissance des mécanismes intimes d'activation de ces circuits intracellulaires a conduit au développement de molécules inhibitrices dont l'objectif était de limiter la croissance tumorale. Ces molécules ont connu un développement clinique récent très important jalonné de nombreux succès thérapeutiques qui ont ouvert la voie au concept de thérapeutiques ciblées qui s'impose maintenant comme un nouveau paradigme de la prise en charge des cancers. Cependant, à coté de réponses thérapeu-*

\* Institut Claudius Regaud, INSERM-UMR 1037, Université Paul Sabatier — Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse

Tirés à part : Professeur Gilles FAVRE, Cancéropôle Gand Sud-Ouest, Hôpital La Grave Place Lange — TSA 60033 — 31059 Toulouse cedex 9 ; e-mail : favre.gilles@claudiusregaud.fr

Article reçu le 18 février 2013, accepté le 30 septembre 2013

*tiques réelles — c'est le cas pour les mélanomes métastatiques — il existe systématiquement un échappement au traitement caractérisé par une résistance des cellules tumorales liée à plusieurs mécanismes qui ne sont pas encore tous élucidés. Ce constat, sans remettre en cause le concept d'addiction oncogénique qui sous-tend que l'altération d'un seul gène soit à l'origine de la persistance du phénotype tumoral, nécessite de repenser la façon d'utiliser les thérapeutiques ciblées et d'envisager des alternatives qui prennent en compte une vision plus intégrée de la tumeur incluant son microenvironnement tissulaire.*

## SUMMARY

*The proliferation, survival and mobility of cancer cells are maintained by deregulation of signaling pathways, including RAS/RAF/MEK/ERK. Constitutive activation of these pathways is a common event in human cancers. It is most often caused by mutations or altered expression of genes encoding key players in this pathway. Knowledge of the mechanisms of intracellular activation of these circuits has led to the development of inhibitory molecules aimed at limiting tumor growth. These molecules have been developed through extensive clinical trials marked by impressive therapeutic successes that have pioneered the concept of targeted therapies, leading to a new paradigm of cancer therapy. However, despite these remarkable clinical responses, particularly in metastatic melanoma, poorly understood drug resistance mechanisms eventually come into play. Resistance mechanisms associated with secondary mutations in B-RAF seem to be infrequent in melanomas, while those related to target circumvention are more common. The latter include an increase in the expression and regulation of PDGF and IGF-1 receptors, and secondary mutations in the N-RAS, COT or MEK genes. They involve the activation pathways MEK/ERK and/or PI3K/AKT in conditions in which the target is inhibited. Resistance may also be explained by deregulation of the MEK/ERK pathway, leading to the expression of genes that had been subject to negative feedback. Moreover, the tumor microenvironment, through the secretion of soluble factors, stimulates signaling pathways that can compensate for MEK/ERK pathway inhibition. Lastly, combinations of MEK/ERK inhibition and immunotherapy open the way to new therapeutic strategies designed to circumvent drug resistance. Without calling into question the concept of “ oncogenic addiction ”, in which alteration of a single gene is responsible for persistence of the tumoral phenotype, these findings call for a rethink on the use of targeted therapies. A more integrated view of the tumor, including its microenvironment, will no doubt be necessary.*

## INTRODUCTION

Les dérégulations des voies de signalisation intracellulaires qui contrôlent la prolifération, la survie et la mobilité cellulaire sont des caractéristiques des cancers. Il n'est donc pas surprenant que la maîtrise pharmacologique de ces voies ait été un

axe de recherche particulièrement actif pour mettre en place des thérapeutiques innovantes. La voie RAS/RAF/MEK/ERK (notée MEK/ERK) est la première à avoir été étudiée et exploitée comme cible thérapeutique. Elle est particulièrement active dans les mélanomes où ont été identifiées de nombreuses mutations d'acteurs de cette voie tels que N-RAS et B-RAF. Des molécules efficaces pour inhiber cette voie ont été développées donnant lieu à des médicaments qui font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique. Cependant, bien que l'on observe des réponses cliniques, les patients échappent systématiquement au traitement, nous incitant à repenser l'utilisation de ce type de thérapeutique dans le contexte de la connaissance de la biologie des tumeurs.

## LA VOIE MEK/ERK

### Description de la voie

La voie MEK/ERK est une voie de signalisation intracellulaire, caractérisée par une cascade de phosphorylation protéique conduisant à une réponse cellulaire. Elle est activée par des facteurs de croissance, des hormones ou des cytokines qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. La liaison du ligand sur le domaine extracellulaire du récepteur entraîne sa dimérisation, ce qui déclenche l'autophosphorylation de son domaine cytoplasmique sur des résidus tyrosine, faisant apparaître des motifs protéiques nouveaux. Ils permettent l'ancrage au récepteur de protéines dites adaptatrices, telle que GRB2, contenant des domaines SH2 ou PTB (domaine de liaison à la phosphotyrosine). Ces protéines vont ensuite recruter la protéine Sos, qui est un facteur d'échange du GDP pour les protéines RAS. Ce sont des protéine G monomérique (ou GTPase) qui cyclent entre un état inactif lié au GDP et un état actif lié au GTP. La proximité de SOS et de RAS va favoriser l'échange du GDP par le GTP, induisant son activation. Ainsi activée RAS va se lier à différents effecteurs dont la kinase C-RAF qui va phosphoryler et activer les kinases MEK1 et MEK2 qui vont-elles-mêmes phosphoryler et activer les kinases ERK1 et ERK2 puis phosphoryler des protéines cytosoliques comme la S6 kinase ou des facteurs de transcription nucléaires tels que ELK, ETS, ou, fos, à l'origine des effets cellulaires (Figure 1) [1, pour revue].

### La voie MEK/ERK et cancers

L'activation incontrôlée de la voie MEK/ERK est un événement fréquemment retrouvé dans les cellules cancéreuses. Elle peut survenir soit par un excès de sécrétion de facteurs de croissance par les cellules tumorales (mécanisme autocrine), soit par suractivation des récepteurs membranaires. Cette voie peut aussi être constitutivement activée après mutations des gènes *RAS*, *B-RAF* ou *MEK* [2]

Près de 30 % des tumeurs présentent des mutations activatrices d'un de ces trois gènes *RAS* N-*RAS*, K-*RAS*, H-*RAS*. Elles se caractérisent par la substitution d'un

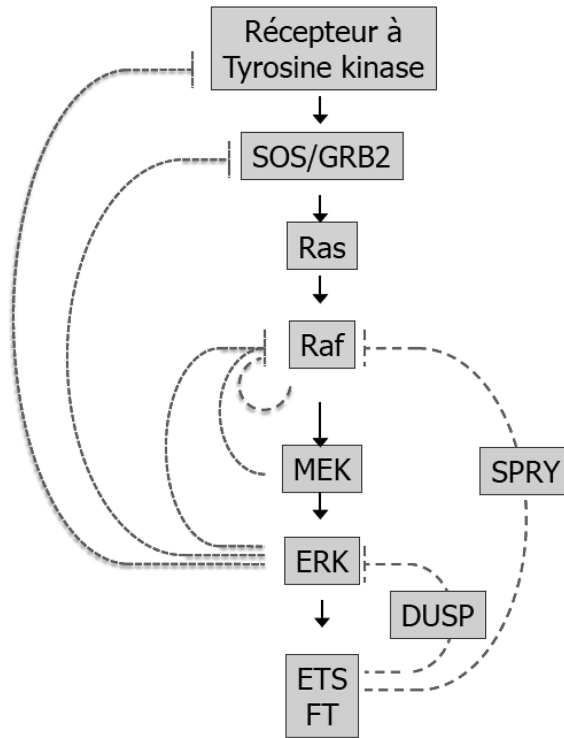


FIG. 1. — Représentation schématique des voies MEK/ERK et PI3K/AKT. Les protéines marquées d'un astérisque sont les plus fréquemment retrouvées mutées dans les mélanomes. Les molécules pharmacologiques inhibitrices sont mentionnées en rouge à proximité de leur(s) cible(s) protéique(s). Se référer au texte pour les explications détaillées du fonctionnement de ces voies

seul acide aminé localisé sur un des codons, 12, 13 ou 61. Les protéines mutées ont une efficacité d'hydrolyse du GTP limitée, maintenant la protéine sous une forme constitutivement active. On retrouve ces mutations avec des fréquences différentes en fonction du type de gène *RAS* et de la pathologie tumorale. Tous cancers confondus, les mutations de *K-RAS* représentent 85 % du total des mutations de *RAS*, alors que les mutations sur *N-RAS* et *H-RAS* représentent 15 % et 1 % respectivement [3].

Les mutations de *B-RAF* ont aussi été identifiées dans les cancers humains. La plupart d'entre elles concernent une boucle dite P-loop (exon 11) et le segment d'activation (exon 15) du domaine kinase. La substitution d'une valine en position 600 par un acide glutamique (V600 E) rend compte de 90 % des mutations de *B-RAF* retrouvées dans les cancers humains. La majorité de ces mutations déstabilise la conformation inactive de la protéine en modifiant l'interaction entre la P-loop

et le segment d'activation qui normalement maintient la kinase sous une forme inactive [4].

Des mutations de *MEK* ont été très rarement détectées dans les cancers humains. On les trouve dans les mélanomes, les cancers du côlon et les carcinomes. Ces mutations entraînent un gain de fonction de la kinase qui conduit à l'activation de ERK [5].

Les mutations dans la voie MEK/ERK sont le plus souvent mutuellement exclusives, certainement parce que la présence de mutations redondantes ne donne pas d'avantage sélectif à la croissance tumorale.

### **Régulation de la voie MEK/ERK**

La voie MEK/ERK est finement régulée, notamment par un rétrocontrôle négatif exercé par ERK. La phosphorylation de SOS par ERK limite son association à GRB2 empêchant ainsi son recrutement à la membrane plasmique. De même, ERK est capable de phosphoryler directement RAF et le domaine intracellulaire du récepteur à l'EGF induisant leur inactivation. Par ailleurs, les facteurs de transcription de la famille ETS, stimulent la synthèse d'inhibiteurs de la voie MEK/ERK, tels que les protéines Sprouty, ou les phosphatases de la famille DUSP (Dual Specific Phosphatases) (Figure 1) [6].

La voie MEK/ERK est activée et interagit avec de nombreuses autres voies de signalisation instaurant des régulations croisées entre ces voies. Ces régulations complexes sont souvent à l'origine de la limitation des effets antitumoraux observés avec des inhibiteurs spécifiques d'une voie. En effet, le blocage d'une voie induit des activations compensatoires d'autres cascades de signalisation, comme par exemple l'activation de Tyrosines kinases membranaires tels que Met, IGFR1, PDGFR $\beta$ , EGFR ou C-KIT, surmontant ainsi les effets pharmacologiques des inhibiteurs (Figure 2).

Parmi ces voies, la voie PI3K/AKT est particulièrement importante dans les mélanomes. Elle peut être activée directement par des récepteurs membranaires à tyrosine kinase ainsi que par RAS. Elle est très fortement inhibée par la phosphatase PTEN dont la perte d'expression dans les tumeurs humaines est considérée comme un événement majeur de l'oncogenèse. Cette voie contrôle notamment la survie cellulaire par l'intermédiaire de toute une série d'effecteurs tel que Bad ou mTOR (Figure 2) [1, pour revue].

### **LA VOIE MEK/ERK, UNE CIBLE DE CHOIX DANS LES MÉLANOMES**

Malgré de nombreuses années de recherche, le mélanome métastatique reste une pathologie pour laquelle nous ne disposons pas de thérapeutique efficace. Des avancées importantes, concernant la connaissance des événements moléculaires responsables de l'initiation et la progression des mélanomes, ont récemment été réalisées grâce aux progrès des techniques de génomique [7]. De fréquentes

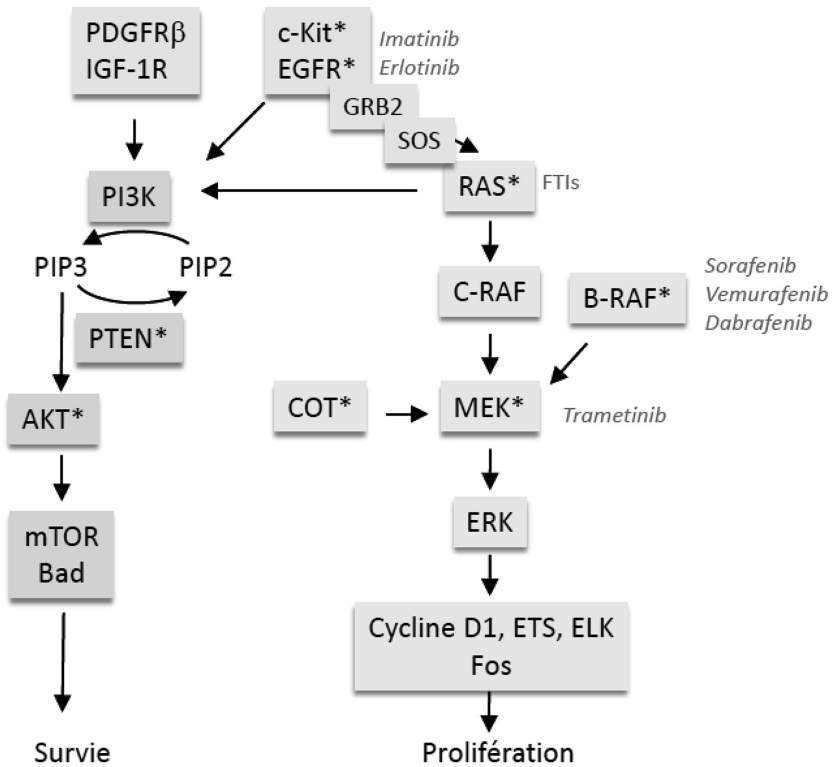


FIG. 2. — Principaux mécanismes de régulation de la voie MEK/ERK. Se référer au texte pour les explications détaillées.

mutations ou amplifications des gènes qui contrôlent la voie MEK/ERK ont été caractérisées et leur participation à la mélanomagenèse clairement identifiée, faisant de cette voie une cible majeure d'interventions thérapeutiques [8]. Plusieurs molécules capables d'inhiber la voie MEK/ERK ont été découvertes et ont bouleversé la prise en charge des patients sans pour autant résoudre le problème de manière définitive.

### Mutations des gènes de la voie MEK/ERK dans les mélanomes cibles d'actions pharmacologiques

#### *B-RAF*

Les protéines RAF comprennent trois membres A-RAF, B-RAF et C-RAF [9]. Ce sont des sérines/thréonines kinases qui partagent des fonctions communes au sein de la cellule mais peuvent avoir des fonctions qui leur sont propres. À ce jour, plus de

50 mutations distinctes de *B-RAF* ont été identifiées dans les mélanomes parmi lesquelles la mutation V600E est la plus communément retrouvée. Elle concerne près de 80 % de toutes les mutations de *B-RAF*, alors que les mutations V600K et V600R représentent 16 % et 3 % respectivement [10].

De manière intéressante, lorsque l'on diminue génétiquement l'expression de *B-RAF* par des techniques d'interférence à l'ARN, on réduit *de facto* la prolifération cellulaire et le phénotype tumoral. Cependant, bien que les mutants de *B-RAF* soient sans aucun doute importants pour la formation des mélanomes, leur seule expression dans les mélanocytes n'est pas suffisante à leur transformation [11]. Celle-ci nécessite non seulement la présence d'un mutant actif de *B-RAF*, mais aussi l'activation de la voie PI3K/AKT. En effet, seules des souris double transgéniques exprimant *B-RAFV600E* et invalidées pour PTEN dans leurs mélanocytes sont capables de développer des mélanomes [11].

La découverte du rôle majeur des mutants de *B-RAF* dans l'initiation et la progression des mélanomes a conduit de nombreuses équipes à développer des molécules inhibitrices de son activité kinase [12]. Le premier inhibiteur à avoir été mis au point est le Sorafénib. C'est un inhibiteur relativement peu spécifique de *B-RAF*. Il est notamment capable d'inhiber les récepteurs à l'EGF et au PDGF. Il est maintenant admis que son activité anti-mélanome est indépendante de son rôle inhibiteur de *B-RAF* [13].

Depuis la découverte du sorafénib, une nouvelle génération d'inhibiteurs de *B-RAF* a été développée. Ces molécules sont plus spécifiques, elles reconnaissent la forme active *B-RAF* et ont ainsi un fort potentiel d'inhibition de la kinase des mutants de *B-RAF*. Parmi ces inhibiteurs, le Vémurafénib (PLX4032) [14] et le Dabrafénib (SB590885) [15] bloquent très efficacement *in vitro* et *in vivo* la croissance de lignées de mélanome humain *B-RAFV600E*.

Cependant, toutes les lignées porteuses de la mutation V600E n'ont pas le même niveau de sensibilité au PLX4032 avec même une proportion significative de cellules qui présentent différents degrés de résistance. Le PLX4032 induit à la fois l'arrêt du cycle cellulaire et un faible degré d'apoptose dans les cellules les plus sensibles, et simplement un arrêt du cycle cellulaire dans les cellules résistantes, sans qu'il y ait pour l'instant d'explication moléculaire à ces différences [16].

Dans une faible proportion des cas, les mélanomes sont porteurs de mutations de *B-RAF* sur des codons autre que le 600. Ces mutants présentent une activité kinase diminuée, parfois inhibée. Ils sont nommés mutants « faible activité ». Ils nécessitent la présence de *C-RAF* pour activer la voie MEK/ERK. De manière intéressante, la diminution de l'expression de *C-RAF* par interférence à l'ARN dans ces lignées de mélanomes, induit l'apoptose et la diminution de la croissance tumorale par une voie indépendante de MEK mais dépendante de la phosphorylation de BAD et l'expression de BCL2. Le développement d'inhibiteurs sélectifs de *C-RAF* se justifie pour le traitement de mélanomes porteurs de mutants « faible activité » de *B-RAF* [17].

### ***N-RAS***

Dans les mélanomes, les mutants du codon 61 de *N-RAS*, présent dans 20 % des cas, sont les plus fréquemment retrouvés, à la différence d'autres pathologies, telles que les cancers du colon ou du poumon, où les mutations des codons 12 et 13 de *K-RAS* sont essentiellement présentes. Les mutations *B-RAFV600E* et de *N-RAS* sont mutuellement exclusives dans une même cellule tumorale alors que l'on retrouve une association entre les mutants de *N-RAS* et des mutants « faibles activité » de *B-RAF* [18].

D'un point de vue mécanistique, les mutants de *N-RAS* ont une activité GTPasique plus faible, empêchant *RAS* d'hydrolyser le GTP pour retourner à un état inactif. Ainsi associée au GTP, *RAS* active des effecteurs dont le mieux caractérisé est *C-RAF*. Ainsi, une différence fondamentale entre les mélanomes *N-RAS* mutés et les mélanomes *B-RAF* mutés est leur dépendance vis-à-vis de *C-RAF* pour induire l'activation de la voie *MEK/ERK* [19]. *RAS* est aussi capable d'activer la voie *PI3K/AKT* qui contribue fortement à l'initiation et à la progression des mélanomes notamment par son action sur la survie et la migration cellulaire. De plus, *RAS* peut lier d'autres effecteurs importants pour la transformation et la progression tumorale, tel que *RAL-GDS* [20].

L'inhibition directe des mutants de *RAS* fait partie des plus anciennes stratégies de contrôle de la prolifération tumorale. Les inhibiteurs de la farnésyltransférase (FTI) ont été les premières molécules développées pour inhiber la fonction de *RAS* en empêchant sa localisation subcellulaire [21]. En effet, cette enzyme catalyse le greffage covalent d'un lipide isoprénique, le farnésyl, indispensable à l'ancrage de *RAS* à la membrane plasmique et à sa fonction. Bien que les FTI inhibent la croissance de lignées de mélanome mutées pour *N-RAS* [22], les quelques essais cliniques développés dans le mélanome se sont révélés très décevants. Force est de constater que nous ne disposons pas pour l'instant de molécule efficace et la découverte d'inhibiteurs spécifique des mutants de *RAS* reste un défi majeur en oncologie. La seule stratégie envisageable actuellement est l'inhibition des acteurs situés en aval de la voie *RAS*. Des inhibiteurs de *MEK* et le développement des inhibiteurs spécifiques de *C-RAF* sont deux moyens actuellement à l'étude.

### ***GNAQ, GNA11***

De manière surprenante, on n'observe pas de mutations de *B-RAF* ou de *N-RAS* dans les mélanomes choroïdiens. Par contre, on retrouve des mutations activatrices de la sous-unité alpha de protéines G hétérotrimériques *GNAQ* ou de son homologue *GNA11* dans 46 à 49 % de ce type de mélanome. Ces mutations en position 209 sont homologues de celles retrouvées dans *N-RAS* en position 61 [23]. Elles inhibent l'hydrolyse du GTP et stabilisent la protéine sous sa forme active associée au GTP. La conséquence est l'activation constitutive de la voie *MAPK*. La présence de cette mutation n'est pas, à elle seule, capable de transformer des mélanocytes primaires



humains. Comme dans le cas de B-RAF un deuxième événement, tel que la présence de mutant de p53 et de CDK4, est nécessaire à la transformation [23]. L'inhibition de l'expression de GNAQ par interférence à l'ARN conduit la mort cellulaire de lignées de mélanome choroidien, soulignant l'importance de cibler cette voie pour obtenir un bénéfice thérapeutique. Cependant, il n'existe actuellement aucune molécule capable d'inhiber GNAQ.

### *c-KIT*

Les mélanomes qui se développent sur des localisations faiblement exposées aux UV tels que la paume des mains ou la plante des pieds (mélanome acral) ou les mélanomes muqueux possèdent une faible incidence de mutation de B-RAF. Par contre, ces mélanomes ont une forte proportion d'amplification génique et/ou de mutations activatrices du récepteur à tyrosine kinase c-KIT [24]. Ainsi, 21 % des mélanomes muqueux et 20 % des mélanomes non exposés aux UV présentent des mutations de *c-KIT* dont la plupart se positionnent dans des sites juxta-membranaires sensibles à l'Imatinib. Des résultats récents montrent que ces mutants de *c-KIT* ne seraient capables d'induire la transformation que dans des conditions hypoxiques ou après expression du facteur HIF (hypoxia Inducible Factor) [25]. D'un point de vue mécanistique, il semble que les mutants de *c-KIT* activent la voie PI3K/AKT mais pas la voie MEK/ERK, et que la combinaison avec l'hypoxie soit nécessaire à l'activation des deux voies [25]. De manière intéressante, ces résultats confirment les résultats des modèles expérimentaux qui montrent que les deux voies MEK/ERK et PI3K/AKT sont nécessaires pour l'initiation et la progression des mélanomes [10].

### **Développement clinique des inhibiteurs de la voie MEK/ERK dans les mélanomes**

Le Sorafénib a été le premier inhibiteur de RAF à être utilisé lors d'essais cliniques chez des patients porteurs de mélanome. Les résultats ont été négatifs avec de très faibles taux de réponse. De plus, l'association avec des chimiothérapies n'a pas donné de meilleurs résultats [26]. Deux raisons essentielles sont à l'origine de cet échec ; i) la non sélection des patients inclus dans les essais sur la base de la présence de mutation de B-RAF, ii) la faible spécificité du Sorafenib pour la conformation active de B-RAFFV600E et les nombreux effets non spécifiques sur d'autres kinases intracellulaires.

Une deuxième génération d'inhibiteurs a vu rapidement le jour, le Vémurafenib et le Dabrafénib. Comme indiqué plus haut, ils se lient à la conformation active du domaine kinase de B-RAF et sont particulièrement efficaces pour inhiber les mutants V600E. Le Vemurafenib induit chez les patients une diminution de la phosphorylation de ERK, une réduction du marqueur de prolifération Ki67 et une inhibition de la captation de glucose par les métastases [27].

Des essais cliniques de phase III ont montré dans une série de 675 patients un taux de réponse très largement supérieur à celui obtenu avec le traitement de référence, la dacarbazine, 48 % contre 5 % respectivement ( $p < 0,001$ ). On note une réduction de 63 % du risque de décès chez les patients traités au Vémurafenib par comparaison à la dacarbazine (Hazard ratio — HR : 0,70 [IC95 % : 0,57-0,87] ;  $p < 0,001$ ) [28]. Le Vémurafenib (Zelboraf®) est maintenant indiqué à la dose recommandée de 1920 mg en 2 prises orales dans le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600. Les effets secondaires les plus fréquents sont une photosensibilité, des arthralgies, des rash cutanés, de la fatigue et une alopecie. Des résultats similaires ont été obtenus avec un autre inhibiteur sélectif de B-RAF, le Dabrafenib [29].

De manière assez surprenante, le Sorafenib, le Vémurafenib ou le Dabrafenib, induisent la formation de lésions cutanées prolifératives de type carcinome épidermoïde et kératoacanthome. Ces lésions présentent généralement une croissance très rapide, décrite comme « éruptive », mais sont très bien maîtrisées par la chirurgie [30]. Une des explications de l'apparition de ces lésions est l'activation paradoxale de la voie MEK/ERK qui survient suite à l'inhibition de B-RAFV600E. En effet, en présence d'inhibiteur et de RAS activé, B-RAF forme avec C-RAF un hétérodimère qui déclenche l'activation de la voie MEK/ERK à l'origine des pathologies prolifératives [31].

La présence de mutations de B-RAF et de N-RAS a justifié l'utilisation d'inhibiteurs de MEK tels que l'AZD6244, le CI1040 ou le PD 0325901. Les premiers résultats des essais cliniques précoces, incluant des patients non sélectionnés sur le statut mutationnel de RAS ou de B-RAF, ont été largement décevants. Par ailleurs, ces études n'ont pas permis de montrer clairement l'inhibition de la phosphorylation de ERK *in vivo* [32]. Plus récemment, un nouvel inhibiteur de MEK, le Trametinib, a été évalué dans le cadre d'une Phase III randomisée contre une chimiothérapie de référence sur 322 patients atteint de mélanome métastatique porteur de mutation V600E ou V600K de BRAF. Il a pu être objectivé un taux de réponse de 21 %, certes inférieur à celui obtenu avec le Vémurafenib, mais supérieur à la chimiothérapie (8 %), [33]. Les inhibiteurs de MEK rentrent maintenant dans une phase d'évaluation pour le traitement des mélanomes mutés sur le codon 61 de NRAS.

Pour les mélanomes mutés *c-KIT*, l'utilisation de l'Imatinib dans une étude de Phase II sur 43 patients a permis d'obtenir un taux de réponse de 23,3 % [34]. Il existe actuellement cinq inhibiteurs de c-KIT utilisé pour le traitement des Leucémies Myéloïdes Chroniques (LMC) et des Tumeurs stromales de l'estomac (GIST). Ils présentent des profils de réponse différents en fonction du type de mutation de c-KIT et sont prescrits après analyse de l'échantillon tumoral. C'est un exemple parfait de médecine personnalisée qui reste à être validé sur un plus grand nombre de patients et à appliquer aux mélanomes.

## Résistance et développement des thérapies associées

### *La résistance intrinsèque*

Bien que la présence de B-RAFV600 E prédise généralement la sensibilité aux inhibiteurs de B-RAF, il existe des patients porteurs de cette mutation qui ne répondent pas au traitement, ce qui suggère que certaines tumeurs présentent d'emblé des résistances. Il a été montré que l'amplification de la cycline D1 (retrouvée dans plus de 10 % des tumeurs B-RAF V600E), la perte de fonction du gène suppresseur Rb, ou la perte de fonction du gène suppresseur tumeur PTEN, contribuent à la résistance intrinsèque aux inhibiteurs de B-RAF [35, 36].

### *Les résistances acquises*

Chez les patients répondant au Vemurafenib, on constate systématiquement un échappement thérapeutique lié à l'apparition de résistance. Ces observations ne sont pas originales pour le mélanome. Un même profil de réponse thérapeutique est retrouvé pour des LMC ou des GIST traités par l'Imatinib ou pour les cancers du poumon mutés pour le récepteur à l'EGF traités par l'Erlotinib. Après une période initiale de régression tumorale, on voit apparaître une rechute qui est plus ou moins rapide, liée à des mécanismes de résistance dépendants ou indépendants de la voie MEK/ERK.

### Les mutations secondaires de la cible

Contrairement aux LMC ou aux GIST où les résistances à l'Imatinib sont principalement la conséquence de mutations de type « gatekeeper » (elles empêchent l'accessibilité de la molécule au site actif) de BCR-ABL ou c-KIT [37], les mécanismes de résistance liés à des mutations secondaires de *B-RAF* semblent peu fréquents dans les mélanomes. En effet, l'étude du matériel tumoral de patients résistants au Vemurafenib n'a pas permis de montrer l'acquisition de mutation secondaire sur B-RAF. Les raisons de cette différence ne sont pas encore clairement connues.

### Le contournement de la cible

Les mécanismes de résistances liés au contournement de la cible sont les plus fréquents. Plusieurs mécanismes potentiels ont été identifiés, incluant une augmentation de l'expression et de la régulation de récepteurs à tyrosine kinase, tels que les récepteurs au PDGF et à l'IGF1, l'apparition de mutations secondaires dans les gènes N-RAS ou MEK ainsi que l'augmentation de l'expression des COT/MAP3K8. Ces mécanismes de résistance impliquent l'activation des voies MEK/ERK et/ou PI3K/AKT dans les conditions où la cible est inhibée [38-41].

Ainsi l'association d'inhibiteurs de différentes cibles prend tout son sens. Par exemple, l'inhibition concomitante de B-RAF et de MEK prévient ou retarde la survenue de résistance au Vemurafenib [42]. Elle peut aussi éviter la résistance associée aux mutations acquises de *MEK1* et de *N-RAS*, ou de la surexpression de

COT. Les résistances liées à l'activation du récepteur à l'IGF1 peuvent être évitées par l'inhibition de MEK et de PI3K et celles liées à l'activation du récepteur au PDGF par des inhibiteurs de la voie mTOR [5].

Des essais cliniques randomisés de phase II comparant l'association entre le Dabrafenib et le Trametinib et le Dabrafenib administré seul ont récemment été publiés [43]. On observe un taux significativement supérieur de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) chez les patients ayant reçu l'association des deux molécules (76 % vs 54 %). De manière attendue, cette association limite le nombre d'apparitions de cancer épidermoïdes (7 % contre 19 %) puisque le Trametinib empêche l'activation de la voie MEK/ERK. D'autres essais cliniques sont prévus dans le futur en combinant les inhibiteurs de B-RAF avec la voie PI3K/AKT.

### La dérégulation de la voie MEK/ERK

Les mécanismes de résistance peuvent aussi s'expliquer par la dérégulation des rétrocontrôles de la voie MEK/ERK. Jusqu'à il y a peu de temps, cette voie était décrite comme un simple module linéaire déclenchant à partir de RAS-GTP l'activation de C-RAF et, en cascade, l'activation par phosphorylation de différentes kinases jusqu'à la réponse cellulaire. Dans ce modèle simple, les effets des inhibiteurs RAF n'auraient pas dû être distingués de ceux des inhibiteurs de MEK ou de ERK. Cependant, quand des inhibiteurs de cette voie ont été développés, des effets inattendus ont été observés, suggérant que ces voies étaient bien plus complexes. En effet, il existe des mécanismes permettant de limiter l'activation de la voie, par rétrocontrôle sur RAF lui-même, de MEK et de ERK sur RAF ou de ERK sur le récepteur à l'EGF (figure 1). Ainsi, il n'est pas du tout surprenant que l'inhibition de certains acteurs de la voie MEK/ERK entraîne l'expression de gènes qui étaient soumis à un rétrocontrôle négatif et qui pourraient participer à la résistance au traitement. Nous avons récemment démontré que des inhibiteurs de B-RAF étaient capables de moduler l'expression des protéines de la famille RHO, notamment les protéines RHOE et RHOB dans des lignées de mélanome humain. Ce sont des GTPases de la superfamille RAS qui participent au contrôle de la mobilité et de la survie cellulaire [44]. La dérégulation de leur expression dans de nombreux cancers humains est à l'origine de l'acquisition de la résistance à l'apoptose et d'un phénotype invasif. Nous avons mis en évidence que l'inhibition de l'induction de RHOB augmentait la sensibilité au Vémurafenib en induisant l'apoptose. Ce travail met en lumière de nouvelles voies de survie cellulaire qui sont activées par les inhibiteurs de B-RAF et ouvre la voie à de nouvelles stratégies d'associations thérapeutiques.

### Les mécanismes indépendants de la voie MEK/ERK

De façon inattendue, certains mélanomes mutés pour B-RAF résistent au Vémurafenib malgré l'inhibition quasi-totale de la voie MEK/ERK par des mécanismes qui restent encore à déterminer. Une première hypothèse est liée au passage d'un phénotype « épithelial-like » (les mélanocytes ne sont pas d'origine épithéliale) vers

un phénotype mésenchymateux, ou TEM (Transition Epithélio Mésenchymateuse), que les cellules tumorales effectuent pour envahir les tissus et favoriser la survenue de métastases. En effet, la transition vers le phénotype mésenchymateux est associée à l'acquisition de caractéristiques des cellules souches, notamment la résistance aux thérapies antitumorales [45]. Une deuxième hypothèse est que le microenvironnement tumoral, par la sécrétion de facteurs solubles, stimule des voies de signalisation capable de compenser l'inhibition de la voie MEK/ERK. Les récents résultats qui montrent que l'HGF sécrété par les fibroblastes activés entourant la tumeur est à l'origine de la résistance au Vémurafénib de mélanomes mutés *B-RAF*, vont dans ce sens [46]. Quoiqu'il en soit, ces résultats mettent en lumière l'importance de rechercher les caractéristiques de la tumeur, incluant son environnement tissulaire, pour prédire la réponse thérapeutique.

#### L'immunothérapie pour améliorer l'efficacité thérapeutique et lever la résistance

La stratégie d'immunothérapie qui consiste à bloquer les signaux d'inactivation lymphocytaire de la synapse immunitaire, comme celui induit par l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) après la présentation de l'antigène au récepteur T par le système HLA, a récemment été testé avec succès dans les mélanomes. L'utilisation d'un anticorps humanisé dirigé contre le CTLA-4 (Ipilimumab) a permis d'objectiver une amélioration significative de la survie globale pour des mélanomes de stade III-IV dans deux essais cliniques de phase III [47, 48]. Le profil de réponse à l'Ipilimumab est différent de celui observé avec les inhibiteurs de la voie RAF/MEK/ERK ; le taux de réponse est plus faible (47 % de survie à un an), les réponses sont retardées et parfois paradoxales, mais elles semblent plus durables (21 % de survie à 3 ans dans les évaluations tardives des 2 études pivotales (1,2)). En contrepartie, l'utilisation de ces molécules est grevée d'une morbidité certaine avec un profil d'effets indésirables de nature immunitaires et inflammatoires très spécifique ; colite inflammatoire, pan-hypophysites auto-immunes, rash cutanés urticariens, cytolyses hépatiques auto-immunes. Dans une stratégie similaire des inhibiteurs de PD1 (programmed death-1) et de son ligand PD1-L sont actuellement en phase III de développement clinique, après leur évaluation lors d'une phase I étendue [49]. À l'avenir les thérapies ciblées des mélanomes bénéficieront d'approches combinées pharmacologiques et immunologiques dont il faudra évaluer le mécanisme d'action des effets antitumoraux et mesurer la toxicité pour définir leur utilisation clinique.

## CONCLUSION

Les enseignements des premiers traitements avec les thérapies ciblées de la voie MEK/ERK nous amènent à revoir notre façon d'utiliser ces classes de molécules. Il paraît maintenant évident, et cela est prouvé au niveau moléculaire et en clinique, que l'inhibition de plusieurs acteurs de la voie MEK/ERK peut apporter un plus thérapeutique alors que cette association était inconcevable il y a quelques années.

Ceci souligne que, plus que jamais, nous avons besoin de comprendre les mécanismes intimes de fonctionnement de cette voie de signalisation pour développer des traitements de plus en plus efficaces.

Ainsi comment envisager l'avenir sans la contrainte de personnaliser les traitements non seulement sur la présence de la cible dans la tumeur, ce qui est actuellement le cas, mais aussi sur la présence de facteurs qui permettent de prédire la réponse thérapeutique et l'apparition de résistance. Lors de la rechute, ce qui dans l'état actuel des connaissances paraît inévitable, nous devons identifier les mécanismes par lesquels la cellule tumorale a réussi à contourner l'inhibition de la voie pour survivre et progresser, puis adapter un nouveau traitement spécifique sur la base des caractéristiques moléculaires de la tumeur en rechute. Cette séquence d'évènements peut se reproduire en théorie indéfiniment. Aurons-nous la capacité et les moyens, de faire face à ce nouveau paradigme du traitement des cancers ? C'est le défi à relever pour les thérapeutiques ciblées au risque de les voir disparaître.

## RÉFÉRENCES

- [1] DE LUCA A., MAIELLO M.R., D'ALESSIO A., et al. — The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches *Expert Opin Ther Targets.* 2012, 16, S17-S27.
- [2] DARBON J.M. — Les voies des MAP Kinases : ERK, P38 et JNK. *In Thérapie ciblées des cancers : Les cibles intracytoplasmiques. Edition John Libbey Eurotext.*, 2011.
- [3] FAVRE G. — Ras, cible de thérapeutiques antitumorales. *In Thérapie ciblées des cancers : Les cibles intracytoplasmiques. Edition John Libbey Eurotext ;* 2011.
- [4] RORING M., BRUMMER T. — Aberrant B-Raf signaling in human cancer: 10 years from bench to bedside. *Crit. Rev. Oncog.*, 2012, 17, 97-121.
- [5] WAGLE N., EMERY C., BERGER M.F., et al. — Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, 3085-96.
- [6] MCCORMICK. — How blocking Raf activates the MAPK pathway *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012, 23, 187-9.
- [7] LIN W.M., BAKER A.C., BEROUKHM R., et al. — Modeling genomic diversity and tumor dependency in malignant melanoma. *Cancer Res.*, 2008, 68, 664-673.
- [8] CURTIN J.A., FRIDLAND J., KAGESHITA T., et al. — Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2135-47.
- [9] WELLBROCK C., KARASARIDES M., MARAIS R. — The RAF proteins take centre stage. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2004, 5, 875-85.
- [10] GARNETT M.J., MARAIS R. — Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell.*, 2004, 6, 313-9.
- [11] DANKORT D., CURLEY D.P., CARTLIDGE R.A., et al. — Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat. Genet.*, 2009, 41, 544-52.
- [12] KARASARIDES M., CHILOECHES A., HAYWARD R., et al. — B-RAF is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene.* 2004, 23, 6292-8.

- [13] WILHELM S.M., CARTER C., TANG L., et al. — BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.*, 2004, 64, 7099-109.
- [14] YANG H., HIGGINS B., KOLINSKY K., et al. — RG7204 (PLX4032), a selective BRAFV600E inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models. *Cancer Res.*, 2010, 70, 5518-27.
- [15] FALCHOOK G.S., LONG G.V., KURZROCK R. et al. — Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012, 379, 1893-901.
- [16] SONDERGAARD J.N., NAZARIAN R., WANG Q., et al. — Differential sensitivity of melanoma cell lines with BRAFV600E mutation to the specific Raf inhibitor PLX4032. *J. Transl Med.*, 2010, 8, 39.
- [17] SMALLEY K.S., XIAO M., VILLANUEVA J., et al. — CRAF inhibition induces apoptosis in melanoma cells with non-V600E BRAF mutations. *Oncogene.* 2009, 28, 85-94.
- [18] BROSE M.S., VOLPE P., FELDMAN M., et al. — BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res.*, 2002, 62, 6997-7000.
- [19] HEIDORN S.J., MILAGRE C., WHITTAKER S., et al. — Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell.*, 2010, 140, 209-21.
- [20] MISHRA P.J., HA L., RIEKER J., et al. — Dissection of RAS downstream pathways in melanomagenesis: a role for Ral in transformation. *Oncogene.* 2010, 29, 2449-56.
- [21] MAZIERES J., PRADINES A., FAVRE G. — Perspectives on Farnesyltransferase inhibitors in cancer therapy. *Cancer letters.*, 2004, 206, 159-67.
- [22] GAJEWSKI T.F., SALAMA A.K., NIEDZWIECKI D., et al. — Phase II study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in advanced melanoma (CALGB 500104). *J. Transl. Med.*, 2012, 10, 246.
- [23] VAN RAAMSDONK C.D., BEZROOKOVE V., GREEN G., et al. — Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 2009, 457, 599-602.
- [24] WOODMAN S.E., DAVIES M.A. — Targeting KIT in melanoma: a paradigm of molecular medicine and targeted therapeutics. *Biochem. Pharmacol.*, 2010, 80, 568-74.
- [25] MONSEL G., ORTONNE N., BAGOT M., et al. — c-Kit mutants require hypoxia-inducible factor 1alpha to transform melanocytes. *Oncogene.* 2010, 29, 227-36.
- [26] HAUSCHILD A., AGARWALA S.S., TREFZER U., et al. — Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 2823-30.
- [27] FLAHERTY K.T., PUZANOV I., KIM K.B., et al. — Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 809-19.
- [28] CHAPMAN P.B., HAUSCHILD A., ROBERT C., et al. — Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 2507-16.
- [29] HAUSCHILD A., GROB J.J., DEMIDOV L.V., et al. — Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012, 28, 358-65.
- [30] ARNAULT J.P., MATEUS C., ESCUDIER B., et al. — Skin tumors induced by sorafenib ; paradoxical RAS-RAF pathway activation and oncogenic mutations of HRAS, TP53, and TGFBR1. *Clin Cancer Res.*, 2012, 18, 263-72.
- [31] HEIDORN S.J., MILAGRE C., WHITTAKER S. et al. — Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell.* 2010, 140, 209-21.

- [32] INFANTE J.R., FECHER L.A., NALLAPAREDDY S., et al. — Safety and efficacy results from the first-in-human study of the oral MEK 1/2 inhibitor GSL1120212. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 15s:2503.
- [33] FLAHERTY K.T., ROBERT C., HERSEY P., et al. — METRIC Study Group : Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 12, 367:7-14.
- [34] GUO J., SI L., KONG Y., FLAHERTY K.T., et al. — Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, 2904-9.
- [35] SMALLEY K.S., LIONI M., PALMA M.D., et al. — Increased cyclinD1 expression can mediate BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E-mutated melanomas. *Mol. Cancer Ther.*, 2008, 7, 2876-83.
- [36] PARAISO K.H., XIANG Y., REBECCA V.W., et al. — PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression. *Cancer Res.* 2011, 71, 2750-60.
- [37] O'HARE T., SHAKESPEARE W.C., ZHU X., et al. — AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation- based resistance. *Cancer Cell.*, 2009, 16, 401-12.
- [38] NAZARIAN R., SHI H., WANG Q., et al. — Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.*, 2010, 468, 973-7.
- [39] VILLANUEVA J., VULTUR A., LEE J.T., et al. — Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell.*, 2010, 18, 683-95.
- [40] JOHANNESSEN C.M., BOEHM J.S., KIM S.Y., et al. — COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature.* 2010, 468, 968-72.
- [41] EMERY C.M., VIJAYENDRAN K.G., ZIPSER M.C., et al. — MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2009, 106, 20411-6.
- [42] PARAISO K.H., FEDORENKO I.V., CANTINI L.P., et al. — Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br. J. Cancer.*, 2010, 102, 1724-30.
- [43] FLAHERTY K.T., INFANTE J.R., DAUD A., et al. — Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 1694-703.
- [44] BOUSQUET E., MAZIERES J., PRIVAT M., et al. — Loss of RhoB expression promotes migration and invasion of human bronchial cells via activation of AKT1. *Cancer Res.* 2009, 69, 6092-9.
- [45] YAO Z., FENOGLIO S., GAO D.C., et al. — TGF-beta IL-6 axis mediates selective and adaptive mechanisms of resistance to molecular targeted therapy in lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 15535-40.
- [46] STRAUSSMAN R., MORIKA W.A. T., SHEE K., et al. — Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature.* 2012, 26, 487, 500-4.
- [47] HODI F.S., O'DAY S.J., McDERMOTT D.F., et al. — Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 711-23.
- [48] ROBERT C., THOMAS L., BONDARENKO I., et al. — Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 2517-26.
- [49] ASCIERTO P.A., KALOS M., SCHAEER D.A., et al. — Biomarkers for immunostimulatory monoclonal antibodies in combination strategies for melanoma and other tumor types. *Clin. Cancer Res.* 2013, 9, 1009-20.



## DISCUSSION

### M. Gérard MILHAUD

*L'usage de produits solaires anti-UVb peut permettre une exposition prolongée au soleil, bien tolérée, mais qui comporte l'exposition aux UVa cancérigènes, donc favorisant le mélanome. Ne faudrait-il pas déconseiller l'usage prolongé de produits antisolaires ou au moins indiquer les moins dangereux ?*

Ce qui est important, c'est de trouver les conditions qui permettraient la moindre exposition aux carcinogènes (UVB ou UVA) et que visiblement l'usage des produits solaires sur des expositions prolongées ne remplit pas totalement ces conditions. De ce fait, une information rigoureuse et objective doit accompagner l'utilisation de ces produits.

### M. Bernard SWYNGHEDAUF

*Le mélanome est le cancer dans lequel le plus grand nombre de mutations a été identifié, 100 000 fois plus que dans certaines leucémies par exemple. Une revue récente (Lawrence, Nature, 2013) fait le point sur le sujet. Pourquoi le mélanome est-il aussi la forme de cancer où la thérapie ciblée est la plus efficace ?*

Les mélanomes font partie, avec les cancers de l'épithélium pulmonaire, des cancers dans lesquels on retrouve, la plus grande quantité de mutations par Megabase de génome tumoral. Cette observation est très certainement à rapprocher de l'exposition aux carcinogènes, UV et tabac, et décrit un phénotype mutateur.

On retrouve, par ailleurs, dans ces cancers, de fréquentes mutations sur des oncogènes, tel BRAF (mélanome) ou l'EGFR (cancers du poumon), qui confèrent à la cellule tumorale une véritable « addiction » à l'hyper activation des voies de prolifération et de survie. C'est dans ce contexte que les thérapies ciblées sont les plus efficaces.

Il faut cependant nuancer la notion d'efficacité des thérapies ciblées dans les mélanomes. En effet, si les résultats cliniques sont initialement remarquables, force est de constater que tous les patients rechutes, signe de résistance qui sont le plus souvent le fait de mutations, initiales ou secondaires.

Ainsi, le phénotype mutateur des mélanomes permet-t-il de sélectionner des cellules tumorales qui sont dépendantes d'oncogènes pour leur prolifération et leur survie et dont l'inhibition donne de très bons résultats immédiats, mais en même temps permet à la cellule de rapidement s'adapter pour développer des résistances.

TABEAU 1. — Abréviations et fonctions biochimiques des principales protéines citées dans le texte

Abréviations	Nom complet	Fonction biochimique
HGF	Hepatocyte Growth factor	Facteur de croissance
EGF	Epidermal Growth Factor	Facteur de croissance
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor	Facteur de croissance
c-KIT		Récepteur membranaire à activité tyrosine kinase
<i>MET</i>	Gene codant pour le récepteur à l'HGF, HGFR	HGFR est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase
GRB2	Growth factor Receptor-Bound protein 2	Protéine adaptatrice
SH2	<i>Src Homology 2</i>	Domaine de liaison aux phosphotyrosines
PTB	Phosphotyrosine Binding	Domaine de liaison aux phosphotyrosines
SOS	Son of Sevenless	Facteur d'échange du GDP des protéines RAS
RAS	Rat Sarcoma	GTPase monomérique
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma	Sérine-thréonine protéine Kinase
MEK	MAPK kinase/ Extracellular-signal regulated kinase	Tyrosine/Sérine-Thréonine protéine Kinase
ERK	Extracellular-signal regulated kinase	Tyrosine/Sérine-Thréonine protéine Kinase
DUSP	Dual Specific phosphatase	Tyrosine/Sérine-Thréonine protéine Phosphatase
RAL GDS	Ras-like protein A-Guanine nucleotide dissociation stimulator	Facteur d'échange du GDP des protéines RAL
PI3K	PhosphoInositide 3 kinase	Lipide kinase
PKB /AKT	Protein Kinase B/AKT	Sérine-Thréonine protéine Kinase
PTEN	Tensin Homolog deleted on chromosome ten	Lipide phosphatase
BCL2	B-Cell Leukemia Protein 2	Protéine anti-apoptotique
BAD	Bcl2-associated agonist of cell death	Protéine pro-apoptotique de la famille BCL2
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin	Sérine-Thréonine protéine Kinase
ELK	ETS domain member protein	Facteur de transcription
ETS	E-Twenty Six	Facteur de transcription
C-FOS		Facteur de transcription composant du complexe AP1
GNAQ	Guanine nucleotide binding protein (G protein, Q polypeptide)	Sous unité alpha d'une G protéine
GNA11	Guanine nucleotide binding protein (G protein), A11 (Gq class)	Sous unité alpha d'une G protéine
CDK4	Cyclin dependant Kinase 4	Sérine-Thréonine protéine kinase
TP53	Gène codant pour P53	P53 est un facteur de transcription
HIF	Hypoxia inducible Factor	Facteur de transcription
MAP3K8 /COT	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	Sérine-Thréonine protéine kinase
RHOE	Ras Homolog gene family member E	GTPase monomérique
RHOB	Ras Homolog gene family member B	GTPase monomérique