

LA CASCADE DES MAP KINASES : traitements ciblés en cancérologie cutanée

G.E. PIÉRARD (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), B. LEONARD (4), P. DELVENNE (5)

RÉSUMÉ : Les «Mitogen-Activated Protein Kinases» (MAPK) forment un ensemble coordonné de protéines cellulaires impliquées dans la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose des cellules. Elles sont particulièrement activées, par certaines cytokines, hormones, le stress environnemental, ainsi que dans des cancers cutanés. Des agents pharmacologiques ciblés contre la cascade MAPK révolutionnent actuellement la cancérologie cutanée, du moins dans une phase transitoire du processus métastatique. Des traitements combinés sont susceptibles d'améliorer la survie médiane.

MOTS-CLÉS : MAPK - Carcinome cutané - Mélanome - BRAF - MEK - Biothérapie

**THE MAP KINASE CASCADE. A KEY TARGET FOR TREATMENTS
IN SKIN CANCEROLOGY**

SUMMARY : Intracellular Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) form a signalling cascade of proteins involved in cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis. They are particularly activated by some cytokines, hormones, environmental stress and in skin cancers as well. A series of pharmacological compounds targeting the MAPK cascade dramatically changes skin cancerology, at least during a transient phase of the metastatic process. Some combined treatments possibly increase the median overall survival.

KEYWORDS : MAPK - Cutaneous carcinoma - Melanoma - BRAF - MEK - Biotherapy

INTRODUCTION

Les cancers de la peau, et plus particulièrement le mélanome malin (MM), ont pris place dans une nouvelle ère de la recherche translationnelle où la biologie moléculaire a fait son entrée. Il est admis que certaines altérations génétiques cruciales accroissent le potentiel oncogène. La stimulation, à la fois, de la croissance tumorale et de la survie cellulaire dans certains cancers, résulte d'une activité particulière d'une cascade moléculaire centrée sur le récepteur de la tyrosine kinase.

VOIE DES MAP KINASES

Par la chaîne des protéines «Mitogen-Activated Protein Kinase » (MAPK), les cellules eucaryotes traduisent des signaux extracellulaires en des réponses intracellulaires. Dans ce cadre, les radiations ultraviolettes (UV) activent les voies MAPK et représentent un facteur de risque pour la survenue des cancers cutanés. La cascade MAPK répond à divers autres stimuli extracellulaires incluant des mutagènes. Ces mécanismes aboutissent à altérer diverses activités cellulaires incluant essentiellement la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose (1, 2).

Quatre groupes majeurs des membres de la superfamille des MAPK sont identifiés. Il s'agit des kinases 1 (ERK1 ou p44 MAPK) et des kinases 2 (ERK2 ou p42 MAPK), ainsi que des «c-JUN N-terminal Kinase» (JNK/SAPK), ERK5 et p38 MAPK (1,2). Les MAPK activées sont transférées au noyau où, après phosphorylation, elles stimulent des facteurs de transcription et d'autres cibles moléculaires. Toute cette cascade de transduction de signaux requiert une coordination cohérente de la cascade MAPK.

Parmi les carcinomes spinocellulaires de la peau, des protéines de la voie MAPK sont exprimées à un niveau exceptionnellement accru. Ceci concerne les protéines HPK1, MEKK1, TAK1 et p-MKK4. Sur le plan des anomalies génétiques décelées dans le MM, c'est la voie des MAPK qui est au centre d'un intérêt scientifique majeur (3-5). La mutation du gène BRAF (V600E et, accessoirement, V600K, V600D et V600F) apparaît primordiale. Les autres mutations d'importance touchent N-RAS et cKIT (CD117). Par ces mutations, l'activation de la voie MAPK conduit à une prolifération incontrôlée des mélanocytes néoplasiques (6).

LA VOIE RAS / RAF / MEK / ERK

La voie RAS / RAF / MEK / ERK joue normalement un rôle dans l'organogenèse. En cas d'activation aberrante, elle conduit à une prolifération cellulaire maligne avec inhibition de l'apoptose et invasion tissulaire (7). On assiste à l'activation de l'une des trois isoformes de RAS (KRAS, NRAS et HRAS), RAF (ARAF, BRAF et CRAF), MEK («Mitogen-activated

(1) Professeur invité, Laboratoire LABIC, Université de Liège, et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Assistant clinique, (5) Professeur, Chef de Service, Unilab Lg, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

ERK Kinase») et ERK («Extracellular signal-Regulated Kinase»).

L'activation de la voie MAPK survient dans près de 90% des MM (3, 8). Les deux mutations les plus communes sont celles touchant les gènes BRAF (40 à 60%) et NRAS (15 à 30%) (9, 10). Les mutations BRAF et NRAS sont habituellement mutuellement exclusives.

LA VOIE P13K / AKT / mTOR

La voie P13K / AKT / mTOR est un système de transduction qui est activé de manière aberrante dans certains MM (3, 11, 12). Une fois AKT activé, mTOR qui est une sérine thréonine kinase, module la synthèse protéique, l'angiogénèse et la progression dans le cycle cellulaire (13).

LE STATUT BRAF

Les temps récents ont vu naître des perspectives et des stratégies thérapeutiques innovantes en cancérologie cutanée. Les résultats concernent l'utilisation des inhibiteurs de BRAF en monothérapie dans le MM métastatique développé chez les patients porteurs de la mutation V600 de BRAF (4, 14). Les performances d'un inhibiteur de la voie SMO (vismodegib) sont notoires dans le traitement des carcinomes basocellulaires multiples, inopérables ou développés dans le cadre du syndrome de Gorlin. Parmi les nouveautés thérapeutiques, une place particulière doit être réservée aux inhibiteurs ou anticorps monoclonaux ciblés contre le récepteur PD1 ou son ligand PD-L1, ainsi que la combinaison d'inhibiteurs de MEK et BRAF dans le traitement des MM métastatiques (15). La survenue de carcinomes cutanés multiples ou de MM primitifs sous inhibiteurs de BRAF souligne un des paradoxes alimentés par le transfert clinique des avancées scientifiques.

Dans le MM, diverses anomalies se manifestent au niveau de BRAF, NRAS, PTEN, TP53 (p53) et p16INK4. D'autres gènes tels que RAC1, STK19, TACC1, PP6C, SNX31 et PPP6C sont également impliqués (16, 17). Tandis que le mode d'action de RAC1 doit encore être précisé (18), le gène suppresseur de tumeur TP53 et la protéine MDM4, qui est son régulateur négatif, ont un rôle mieux défini (19).

Le statut BRAF à l'état muté ou sauvage, est un facteur pronostique au cours de l'évolution du MM cutané. Le type de mutation de BRAF V600E ou V600K semble varier dans la popula-

tion. La présence d'une mutation V600E serait plus fréquente chez le jeune patient, alors que la mutation V600K serait plus fréquente chez le patient âgé et chroniquement photo-exposé (15). Le statut BRAF ne semble pas avoir un impact pronostique sur l'intervalle entre la survenue du MM primitif et la première métastase à distance (20).

Dans les métastases ganglionnaires de MM, la combinaison d'une mutation BRAF avec le nombre total de ganglions atteints, semble exercer un effet pronostique péjoratif sur la survie (21). Au stade métastatique, les résultats apparaissent contradictoires, mais la présence d'une mutation BRAF serait plutôt de mauvais pronostic. Cette tendance négative serait renversée par l'utilisation d'inhibiteurs de BRAF (20, 22). Toutefois, les facteurs confondants multiples, parmi lesquels des différences d'âge entre les groupes de patients, incitent à la prudence dans l'interprétation de ces résultats.

Il existe une concordance de statut BRAF entre le MM primitif et les métastases ganglionnaires et viscérales. Elle est moins bonne entre les localisations cutanées et cérébrales (23).

TRAITEMENTS PAR LES INHIBITEURS DE BRAF

Le MM est un cancer réactif à une réponse immunitaire qui lui est spécifique. La régression spontanée de certains MM en est une des manifestations. On y retrouve des lymphocytes infiltrant la tumeur (24). Dans ce cadre, la voie des MAPK est à la source de réactions immunitaires possibles conduisant au développement de médicaments inhibiteurs. L'efficacité et les effets indésirables des immunothérapies par des inhibiteurs de BRAF ont initialement été évalués en monothérapie du MM (4, 14). La survenue précoce de résistances thérapeutiques a incité à considérer l'association d'inhibiteurs de classes différentes.

Les biothérapies ciblant la voie MAPK se distinguent selon qu'ils sont : (a) relativement spécifiques pour le BRAF mutant ou non, (b) des inhibiteurs non spécifiques de RAF, et (c) des inhibiteurs de MEK. Des essais cliniques de molécules parmi ces classes ont révélé des activités et des toxicités distinctes (25).

Les inhibiteurs sélectifs actuels de BRAF sont le dabrafénib et le vémurafénib. D'autres agents tels que SB 90885, GDC 0879 et GSK 436 sont en développement (25). Parmi les inhibiteurs non sélectifs de BRAF, on retiendra

le sorafénib et le RAF 265 dont l'activité est minime contre le MM.

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DES INHIBITEURS DE BRAF

L'efficacité des inhibiteurs de BRAF représente une avancée scientifique et médicale notoire (25). Chez des patients porteurs de la mutation BRAF V600E, des réductions importantes de masse tumorale ont été rapportées avec ces agents (26).

Le vémurafénib (Zelboraf®) est un inhibiteur de BRAF muté en V600 au sens large (4), incluant la mutation la plus courante V600E ainsi que des mutations moins fréquentes de type V600K. Un essai a révélé la supériorité à court terme du vémurafénib par rapport à la dacarbazine (27). La survie à long terme reste cependant à établir. Des informations complémentaires sur la durée de réponse au vémurafénib ont été apportées (28). Le taux global de réponses était de 53% parmi lesquelles 6% correspondaient à des réponses complètes et 47% à des réponses partielles. La durée médiane de la réponse thérapeutique était d'un peu moins de 7 mois permettant d'atteindre une survie globale d'environ 16 mois. Ces résultats confirment qu'environ 50% des patients porteurs d'une mutation BRAF répondaient initialement au vémurafénib.

Le dabrafénib est un autre inhibiteur de BRAF qui a été évalué en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un MM métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600. Les résultats préliminaires démontrent cependant la supériorité du dabrafénib sur le déticène pour la survie sans progression, qui était respectivement de 5,1 et 2,7 mois (29).

RÉSISTANCE THÉRAPEUTIQUE AUX INHIBITEURS DE BRAF

Les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF sont complexes et multifactoriels. Parmi les hypothèses proposées, certaines concernent les possibilités d'échappement via l'adaptation et la transformation de la cellule tumorale sous la pression de l'inhibiteur de BRAF. Au-delà de la cellule tumorale, le micro-environnement du MM (30) semble jouer un rôle prépondérant dans l'adaptation de la néoplasie aux inhibiteurs de BRAF. Un rôle prépondérant est attribué au facteur de croissance hépatocytaire (HGF) dans la survenue de résistances aux anti-BRAF agissant à la fois sur la cellule tumorale et son microenvironnement (31, 32).

TOXICITÉ THÉRAPEUTIQUE DES INHIBITEURS DE BRAF

La vaste majorité des patients exposés aux inhibiteurs de BRAF présentent des effets indésirables (14). Par ailleurs, des arthralgies, une asthénie, des réactions de photosensibilité et un érythème sont fréquents tout en étant rarement graves. Cependant, des effets sévères sont signalés dans près de 60% des cas.

La survenue de kératoacanthomes et de carcinomes cutanés représentent l'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté chez environ 23% des patients. Une étude translationnelle a démontré la forte prévalence de mutations de RAS, HRAS en particulier, au sein des carcinomes se développant sous monothérapie par inhibiteurs de BRAF. Il existerait une activation paradoxale de la voie des MAPK aboutissant au développement de ces néoplasies (33, 34). L'association d'un anti-MEK aux anti-BRAF serait de nature à neutraliser cette activation paradoxale, réduisant ainsi la survenue de ces tumeurs. Il en résulte que les inhibiteurs spécifiques de BRAF muté devraient être utilisés pour traiter un MM causé par un BRAF muté. En revanche, ils ne devraient pas être utilisés en tant qu'agents uniques dans le MM ayant des mutations RAS afin d'éviter toute genèse tumorale.

Un autre phénomène associé à la prise d'anti-BRAF dans le MM est la survenue, à des stades précoces, de seconds MM primitifs (34, 35). Une optimisation de la stratégie de surveillance de ces patients reste donc encore à établir.

TRAITEMENTS PAR LES INHIBITEURS DE MEK

Les inhibiteurs de MEK ciblent la voie des MAPK en aval de BRAF et de NRAS. Dans cette classe médicamenteuse, on retrouve CI 1040, PD 0325901, GSK 212 et AZD 6244. Parmi eux, GSK 212 qui est un inhibiteur de MEK 1 et MEK 2 aurait le potentiel le plus encourageant. Le tramétinib a fait l'objet d'un essai comparatif avec la dacarbazine chez des patients atteints de MM métastatique. Les survies médianes sans récurrence étaient respectivement de 4,8 et 1,5 mois dans les groupes tramétinib et dacarbazine (36). La survie médiane à 6 mois était plus importante dans le groupe tramétinib (81%) que dans le groupe dacarbazine (67%).

Contrairement aux inhibiteurs de BRAF, aucune survenue de carcinomes cutanés ou de MM n'a été signalée avec ces inhibiteurs de MEK. Les effets indésirables sévères les plus

fréquents sont des poussées hypertensives et un exanthème diffus auxquels il faut ajouter une toxicité rétinienne (25).

Des essais combinant anti-BRAF et anti-MEK sont en cours d'évaluation, afin d'augmenter l'efficacité et de diminuer la toxicité, notamment la survenue des carcinomes induits par les anti-BRAF en monothérapie (37, 38).

TRAITEMENTS PAR LES INHIBITEURS DE P13K / AKT / mTOR

A ce jour, ces traitements se sont avérés décevants dans le traitement du MM (25).

PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'ipilimumab (Yervoy®) a démontré son efficacité thérapeutique chez de nombreux patients lors des premiers mois de son administration (4, 14, 39, 40). Une comparaison de deux groupes traités par dacarbazine plus ipilimumab ou placebo a démontré l'efficacité de l'ipilimumab (28). La survie s'est avérée significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu l'ipilimumab (environ 11 mois contre environ 9 mois). Il est actuellement conseillé de traiter les MM avec un statut BRAF sauvage par ipilimumab, alors que ceux porteurs de la mutation BRAF V600E pourraient être orientés préférentiellement vers le vémurafénib. Pour un sous-groupe de patients porteurs de métastases avec mutation BRAF (patients asymptomatiques avec taux normaux de LDH), il serait néanmoins peut-être plus avantageux d'opter en premier choix pour l'ipilimumab (41).

CONCLUSION

Les progrès en biologie moléculaire des cancers cutanés se sont traduits au cours de la dernière décennie par des approches thérapeutiques novatrices qui apportent, pour la première fois, une ébauche de succès dans le MM métastatique. Ipilimumab et vémurafénib sont actuellement les options les plus en vogue. Les MAPK sont ainsi la cible la plus prometteuse de la recherche dans le MM métastatique aboutissant à une utilisation clinique qui verra vraisemblablement d'autres progrès dans un futur proche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Segar R, Krebs EG.— The MAPK signalling cascade. *FASEB J*, 1995, **9**, 726-798.

2. Hironobu I.— P38 MAPK inhibitors in dermatology. *Exp Rev Dermatol*, 2007, **2**, 403-407.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermans-Lê T, et al.— Le mélanome cutané: une seule maladie? *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 458-460.
4. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome métastatique : un vent d'espoir porté par l'ipilimumab et le vémurafénib. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 64-68.
5. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermans-Lê T, et al.— Cutaneous melanocytomas : a conceptual cluster of atypical and indolent melanocytic neoplasms. *Expert Res Dermatol*, sous presse.
6. Piérard GE.— Cell proliferation in malignant melanoma : relationship with neoplastic progression. *Int Scholar Res Network Dermatol*, 2012, **828146**, 2012.
7. Raman M, Chen W, Cobb MH.— Differential regulation and properties of MAPKs. *Oncogene*, 2007, **26**, 3100-3112.
8. Cohen C, Zavala-Pompa A, Sequeira JH, et al.— Mitogen-activated protein kinase activation is an early event in melanoma progression. *Clin Cancer Res*, 2002, **8**, 3728-3733.
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al.— Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2002, **417**, 949-954.
10. Omholt K, Karsberg S, Platz A, et al.— Screening of N-ras codon 61 mutations in paired primary and metastatic cutaneous melanomas: mutations occur early and persist throughout tumor progression. *Clin Cancer Res*, 2002, **8**, 3468-3474.
11. Cully M, You H, Levine AJ, et al.— Beyond PTEN mutations: the P13K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**, 184-192.
12. Robertson GP.— Functional and therapeutic significance of Akt deregulation in malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev*, 2005, **24**, 273-285.
13. Stahl JM, Sharma A, Cheung M, et al.— Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res*, 2004, **64**, 7002-7010.
14. Piérard GE, Aubin F, Humbert P.— Ipilimumab, a promising immunotherapy with increased overall survival in metastatic melanoma? *Dermatol Res Pract*, 2012, **182157**.
15. Dalle S, Poulalhon N, Thomas L.— Vémurafénib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 1448-1449.
16. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al.— A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*, 2012, **150**, 251-263.
17. Reginster MA, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, et al.— Molecular dermatopathology in malignant melanoma. *Dermatol Res Pract*, 2012, **684032**.
18. Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, et al.— Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet*, 2012, **44**, 1006-1014.
19. Gembarska A, Luciani F, Fedele C, et al.— MDM4 is a key therapeutic target in cutaneous melanoma. *Nat Med*, 2012, Epub Jul 22.
20. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al.— Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 1239-1246.

21. Moreau S, Saiag P, Aegerter P, et al.— Prognostic value of BRAF (V600) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol*, 2012, **19**, 4314-4321.
22. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, et al.— Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**, 3242-3249.
23. Colombino M, Capone M, Lissia A, et al.— BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*, 2012, **30**, 2522-2529.
24. Cipponi A, Wieers G, van Baren N, et al.— Tumor-infiltrating lymphocytes : apparently good for melanoma patients. But why? *Cancer Immunol Immunother*, 2011, **60**, 1153-1160.
25. Monzon JG, Dancey J.— Targeted agents for the treatment of metastatic melanoma. *Onco Targets Ther*, 2012, **5**, 31-46.
26. Weeraratna AT.— RAF around the edges- the paradox of BRAF inhibitors. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 271-273.
27. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.— Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 2507-2516.
28. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al.— Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 707-714.
29. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al.— Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma : a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet*, 2012, **380**, 358-365.
30. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Delvenne P.— Malignant melanoma and its stromal nonimmune microecosystem. *J Oncol*, 2012, **2012**, 584219.
31. Straussman R, Morikawa T, Shee K, et al.— Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*, 2012, **487**, 50à-504.
32. Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, et al.— Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anti-cancer kinase inhibitors. *Nature*, 2012, **487**, 505-509.
33. Robert C, Arnault JP, Mateus C.— RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Cur Opin Oncol*, 2011, **23**, 177-182.
34. Su F, Viros A, Milagre C, et al.— RAS mutations in cutaneous squamous cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 207-215.
35. Dalle S.— Quoi de neuf en cancérologie? *Ann Dermatol*, 2012, **139**, S217-S222.
36. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al.— Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol*, 2012, **30**, 2375-2383.
37. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al.— Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 107-114.
38. Weber JS, Flaherty KT, Infante JR, et al.— Updated safety and efficacy results from a phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK ½ inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAFi-naïve metastatic melanoma. *J Clin Oncol Proc Am Soc Clin Oncol*, 2012, **30**, Abstract 8510.
39. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.— Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 711-723.
40. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al.— Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 2517-2526.
41. Jang S, Atkins MB.— Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma ? *Lancet Oncol*, 2013, **14**, e60-69.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. C. Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique
Email : claudine.franchimont@ulg.ac.be