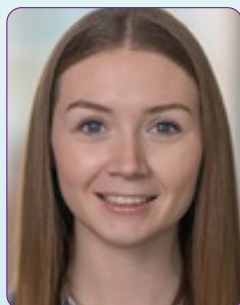




April Rose, MD, CM, PhD

Chercheuse principale, Institut Lady Davis de recherches médicales
Professeure adjointe, Département d'oncologie, Université McGill



Jennifer Maxwell

Doctorante en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Emmanuelle Rousselle

Doctorante en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Chantel Mukonoweshuro

Doctorante en recherche clinique et translationnelle, Université McGill

**nature
communications**

Binimetinib et encorafenib dans le traitement des tumeurs solides avancées présentant des mutations BRAF non V600E : résultats de l'essai de phase II BEAVER

April A N Rose, Jennifer Maxwell, Emmanuelle Rousselle, Chantel L Mukonoweshuro, Islam E Elkholi, Melody Riaud, Marco Biondini, Erica Cianfarano, Isabel Soria-Bretones, Chantal Tobin, Meghan McGuire, Rhoda W Y Law, Andrew J Elia, Ben X Wang, Ian King, Tong Zhang, Trevor J Pugh, Zaid Saeed Kamil, Marcus Butler, Frances A Shepherd, Natasha B Leighl, Albiruni Abdul Razak, Aaron Hansen, Samuel D Saibil, Philippe L Bedard, Peter M Siegel, Lillian L Siu, David W Cescon et Anna Spreafico.

Les mutations BRAF non V600E de classe 2 et 3 sont des facteurs oncogènes dans de nombreux types de cancer. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement ciblé dont l'efficacité ait été prouvée pour les cancers présentant des mutations BRAF non V600E.

L'essai BEAVER (NCT03839342) était un essai clinique de phase II initié par des chercheurs et conçu pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs BRAF et MEK chez des patients présentant des mutations BRAF non V600E. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (ORR). Le meilleur ORR était de 14 % (3/21), le critère d'évaluation principal n'a pas été atteint.

En analysant les données génomiques des tumeurs des patients, l'ADN tumoral circulant (ADNct), les modèles de xénogreffes dérivés de patients (PDX) générés à partir des patients recrutés et les lignées cellulaires mutantes BRAF de classe 2 et 3, nous avons découvert des mécanismes de résistance à l'inhibition BRAF/MEK dépendants et indépendants de la MAPK. Ces mécanismes comprennent l'acquisition de nouvelles mutations dans les gènes NRAS, MAP2K1, RAF1 et RB dans l'ADNct au moment de la progression de la maladie. Les gènes CDK4/6 et SHP2 apparaissent comme des médiateurs de la résistance intrinsèque à l'inhibition de BRAF/MEK dans les tumeurs présentant des mutations BRAF de classe 2 et 3.

Les stratégies thérapeutiques combinant des inhibiteurs de CDK4/6 ou de SHP2 avec des inhibiteurs de BRAF/MEK dans des modèles précliniques montrent une plus grande efficacité que les inhibiteurs de BRAF/MEK seuls dans ces cancers.

<https://www.nature.com/articles/s41467-025-68076-7>