Faculté de Médecine-ULB
Dahili Rabea, Delmotte Sylvain, El khateb Nora,
Kolaj Camille, Laghmich Sabri, Noorzai Salma,
Savom Omgba Boris, Sop Kamtchouang Gaetan

La conquête spatiale est-elle dangereuse pour la santé ?

Peut-on s'exposer aux rayons solaires sans danger ?

Nous sommes exposés à des rayonnements de différents types dans la vie de tous les jours (Figure 1), surtout lors d'une exposition au soleil quand on bronze. L'exposition à ceux-ci n'est pas sans risques. Nous allons voir ensemble plus en détail les différents types de rayonnements auxquels nous sommes exposés.

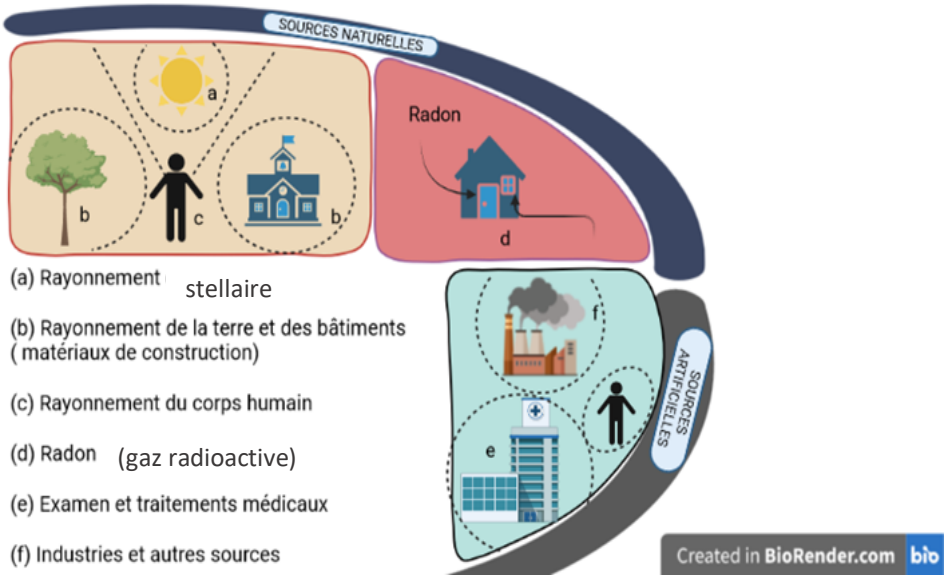

Figure 1 : Les rayonnements ionisants d'origine naturelle et artificielle.

Les rayonnements sont un transfert d'énergie sous forme d'ondes (semblable à des vagues) et de particules. Ils peuvent être de différentes origines (cosmique ou terrestre ou stellaire) et sont susceptibles de modifier des atomes s'ils possèdent une haute énergie. Un atome est une petite particule qui constitue tout ce qui nous entoure et nous-même, et qui contient un noyau autour duquel se déplacent des électrons ; le noyau étant constitué des neutrons (sont neutres) et des protons (chargés positivement) (Figure 2) **[1]**.

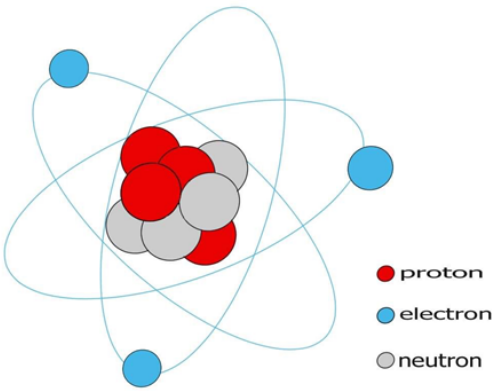

Figure 2 : Représentation d'un atome

Les rayonnements terrestres

Les rayonnements terrestres sont ceux qu'on retrouve dans tout ce qui nous entoure comme dans le sol, dans l'air et nos objets. Ils nous sont très utiles dans notre vie quotidienne moderne. Grâce à eux, nos nous pouvons accéder à Internet. Cependant, il peut y avoir des types de rayonnements, qui en fonction de la sensibilité de différents tissus/organes peuvent nous être dangereux. Mais, ceux-ci peuvent aussi nous être utiles, comme dans le milieu médical, par exemple, les X-Ray (pour faire une radio à un patient). Des études ont montré que lorsqu'on passe à des doses de rayonnement supérieures à 100mSv, on peut avoir l'apparition des maladies comme des cancers. A noter, le Sv = Sievert est l'unité de dose efficace base sur le type de rayonnements et la sensibilité des tissus/organes.

Il existe deux types de rayonnement, ionisant et non ionisant. La différence entre les rayonnements ionisants et non ionisants est que les radiations ionisantes ont une énergie suffisante pour transformer les atomes en ions, ce qui peut endommager les tissus/organes ; par contre les non ionisants sont de faible énergie et sont donc beaucoup moins nocifs **[1].** Le spectre électromagnétique comprend une partie non ionisante (ex : building, humains, téléphone...) et une partie ionisante (ex : les ultraviolets, rayons X, rayons gamma) (Figure 3).

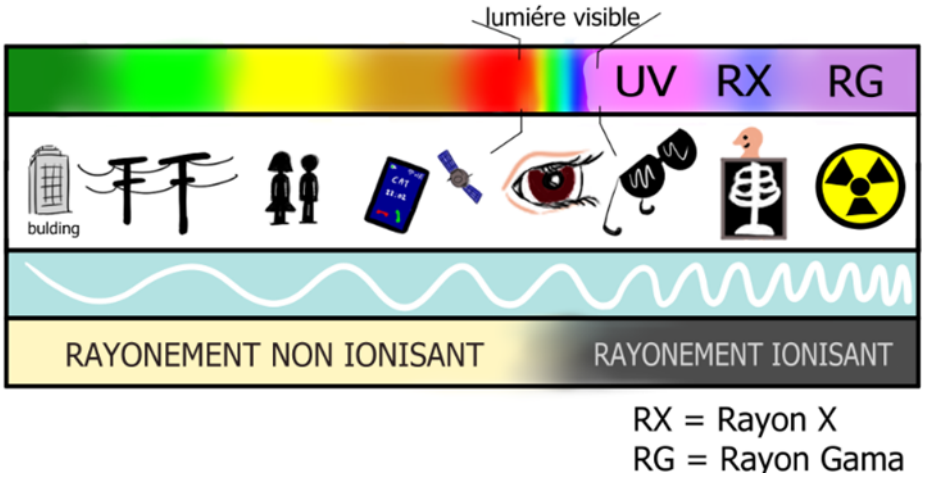

Figure 3 : Les rayonnements ionisants et non ionisants

Les rayonnements stellaires (de notre soleil) et leurs effets sur la santé :

Les rayonnements stellaires ou solaires sont une mixture complexe de particules avec un large degré d'énergie. Les rayonnements solaires sont nécessaires à la vie, par exemple, à la production de vitamine D dans la peau ou à la photosynthèse et donc à la production d'oxygène par les plantes **[2, 3].**

Les rayons **ultraviolets** sont un type de rayonnement provenant du soleil et qui arrivent sur la Terre. Il existe trois types d'ultraviolets, les UVA, UVB et UVC **[4].** Seules les UVA et UVB arrivent à la Terre, les UVC sont bloqués par l'atmosphère. Les rayonnements UV peuvent avoir un effet néfaste et augmentent le risque de développer des cancers de la peau principalement les épithéliomas (cancer bénin) et le mélanome (cancer malin).

Les rayons solaires UV, leurs effets sur la peau et la formation d'un mélanome :

La peau est le plus grand organe du corps et agit comme une barrière entre notre corps et l'environnement. Elle est constituée de 3 couches (Figure 4) :

- L'épiderme : la couche la plus superficielle qui fabrique constamment un feuillet externe protecteur et comprend plusieurs types de cellules notamment des kératinocytes (produisent de la kératine qui est une protéine protectrice) et les mélanocytes (voir ci-après).
- Le derme : la partie intermédiaire qui est constituée notamment de collagène (protéine qui joue un rôle dans le renforcement de la peau) et de fibres élastiques permettant de donner une certaine élasticité à la peau. Il sert de soutient pour les couches les plus profondes **[5,6].** Il est constitué de 2 parties :
    - Derme papillaire : la première partie du derme, situé sous l'épiderme.
    - Derme réticulaire : la partie la plus profonde **[6]** (Figure 5).
- Tissu sous-cutané (hypoderme) : constitué de cellules graisseuses. Il joue le rôle de réserve d'énergie **[5]**

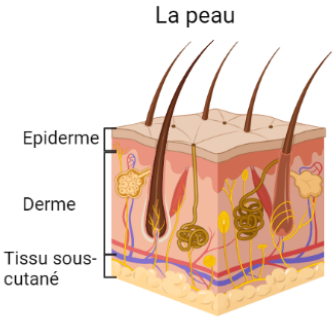

Figure 4 : Schéma des couches de la peau

L'exposition de la peau au soleil peut favoriser l'apparition des lésions bénignes comme les grains de beauté mais aussi des tumeurs (epithéliomas et mélanomes, voir ci-dessous). Donc, les rayons UVA sont les plus abondants (95% des UV atteignant la surface de la terre) et peuvent pénétrer profondément dans la peau, atteignant le derme. Les rayons UVB pénètrent seulement jusqu'à l'épiderme. Cependant, Ils ont une énergie plus élevée et induiront plus de dégâts dans notre peau comparés aux UVA **[3 ,4]**. L'exposition excessive aux rayons ultraviolets surtout durant l'enfance augmente le risque de développer un cancer à l'âge adulte **[7].**

Les **épithéliomas** (carcinomes baso- et spinocellulaire) sont des cancers généralement bénins de la peau, causé par des expositions importantes et chroniques au soleil. Ces cancers apparaissent fréquemment chez les personnes âgées. Le carcinome basocellulaire prend naissance dans les cellules de l'épiderme se trouvant dans la dernière couche appelée couche basale et le carcinome spinocellulaire provient de cellules squameuses se trouvant également dans l'épiderme **[5,8]**.

Le **mélanome** est une croissance anormale des mélanocytes, qui sont des cellules produisant la mélanine. A noter, la mélanine est le pigment responsable de la couleur de la peau, les cheveux, les poils et l'iris de l'œil. Le mélanome se développe principalement sur la peau. Il peut ressembler à un grain de beauté mais qui évolue en texture, surface, contour et couleur,

on parle alors d'un mélanome cutané. Il y a aussi un mélanome de l'œil toujours favorisée par des expositions aux rayons solaires. Selon le Registre du Cancer Belge, le mélanome touche les adultes de tous les âges avec une prévalence au-delà de 60 ans. Notons qu'en 2019, le mélanome était le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme et le sixième cancer le plus fréquent chez l'homme en Belgique **[9 ,10]**.

Diagnostic du mélanome cutané :

Comment reconnaitre un mélanome sur sa peau ? Le mélanome ressemble à un grain de beauté mais qui évolue. La règle ABCDE est une façon simple pour aider l'auto-diagnostique : A = asymétrie ; B = bord ; C = couleur ; D = diamètre ; E = évolutivité. Tout changement de l'un ou l'autre de ces paramètres devrait inciter à consulter un médecin spécialiste, dermatologue. Le diagnostic par le médecin inclue une technique appelée la dermatoscopie qui consiste à examiner de près à l'aide d'un instrument la lésion pour écarter ou bien confirmer son aspect suspect **[11,12]**. Au microscope, on peut observer différents niveaux d'envahissement de la peau. L'épaisseur de Breslow en mm est la plus importante suivie du niveau selon Clark (Tableau 1 et Figure 5) **[11,13]** :

Tableau 1 : Les différents niveaux d'envahissement de la peau par le mélanome observé sur une coupe microscopique.

Niveaux de Clark	**Caractéristiques**	**Epaisseur de Breslow**
Niveau I	Les mélanocytes cancéreux sont dans l'épiderme (mélanome *in situ*)	< Ou = 0,75 mm
Niveau II	Les mélanocytes cancéreux ont envahi partiellement le derme papillaire	0,76 - 1,5 mm
Niveau III	La couche de mélanocytes cancéreuses est plus épaisse et recouvre entièrement le derme papillaire	1,51 à 2,25 mm
Niveau IV	Les mélanocytes cancéreux vont envahir le derme réticulaire également	2,26–3,0 mm
Niveau V	Le mélanome va jusqu'au tissus sous cutané	> 3,0 mm

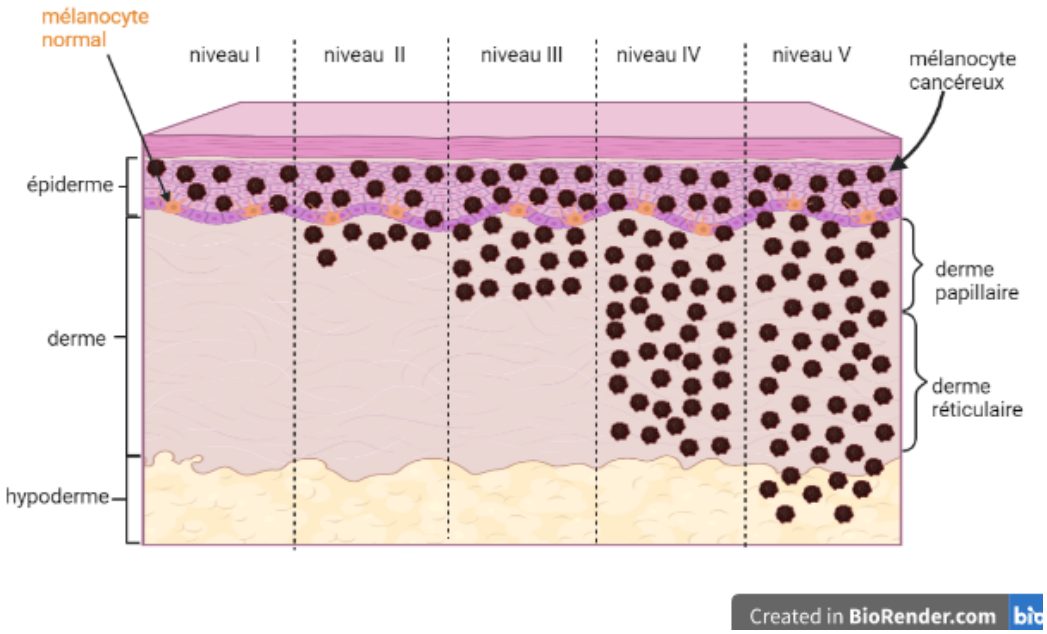

Figure 5 : Schéma démontrant les différents niveaux du mélanome

Plus le niveau d'envahissement est élevé, plus le patient a de risques de développer des métastases à court ou moyen terme. Une métastase est l'invasion des cellules cancéreuses dans d'autres tissus et organes. Cela entraîne le développement de cancers à différents endroits du corps et est très difficile à traiter. Les patients à risques sont alors surveillés par différents moyens incluant des visites médicales et des examens. Toute évolution suspecte de la maladie impliquera un bilan médical plus approfondi qui pourra être chirurgical et/ou une imagerie. Si le diagnostic d'une évolution est confirmé on parle alors de mélanome métastatique **[11]**.

Les causes génétiques du mélanome et l'effet protecteur de la mélanine :

Le développement du mélanome est favorisé par de multiples facteurs dont l'exposition aux rayons UV qui provoquent des mutations au niveau des gènes. Un gène, est un morceau de l'ADN qui correspond à une information génétique particulière à partir d'où, on obtient un ARN messager grâce à un processus appelé transcription. Cet ARN messager va ensuite se faire traduire sous la forme d'une molécule appelée protéine, constituée elle-même de plus petites molécules appelées acides aminés. Les protéines sont des molécules responsables du fonctionnement de nos cellules. Une mutation dans un gène entraîne la production d'une protéine défectueuse, qui peut affecter négativement la fonction cellulaire. Dans le cas des mélanomes, les mutations géniques rencontrés peuvent être héritées des parents (10% des mélanomes) ou bien acquises à un moment ou un autre de notre vie **[7,9,14]**. Les mutations le plus fréquents dans le mélanome sont dans le gène le BRAF (environ 50% des patients) et le NRAS (environ 20%). Les mutations de ces deux gènes entrainent l'hyper activation de leur fonction qui devient alors non contrôlée et qui conduit à la prolifération anarchique des cellules et à leur dissémination. D'autres gènes aussi peuvent être altérés dans des groupes précis de patients comme le gène cKit **[15]** (Figure 6).

Le gène BRAF

Le gène BRAF code pour la protéine B-RAF qui contrôle la prolifération de la cellule et sa survie. Il est muté dans 50% des cas de mélanome et dans 90% de ces cas, c'est la mutation V600E qui est observée. Cette mutation (BRAF V600E) est le résultat d'une substitution

(changement d'un acide aminé dans la protéine) d'une valine par un acide glutamique à la position 600 de la protéine (Figure 6) **[16].**

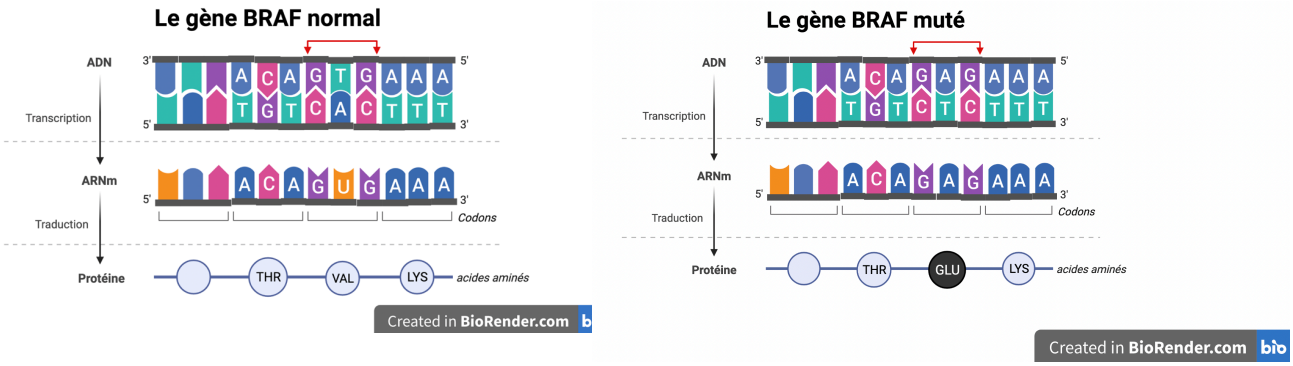

Figure 6 : Schéma de la mutation la plus fréquente du gène BRAF dans le mélanome. Une substitution d'une base T par une base A à la position 600 du gène BRAF. Le codon sera alors transcrit en GAG à la place de GUG, l'ARNm va donc être traduit en acide glutamique à la place de la valine.

Certaines mutations de ce gène peuvent entrainer la prolifération des cellules cancéreuses. La mutation, BRAFV600E, est impliquée dans différents mécanismes de la progression du mélanome comme l'arrêt du processus de vieillissement de la cellule (la sénescence) et la mort (l'apoptose). Il est également impliqué dans la progression de la maladie ainsi que dans la capacité qu'a la tumeur à éviter sa reconnaissance par le système immunitaire **[16,17].** Le système immunitaire est un ensemble de mécanismes qui permet à notre corps de se défendre face à des pathogènes et aussi au développement des cancers (voir ci-dessous).

Le gène NRAS

Le gène NRAS code pour la protéine NRAS, qui joue un rôle dans la régulation de la prolifération des cellules. Les mutations les plus courantes de ce gène concernent l'acide amine appelé glutamine en position 61(Q61), dans 45% de cas on a la glutamine qui est remplacée par une arginine (Q61R) et dans 35%, par une lysine (Q61K) **[18].** Lorsque ce gène est muté (dans environ 20% des cas de mélanome), il est lié à des métastases qui vont apparaitre surtout au système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière) **[16,19]**. Des études ont montré que les tumeurs contenant des mutations dans le gène NRAS ont tendance à se comporter de manière plus agressive que ceux qui contiennent des mutations dans le gène BRAF dans une population de mélanomes à haut risque. Lorsque les gènes BRAF et NRAS sont mutés, il y a une induction de la prolifération tumorale et la résistance à la mort cellulaire **[15,18].**

Le gène p53

Le gène p53 code pour la protéine P53 et est également souvent muté dans les cancers. Cette protéine aussi appelée gardien du génome, se lie à l'ADN et contrôle le cycle cellulaire (phase de croissance d'une cellule), la survie et la réparation de l'ADN. Lorsqu'il y a une lésion de l'ADN, la protéine P53 bloque le cycle cellulaire et active les gènes responsables de sa réparation. Une fois que le gène p53 est muté ou bien que la protéine soit faiblement exprimée, il y a un manque de réparations de l'ADN et une croissance incontrôlée des cellules **[20,21].** Ce gène peut être une cible de mutations induites par les rayons UV et contribuant au développement de mélanomes **[22].** Néanmoins, sa seule mutation ne suffit pas à induire un mélanome.

Comme décrit ci-dessus les mélanocytes produisent la mélanine. La mélanine est contenue dans des organelles appelés mélanosomes qui sont transférés dans les kératinocytes (Figure

7) **[7,9]**. En plus de donner la couleur de la peau, la mélanine préserve les gènes (l'ADN, voir l'explication ci-dessus) contre les effets néfastes des rayons UV **[7,8,9]**. La nature, la composition et la production de la mélanine liés à des facteurs génétiques. La production de mélanine est aussi stimulée par différents mécanismes principalement l'exposition aux rayons UV naturels (soleil) ou artificiels (bancs solaires). L'exposition aux rayons UV engendre la formation de photo-adduits (formation de liaison entre deux constituants adjacents de l'ADN qu'on appelle les bases) qui lèsent l'ADN et conduisent à la production du pigment. De même, l'hormone mélanocytaire stimulante alpha (αMSH) produite par des kératinocytes va s'associer au récepteur mélanocortine 1 (MC1R). Ce dernier est un site de reconnaissance présent à la surface des mélanocytes, qui stimule la production de mélanine en se liant à αMSH, puis envoie de la mélanine aux kératinocytes voisins **[4,7,9,23]**. Ce pigment est transporté donc aux kératinocytes afin de protéger leurs noyaux cellulaires et donc l'ADN. Bien que la mélanine protège l'ADN, il peut y avoir un développement de mélanome. Les personnes de peau claire et qui se sont exposées excessivement aux rayons UV ont plus de risques de développer un cancer de la peau car ils ont moins de mélanine et il y aura de ce fait moins de protections contre les UV **[11].**

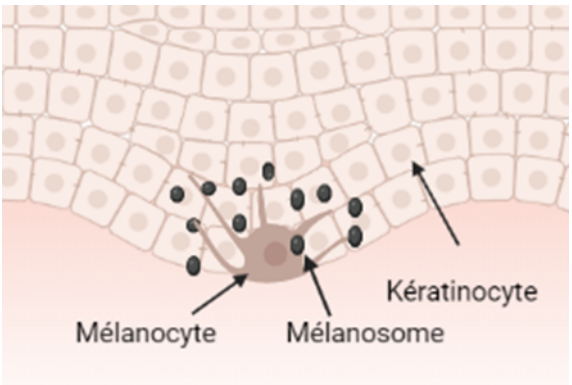

Figure 7 : Schéma illustrant les cellules impliquées dans la production de mélanine (crée sur BioRender)

Mais peut-on guérir du mélanome ?
Le diagnostic à un stade précoce permet la guérison du patient car les cellules cancéreuses sont localisées à un endroit bien précis de la peau que l'on peut simplement retirer chirurgicalement **[11].** Cependant les patients qui ont développé des métastases et ne pouvant être soignés par la procédure chirurgicale, doivent suivre la chimiothérapie, l'immunothérapie et/ou thérapie ciblée :

1. **La chimiothérapie :** permet d'administrer des agents chimio thérapeutiques (médicaments) afin de lutter contre les cellules cancéreuses. Cependant la chimiothérapie n'est pas le moyen le plus efficace pour traiter le mélanome à un stade avancé à cause d'une forte résistance des cellules à ces médicaments **[11].**

2. **La medecine de précision/medecine personnalisée**

La medecine de précision a pour but de développer un traitement adapté spécifiquement à chaque tumeur. Il y en a de deux types : l'immunothérapie et la thérapie ciblée.

- **L'immunothérapie :** est un traitement impliquant des médicaments qui stimulent le système immunitaire dans le but d'agir contre les cellules cancéreuses.

Le traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire (inhibiteur de checkpoint) est l'immunothérapie la plus efficace pour traiter les mélanomes **[11].** Il a eu un impact impressionnant sur les traitements contre le cancer et un prix Nobel de médecine lui a été décerné en 2018 **[24]**. Pour bien comprendre l'immunothérapie, il faudrait comprendre comment l'organisme réagit à une tumeur (Figure 8) :

Pour combattre un cancer, il existe l'immunité humorale qui se caractérise par les lymphocytes B responsables de la production de protéines appelées anticorps. Les anticorps sont capables de reconnaitre une protéine appelé antigène qui est présente sur la surface des cellules cancéreuses. Il existe aussi l'immunité cellulaire, les lymphocytes T qui reconnaissent les cellules cancéreuses permettent leur destruction. Le cellules T possèdent un récepteur à leur surface appelés TCR qui reconnaissent spécifiquement l'antigène tumoral présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH I) des cellules tumorales. Le CMH I sont des protéines présentes à la surface des cellules et leur permet d'être reconnues par les cellules immunitaires. Cependant dans le cas de développement des cancers, les cellules tumorales ne sont pas détruites car elles échappent au contrôle du système immunitaire par la présence d'une tolérance vis-à-vis de nos cellules (=mécanisme de « frein ») qui leur permet de passer pour des cellules saines.

Ce système de frein est constitué par des protéines de checkpoint immunitaire telles que les molécules appelées cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (*CTLA-4*) et la programmed cell death protein 1 (*PD-1*). Il est également composé des protéines partenaires comme la *B7* et la programmed death-ligand 1 (PDL-1). Les protéines de checkpoint immunitaire se trouvent à la surface des lymphocytes T. Les protéines partenaires sont localisées à la surface des cellules saines, mais les cellules tumorales en produisent aussi abondamment. Lorsque CTLA-4 se lie à B7 et PD1 à PDL-1, le frein est activé, les lymphocytes T n'agissent pas (Figure 8). Ils n'attaquent pas les cellules tumorales qui passe pour des cellules saines.

Le traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire consiste en des anticorps anti-CTLA-4 et/ou anti-PD1. Ces anticorps bloquent l'interaction entre la protéine de checkpoint immunitaire sur le lymphocyte T et les protéines partenaire (PD-L-1 ou B7) à la surface des cellules tumorales. Le frein étant désactivé, le système immunitaire peut reconnaitre les cellules tumorales et les tuer **[11].**

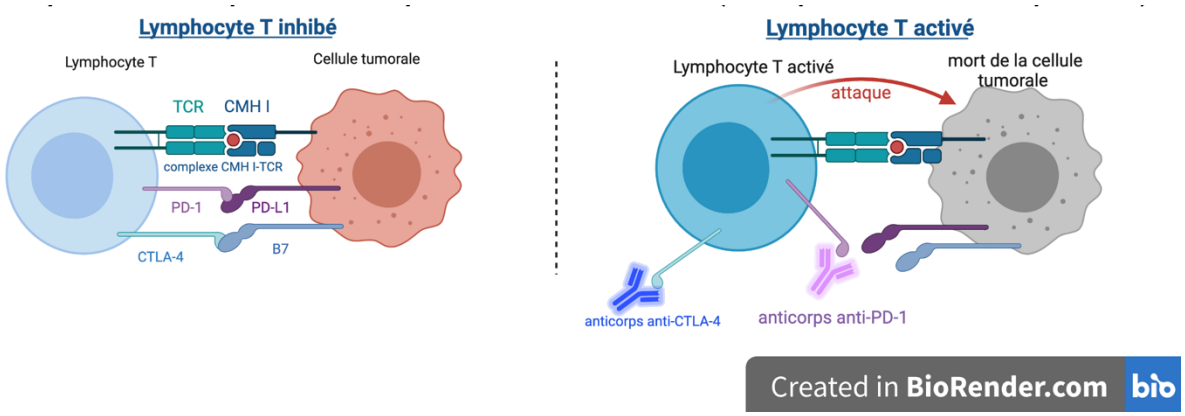

Figure 8 : Schéma du traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

Le traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire permet de limiter la croissance de la tumeur. Le traitement par la ipilimumab, anticorps inhibiteur du point de contrôle CTLA-4, montre un taux de survie à 10 ans de 20% des cas. Sa combinaison avec la nivolumab (inhibiteur de la PD-1) est encore plus efficace et permet une meilleure survie **[11].** Pour les patients présentant un mélanome avancé, le traitement par le pembrolizumab, un autre anticorps inhibiteur de la PD-1, permet une meilleure survie sans progression du mélanome

et a moins d'effets secondaires graves que le traitement par l'ipilimumab **[25]**. Une grande partie des patients ayant reçu ces médicaments (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) présentent des effets secondaires indésirables qui sont souvent liés à l'inflammation (réaction du système immunitaire pour se protéger des lésions). Par exemple, les organes touchés sont la peau, de l'intestin, du foie et des poumons **[26].** On peut dire que l'immunothérapie guérit certains patients métastasiques et elle va contrôler la maladie pour une longue durée.

- **La thérapie ciblée :**

Le traitement par la thérapie ciblée se fait par une analyse préalable du médecin afin d'identifier les mutations que présente le patient, par exemple la mutation du gène B-RAF. Elle utilise des inhibiteurs de la protéine des cellules cancéreuses afin de bloquer et empêcher celles-ci de croître. Les principaux inhibiteurs utilisés dans cadre de cette thérapie sont Vemurafenib et Dobrafenib **[11].** La thérapie ciblée se fait principalement par voie orale (donc prise de médicaments) ou dans d'autres cas sous forme d'injection. Les effets secondaires rencontrés comme une éruption cutanée, une photosensibilité (être sensible à la lumière) etc…sont fréquents et interviennent généralement peu de temps après l'administration du traitement **[27].**

Et comment prévient-on le mélanome ?

Les rayons du soleil (UVA, UVB) peuvent être néfastes pour notre organisme comme montré précédemment mais pour diminuer le risque de développer un mélanome, quelques conseils sont à suivre :

- Faire vérifier régulièrement ses grains de beauté par un dermatologue.
- Porter des vêtements protecteurs (T-shirt, lunettes solaires et un chapeau).
- Éviter de s'exposer trop longtemps au soleil aux heures chaudes de la journée (11h-15h en Belgique).
- Appliquer une crème solaire avec un facteur de protection solaire (SPF) relativement élevé (50). Les crèmes solaires SPF UVB et UVA, agissent comme des filtres à UV et contiennent des composants qui absorbent et/ou reflètent ces rayons **[28]**. Leur utilisation est conseillée lors des périodes fortement ensoleillées.

En Belgique :
- Un Site web (www.euromelanoma.org) a été créé en 1999 pour un dépistage de la peau gratuit, par 6 dermatologues belges (T. Maselis, M. van Daele, C. Pirard, V. del Marmol, B. Richert et K. de Boulle). 450 000 Européens ont déjà pu profiter d'un dépistage durant les journées annuelles de dépistages (Melanoma Monday).

- Une autre source d'informations est la fondation contre le cancer : https://www.cancer.be/les-cancers-types-de-cancers-liste-z/cancer-de-la-peau-m-lanome

Les rayons solaires peuvent nous causer un mélanome. Le bronzage qui est devenu une tendance est dangereux pour notre santé. Il est donc très important de s'en protéger et de surveiller nos grains de beauté et de ne jamais oublier d'emporter sa crème solaire !

Références bibliographiques :

[1] CDC. « Radiation from the Earth (Terrestrial Radiation) ». Centers for Disease Control and Prevention, 2 février 2016. https://www.cdc.gov/nceh/radiation/terrestrial.html.

[2] Sato, T. « Recent progress in space weather research for cosmic radiation dosimetry ». Annals of the ICRP 49, no 1_suppl (1 décembre 2020): 185-92. https://doi.org/10.1177/0146645320933401.

[3] Sample A, He Y-Y (2018) Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine 34(1):13–24. https://doi.org/10.1111/phpp.12329

[4] Romanhole RC, Ataide JA, Moriel P, Mazzola PG (2015) Update on ultraviolet A and B radiation generated by the sun and artificial lamps and their effects on skin. Int J Cosmet Sci 37(4):366–370. https://doi.org/10.1111/ics.12219

[5] Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C (2011) Anatomy and Physiology of the Skin. Journal of the Dermatology Nurses' Association 3(4):203–213. https://doi.org/10.1097/JDN.0b013e3182274a98

[6] Prost-squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N (2008) Histologie fonctionnelle du derme. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 135(1, Part 3):5–20. https://doi.org/10.1016/S0151-9638(08)70206-0

[7]Freinkel DRK, Woodley DT (2001) The Biology of the Skin. CRC Press

[8] Liu-Smith F, Jia J, Zheng Y (2017) UV-Induced Molecular Signaling Differences in Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer. In: Ahmad SI (ed) Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment. Springer International Publishing, Cham, pp 27–40

[9] Shain AH, Bastian BC (2016) From melanocytes to melanomas. Nat Rev Cancer 16(6):345–358. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.37

[10] Belgian Cancer Registry — Les chiffres du cancer. https://kankerregister.org/les_chiffres_du_cancer. Accessed 21 Nov 2021

[11] Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ (2019) Current state of melanoma diagnosis and treatment. Cancer Biology & Therapy 20(11):1366–1379. https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032

[12] Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, et al (2015) Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs. Journal of the American Academy of Dermatology 72(4):717–723. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.025

[13] Breslow A (1970) Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 172(5):902–908

[14] Seyfried, Thomas. « Cancer as a mitochondrial metabolic disease ». Frontiers in Cell and Developmental Biology 3 (2015): 43. https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00043.

[15] Gutiérrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD (2020) Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. Melanoma Res 30(1):62–70. https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000628

[16] Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J, et al (2012) The role of BRAF V600 mutation in melanoma. J Transl Med 10:85. https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-85

[17] Cope N, Candelora C, Wong K, et al (2018) Mechanism of BRAF Activation through Biochemical Characterization of the Recombinant Full-Length Protein. Chembiochem 19(18):1988–1997. https://doi.org/10.1002/cbic.201800359

[18] Heppt MV, Siepmann T, Engel J, et al (2017) Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. BMC Cancer 17(1):536. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3529-5

[19] Sarkisian S, Davar D (2018) MEK inhibitors for the treatment of NRAS mutant melanoma. Drug Des Devel Ther 12:2553–2565. https://doi.org/10.2147/DDDT.S131721

[20] Williams AB, Schumacher B (2016) p53 in the DNA-Damage-Repair Process. Cold Spring Harb Perspect Med 6(5). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026070

[21] Sabapathy K, Lane DP (2019) Understanding p53 functions through p53 antibodies. J Mol Cell Biol 11(4):317–329. https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz010

[22] Viros A, Sanchez-Laorden B, Pedersen M, et al (2014) Ultraviolet radiation accelerates BRAF-driven melanomagenesis by targeting TP53. Nature 511(7510):478–482. https://doi.org/10.1038/nature13298

[23] Epstein FH, Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL (1984) Mechanisms of Membrane-Receptor Regulation: Biochemical, Physiological, and Clinical Insights Derived from Studies of the Adrenergic Receptors. The New England Journal of Medicine 310(24):1570–1579. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198406143102406

[24] Huang P-W, Chang JW-C (2019) Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. Biomedical Journal 42(5):299–306. https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.09.002

[25] Robert C, Schachter J, Long GV, et al (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. In: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503093. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503093. Accessed 12 Dec 2021

[26] Sharma P, Allison JP (2015) Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell 161:205–214. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.030

[27] Russo I, Zorzetto L, Chiarion Sileni V, Alaibac M (2018) Cutaneous Side Effects of Targeted Therapy and Immunotherapy for Advanced Melanoma. Scientifica 2018:e5036213. https://doi.org/10.1155/2018/5036213

[28] Robert Sarkany : “Photoprotection of the skin”, Published by Elsevier Ltd., 2021, 49:7, p456.