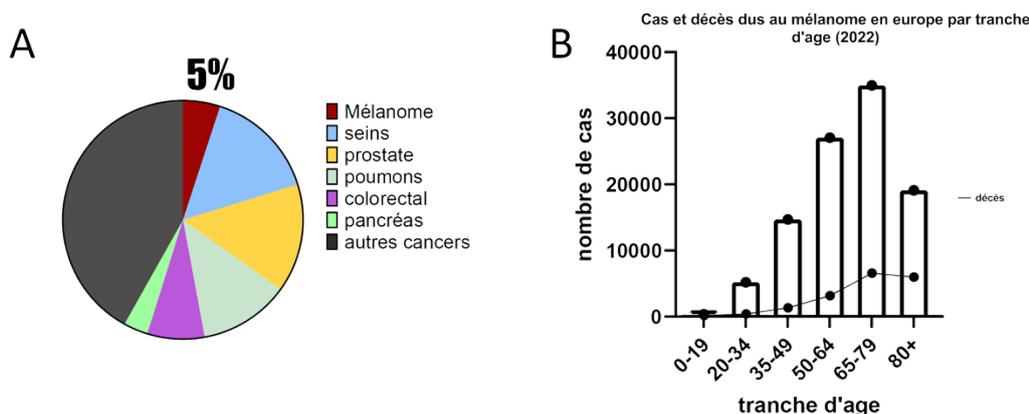


## Le mélanome à fleur de peau

Le mélanome est un cancer de la peau, initié par des modifications non corrigées dans le matériel génétique : les mutations. Plusieurs facteurs causent des mutations de l'ADN, dont les rayons ultraviolets (UV), provenant de l'exposition solaire qui en sont la cause majeure (1). Par ce fait, tout le monde est concerné et peut développer un mélanome. Le mélanome résiste aux traitements et est mortel lorsqu'il présente des métastases, c'est à dire quand les cellules cancéreuses migrent vers d'autres organes. La recherche vise à comprendre les mécanismes d'évolution du mélanome, en utilisant des modèles animaux tels que le poisson-zèbre où l'évolution de ce cancer peut être observée dans tous les organes. Sur cette base, des cibles thérapeutiques ont été découvertes et des médicaments plus spécifiques et performants sont en cours de développement.

Le mélanome est la tumeur maligne de la peau dont l'incidence, c'est-à-dire l'apparition de nouveaux cas, a subi une nette augmentation au cours des dix dernières années surtout chez les jeunes adultes. Il représente 5% de tous les cancers confondus (Figure 1) (2) mais développe fréquemment des métastases et résiste aux traitements ce qui en fait un cancer à haut taux de mortalité.



**Figure 1: Le mélanome en chiffres.** (A) Diagramme circulaire représentant la prévalence (le nombre de cas, ici en pourcentages) de certains cancers. Le mélanome représente 5% de tous les cancers. (B) Histogramme représentant les nouveaux cas de mélanome par tranche d'âge. La courbe représente les cas de décès pour les personnes atteintes de mélanome, également par tranche d'âge. Les décès augmentent avec l'âge et atteignent un pic entre 65 et 79 ans. Données européennes (3)

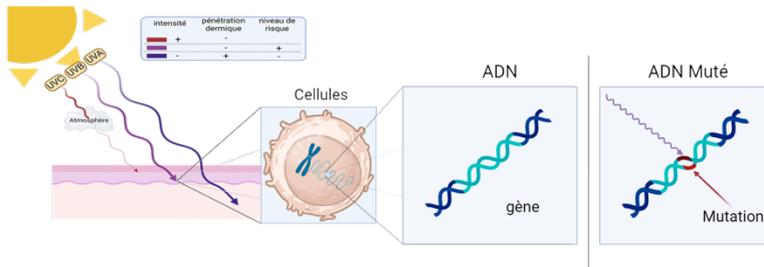
En Europe, en 2020, plus de 100 000 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués et près de 16.400 personnes sont décédées à cause de cette maladie (3). La tranche d'âge avec le plus grand

nombre de diagnostics se situe entre 50 et 80 ans. C'est au-dessus de 65 ans qu'on observe le plus de décès (Fig. 1). Les taux d'incidence commencent à augmenter à partir de 40 ans. Les chances de survie à 5 ans sont bonnes, soit plus de 90% en Europe de l'Ouest et dans les pays nordiques (4), mais chutent drastiquement dès l'apparition de métastases tuant 75% des personnes qui en développent. C'est pourquoi le diagnostic précoce de cette maladie et la compréhension des mécanismes de génération des métastases sont capitaux (5) .

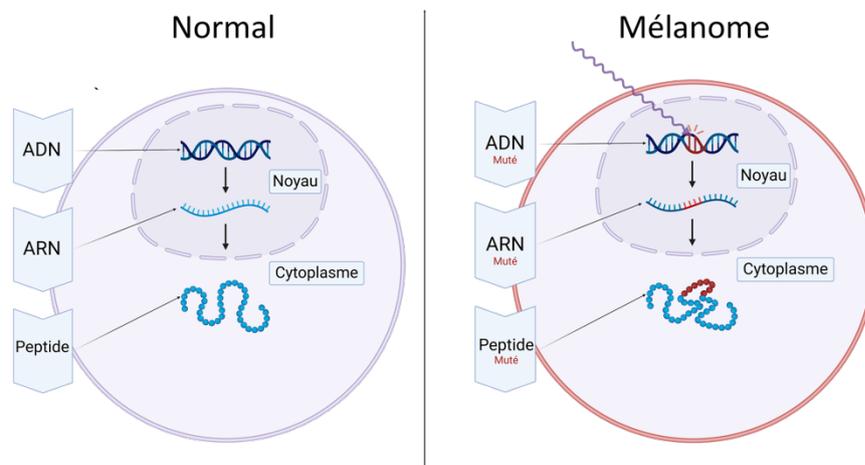
Plusieurs facteurs de risque contribuent à l'apparition du mélanome, certains étant propres à l'individu (endogènes) et d'autres venant de l'extérieur (exogènes) (6). L'exposition aux rayons UV-A et B du soleil et/ou l'utilisation d'appareils de bronzage sont considérés comme les facteurs de risque exogènes les plus importants du mélanome, responsables d'environ 60 à 70 % de tous les cas diagnostiqués (6). Les UVC sont les rayons les plus énergétiques mais sont sans risques car ils sont filtrés par l'atmosphère. Les UVB sont moins énergétiques et ne dépassent pas les couches superficielles de la peau, mais sont responsables de coups de soleils et de cancers de la peau. Les UVA quant à eux sont les plus représentés, ils pénètrent profondément dans la peau et sont responsables du bronzage et du vieillissement de la peau. Certaines études ont même montré la contribution des UVA à l'apparition de cancers de la peau (7). C'est précisément sur ces deux derniers

types d'UVs (UVA et UVB) que la crème solaire agit en bloquant la majorité de ces rayonnements (Figure 2A).

A



B

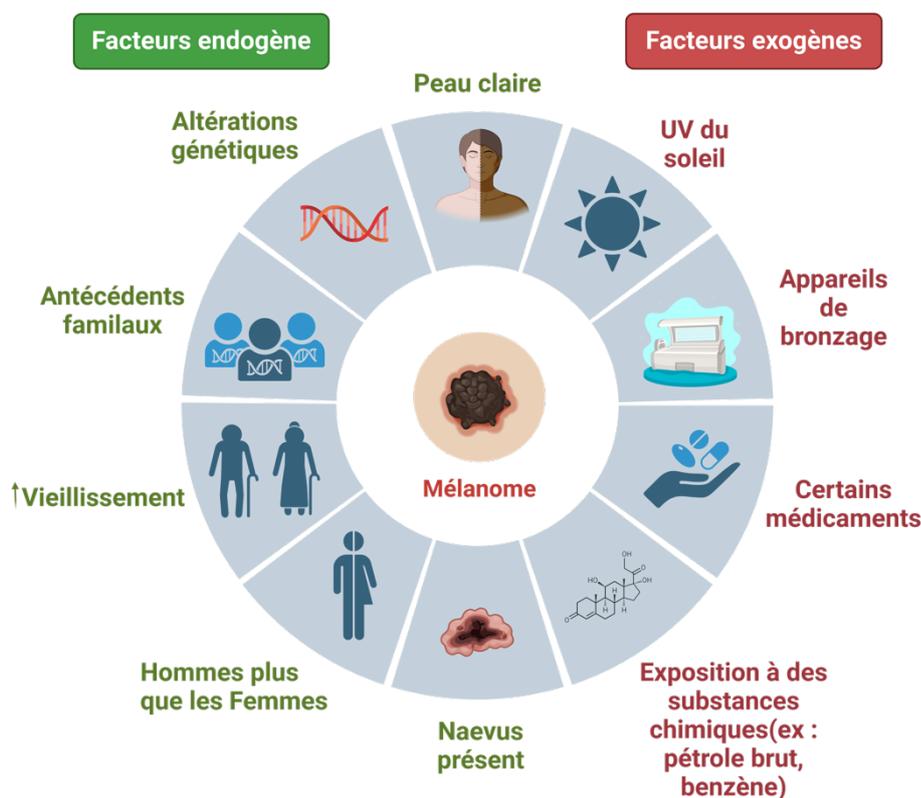


**Figure 2 : Rayons UV et cellules.** (A) Le soleil est la source majeure de rayons Ultraviolets (UV). Ceux-ci peuvent être divisés en trois types de rayonnements : les UVC très énergétiques sont filtrés par l'atmosphère. Les UVB sont moins énergétiques et ne dépassent pas les couches superficielles de la peau. Les UVA quant à eux pénètrent plus profondément mais sont moins énergétiques. UVA et UVB sont susceptibles de créer des altérations, directement ou indirectement dans l'ADN. Ces altérations peuvent alors conduire à des mutations pouvant provoquer des cancers de la peau tels que le mélanome. (B) Le corps humain est composé de milliards de cellules, des petites entités composées de cytoplasme et de noyau. Dans le noyau on retrouve l'ADN. L'ADN contient l'information nécessaire pour pouvoir synthétiser des protéines, des molécules qui assurent le bon fonctionnement de la cellule. Dans le noyau, cette information est transcrite en ARN messager (l'intermédiaire entre l'ADN et la protéine), qui quitte le noyau et arrive dans le cytoplasme. C'est ici que la cellule utilisera sa machinerie pour produire une protéine (en passant d'abord par un peptide), puis l'envoyer là où elle pourra exercer sa fonction. Lorsqu'un rayonnement (UVA ou UVB) endommage l'ADN, il crée des mutations dans celui-ci. Ces mutations sont aussi transcrites au niveau de l'ARNm, créant alors un peptide (puis une protéine) mutée et donc différente de celle qu'il y avait initialement. BioRender.com

Les antécédents de coups de soleil à un jeune âge, la prise de médicaments qui réduisent l'action des mécanismes de défense du corps humain (les immunosuppresseurs), l'exposition à des produits chimiques (par exemple, métaux lourds ou pesticides) sont d'autres facteurs exogènes responsables de l'apparition du mélanome. Quant aux facteurs de risque endogènes, on peut citer l'âge, (le risque augmente lorsqu'on vieillit) (Fig.1B), le sexe (les hommes sont les plus touchés)(8), l'ethnie (les

personnes avec la peau claire sont plus à risque) (9), le nombre de grains de beauté, les antécédents personnels et familiaux de cancers de la peau, les antécédents personnels de maladies qui compromettent le système immunitaire (le système de défense contre les agressions extérieures du corps humain) comme le cancer du sang ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) . Le VIH est une infection sexuellement transmissible et qui peut mener au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), étant le stade le plus avancé de cette infection. On retrouve aussi les modifications héréditaires de l'ADN comme facteur endogène (Figure 3)(6).

L'ADN est comme un livre de recettes qui se trouve dans chaque cellule du corps et qui contient des instructions pour construire les briques fonctionnelles de notre corps, les protéines. Quand une recette, c'est-à-dire un gène, doit être utilisée, elle est copiée en ARN, c'est la transcription. Cet ARN va ensuite sortir du noyau pour servir de manuel à la fabrication des protéines (Figure 2B). Ces protéines sont constituées d'une série d'acides aminés, qui en sont les briques constitutives. Ceux-ci sont liés entre eux et forment une chaîne.



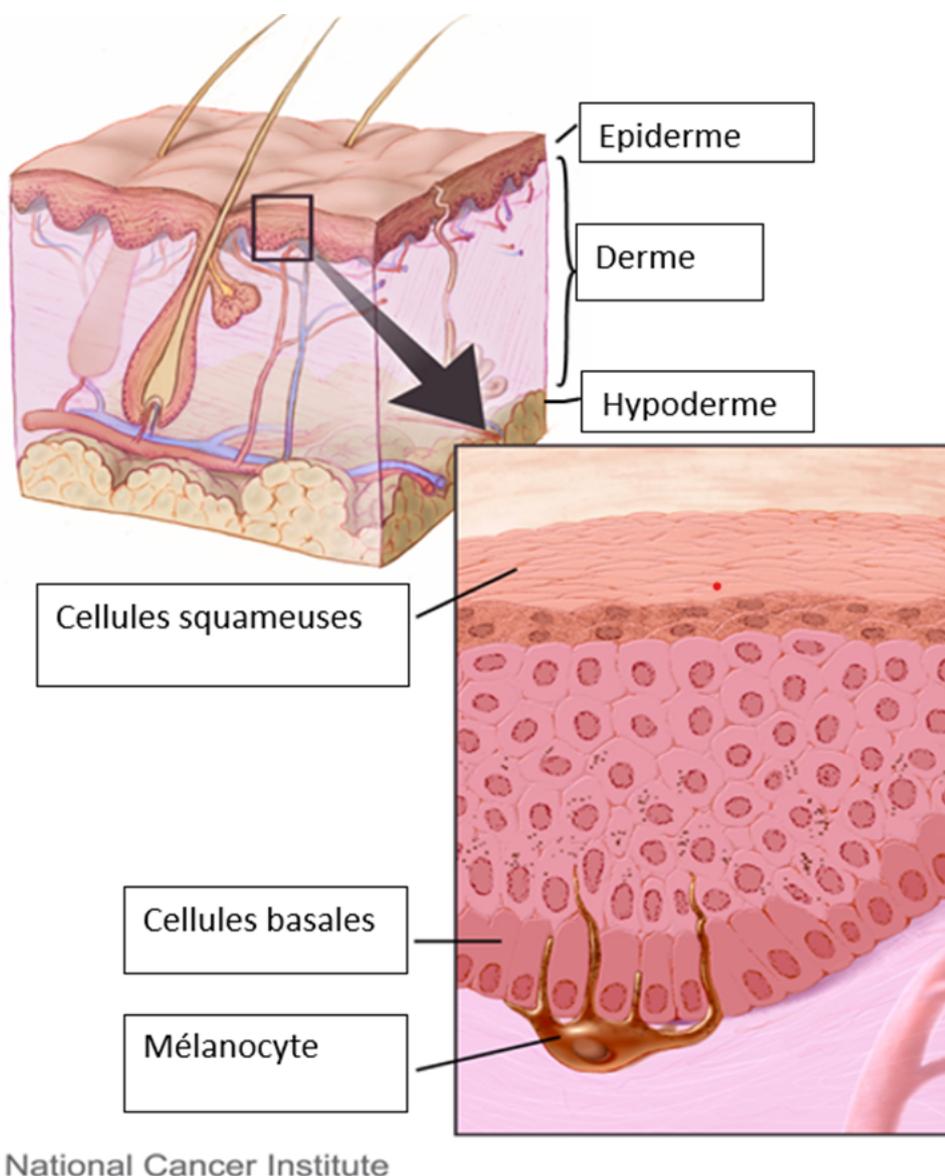
*Figure 3 : Facteurs de risque du mélanome : les facteurs de risque du mélanome sont classifiés en facteurs endogènes (propres à l'individu) et exogènes (venant de l'extérieur). BioRender.com*

### Comment se forme un mélanome ?

Le mélanome est un cancer de la peau qui affecte des cellules appelées mélanocytes qui donnent à la peau sa couleur en sécrétant de la mélanine(Figure 4) (10). Quand un

mélanome se forme, les mélanocytes de la couche superficielle de la peau (appelé épiderme) vont se mettre à se diviser de manière excessive car ils se sont transformés en cellules tumorales malignes

(=nocives). Ceci est dû au fait d'une accumulation de dommages au niveau de l'ADN que l'on appelle les mutations (1, 5, 11).



**Figure 4 : Structure de la peau.** Représentation des 3 couches de la peau : l'épiderme (la couche la plus externe), le derme (la couche intermédiaire) et l'hypoderme. C'est au niveau de l'épiderme, dans la couche basale qu'on retrouve les mélanocytes. Ils libèrent des mélanosomes contenant la mélanine. Adapté à partir de Don Bliss (Illustrator), Public domain, via Wikimedia Commons

La majorité de nos cellules ont un cycle de vie et de mort afin de régénérer nos tissus. Certaines protéines jouent un rôle dans la résistance à la mort cellulaire, la capacité à proliférer et la survie cellulaire. Lorsque les gènes codant pour ces protéines sont mutés, la cellule pourrait donc acquérir la caractéristique de se diviser beaucoup et de ne plus savoir mourir et une tumeur peut se développer(11).

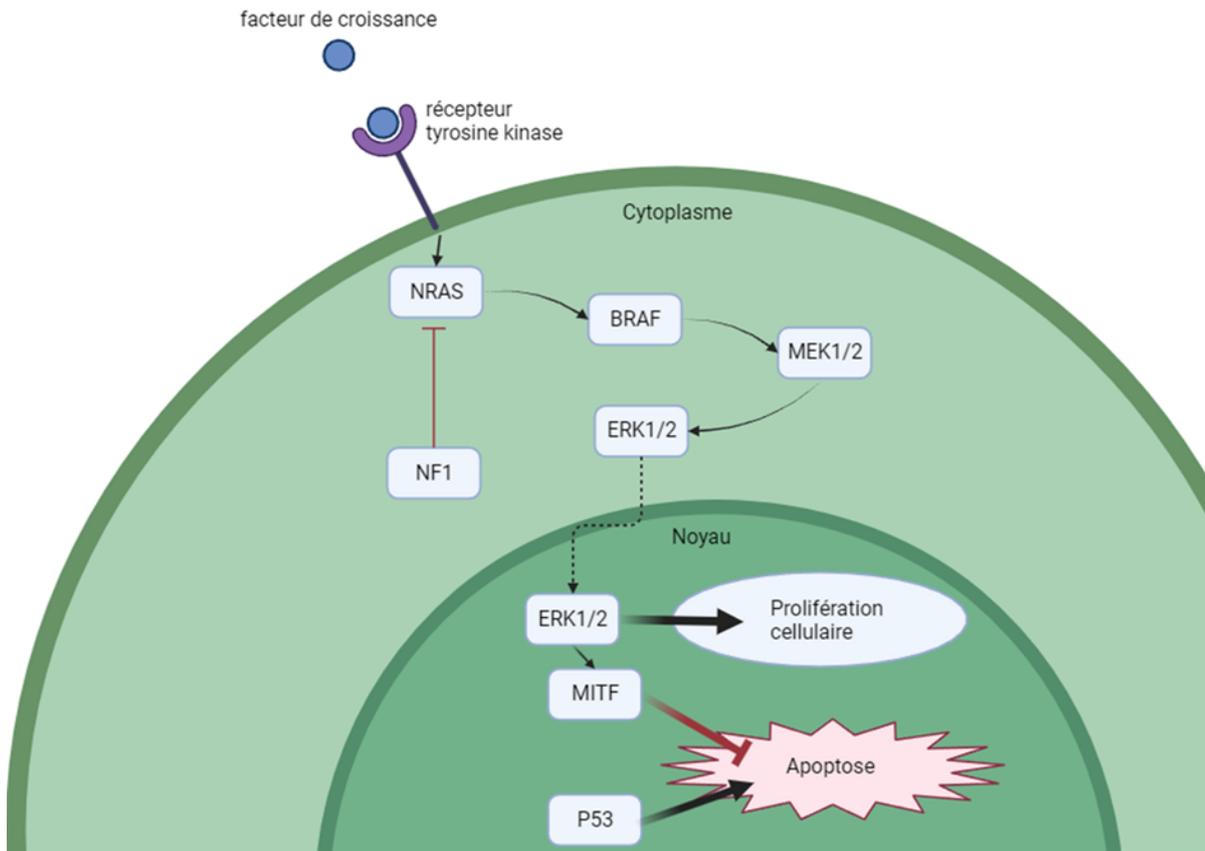
### **Types de mutations retrouvées dans le mélanome :**

Dans les conditions physiologiques, des cascades de signalisation se déroulent dans les cellules. Celles-ci consistent en des activations/inhibitions en série de différentes protéines, qui activent/inhibent un ou plusieurs facteurs de transcription. Un facteur de transcription peut être vu comme un interrupteur qui « allume » ou « éteint » l'expression de nos gènes.

Une cascade de signalisation importante dans nos cellules est la voie mitogen-activated protein kinase (MAPK). Elle régule des mécanismes cellulaires comme la croissance, la division et la survie de la cellule (10-12). Elle implique les protéines comme : neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (NRAS), B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase (BRAF), mitogen-activated extracellular signal regulated kinase (MEK) et extracellular signal-regulated kinase (ERK), qui s'activent les unes après les autres en cascade (11).

Tout commence par la liaison d'un facteur de croissance à un récepteur tyrosine-kinase, un message doit être transporté jusqu'au noyau, NRAS est alors recrutée (Fig. 5), elle reçoit le message du récepteur et le transmet à un autre membre de l'équipe, BRAF. BRAF le reçoit et le passe à son tour à MEK. MEK active à son tour ERK qui entre alors dans le noyau et active des facteurs de transcription, les fameux interrupteurs régulant l'expression de nos gènes. Cela a alors pour conséquence, une prolifération cellulaire et une inhibition de l'apoptose (Figure 5)(11).

La voie des MAPK est importante dans les mélanocytes. Lorsque ces derniers subissent des mutations, des protéines de la cascade peuvent également être mutées. Les mutations les plus fréquentes sont celle de BRAF et de NRAS, et c'est ce qui conduit à une suractivation de la voie des MAPK et donc à une prolifération excessive(10, 11). La mutation la plus fréquente de BRAF est BRAFV600E ( c'est un oncogène, c'est-à-dire une protéine mutée susceptible de mener à un cancer) où la valine numéro 600 a été remplacée par le glutamate (Valine et glutamate sont des acides aminés). Cette mutation est souvent retrouvée dans les grains de beauté bénins, mais lorsqu'elle est associée à une mutation inactivant le gène suppresseur de tumeur, appelé p53, un mélanome se développe (1, 10, 13) . En conditions normales, la protéine p53 va contrôler le cycle cellulaire et la mort cellulaire, donc si p53 est mutée les cellules vont proliférer en excès. D'autres mutations peuvent survenir comme celle de la neurofibromine-1 (NF1), qui en conditions normales inhibe NRAS et empêche donc la voie des MAPK et la prolifération cellulaire d'avoir lieu. Si NF1 devient mutée elle ne peut plus exercer cette fonction inhibitrice, il y a alors surstimulation de BRAF et de toute la cascade (Figure 5)(11).

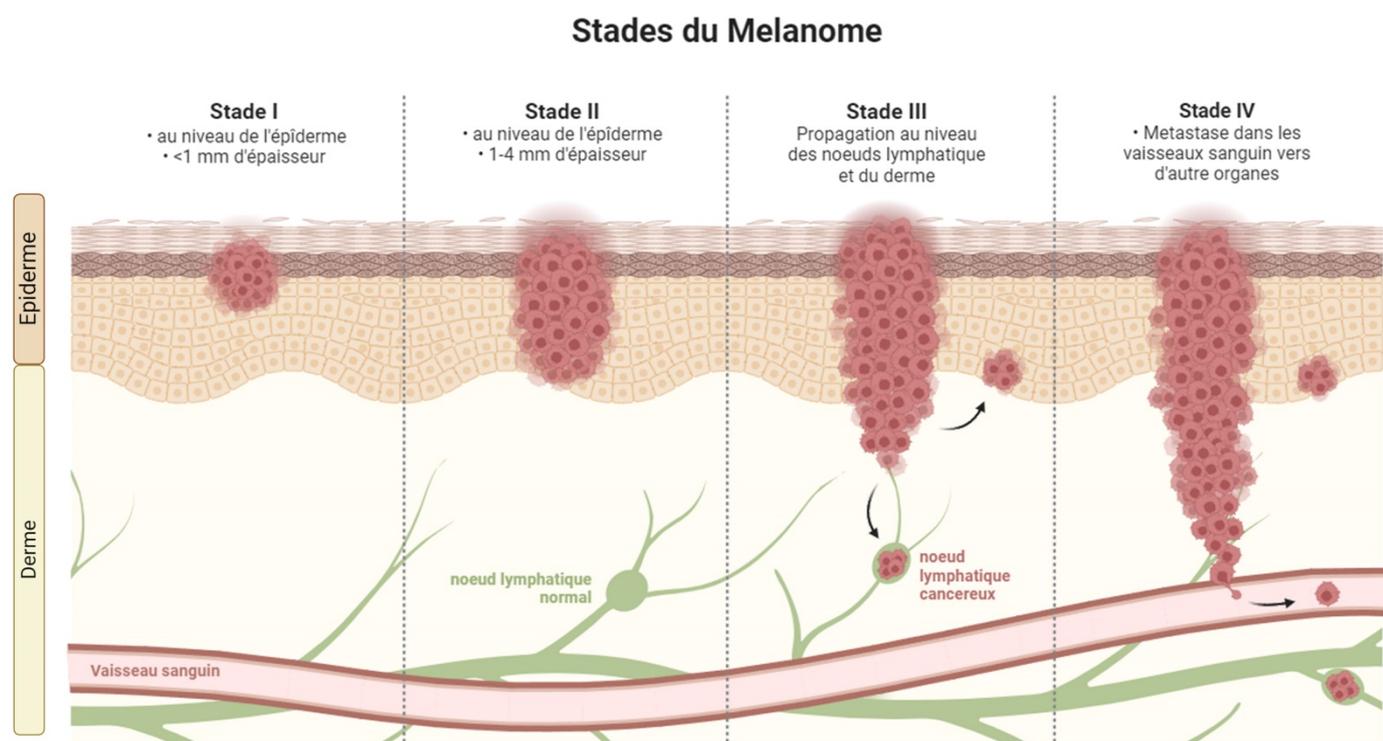


**Figure 5 : Voie de signalisation des MAP Kinases :** Activation en série de différentes protéines dont un facteur de transcription en dernière étape. Tout d'abord, un ligand (qui est un facteur de croissance ici) se lie au récepteur tyrosine kinase qui devient alors activé. Par conséquent, NRAS est activée, activant à son tour BRAF, puis MEK 1/2 et enfin ERK 1/2. Cette dernière peut alors entrer dans le noyau, activer des facteurs de transcription qui contrôlent le cycle cellulaire et la prolifération. NF1 peut agir en inhibant NRAS, empêchant ainsi la cascade d'avoir lieu, c'est un phénomène normal qui peut se passer dans certaines cellules afin de les réguler. p53 est importante pour les cellules car induit la mort cellulaire, lorsqu'elles vieillissent ou sont endommagées. MITF, si activée, inhibe le phénomène d'apoptose. Dans le mélanome, la voie de la MAP Kinase est suractivée, p53 et NF1 sont mutées, ne pouvant alors plus exercer leur fonction correctement. Created with BioRender.com

### **Aspects cliniques :**

Sur le plan clinique, le diagnostic du mélanome se fait sur différents critères se basant sur les caractéristiques de la lésion (diamètre, régularité des bords, couleur) (6). Devant toute suspicion clinique une analyse à la loupe de la peau est réalisée afin d'examiner ces structures (6). Pour orienter sur le type de mélanome une analyse histopathologique (=étude des tissus au microscope) peut aussi être nécessaire, voire des analyses plus poussées afin d'identifier la/les mutation(s) impliquée(s) (6, 11).

Les métastases surviennent quand plusieurs couches de la peau sont envahies par les cellules tumorales jusqu'à pouvoir passer dans le sang ou la lymphe. La lymphe est un liquide circulant dans les vaisseaux lymphatiques, ces vaisseaux forment un réseau de petits tubes, faisant circuler la lymphe dans tout le corps, et drainent divers déchets provenant des tissus afin de les éliminer. Les cellules tumorales une fois passées dans la lymphe ou dans le sang vont se disséminer dans d'autres organes tels que les poumons, le foie, le squelette ou le cerveau afin d'y former une tumeur secondaire (5, 10). Le cancer devient très mortel quand les métastases atteignent d'autres organes que celui où il a été initié (10, 13) Ces métastases sont dues à une accumulation de mutations au niveau des cellules tumorales qui leur donnent la capacité de survivre en dehors de la tumeur primaire (Figure 6) (10).



**Figure 6 : Stades du mélanome.** Au stade I, les cellules cancéreuses restent au niveau de l'épiderme, plutôt en surface. Au stade II, les cellules restent dans l'épiderme mais le mélanome a plus d'épaisseur. Le stade III est le début du mélanome avancé, il y a atteint d'au moins un ganglion lymphatique avoisinant et quelques métastases. Le dernier stade est le stade IV, il y a des métastases au niveau des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et propagations vers d'autres organes et parties du corps (5, 10, 13) Figure créée sur BioRender.

En ce qui concerne le traitement, celui-ci se fait en fonction du stade (Figure 6) qui est le degré d'envahissement de la tumeur et des facteurs généraux du patient (6). Si le patient présente un

mélanome détecté à un stade précoce (quand la tumeur reste localisée à la couche superficielle de la peau, dans les stades I et II) une exérèse chirurgicale suffira (6, 13). Cependant, pour les stades plus avancés (dans les stades III et IV avec un envahissement du derme, de l'hypoderme voire le développement de métastases), une série de traitements ont été développés ayant pour cible les mutations identifiées (11). Par exemple, pour les tumeurs avec une mutation de BRAF et/ou de MEK on va pouvoir utiliser des inhibiteurs spécifiques pour ces protéines afin de diminuer leur activité (6, 11). L'utilisation combinée de ces deux inhibiteurs a montré une meilleure efficacité que leur utilisation seule (11). Ceci est représenté dans le Tableau 1 qui compare le taux de réponse globale (taux de patients présentant une réduction de la tumeur) ainsi que la survie globale associée aux traitements par différents inhibiteurs de BRAF utilisés seuls ou en combinaison avec un inhibiteur de MEK (Fig. 6) (11). Malheureusement, des résistances à tous ces traitements peuvent être développées soulignant l'importance d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques (11). Dans le Tableau 1 est aussi cité le Leflunomide, un inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) (10). Initialement, ce médicament est utilisé dans le traitement de l'arthrite mais il fait actuellement l'objet d'essais cliniques et a déjà montré de très bons résultats chez les souris. Ces essais portent sur la combinaison du Leflunomide avec l'inhibiteur de BRAF Vemurafenib mais aussi le Leflunomide avec la combinaison d'inhibiteurs BRAF/MEK Dabrafenib et Trametinib (10).

Tableau 1 : Efficacité de différents médicaments utilisés seuls ou combinés dans le traitement du mélanome :

Traitement	Seul ou combiné ?	Taux de réponse global	Survie globale
Inhibiteur de BRAF : Dabrafenib	Seul	53%	18,7 mois
	Combiné à l'inhibiteur de MEK : Trametinib	64%	Données non disponibles
Inhibiteur de BRAF : Vemurafenib	Seul	45%	17,4 mois
	Combiné à l'inhibiteur MEK : Cobimetinib	68%	22,3 mois
Inhibiteur de BRAF : Encorafenib	Seul	51%	23,5 mois
	Combiné à l'inhibiteur MEK : Binimetinib	63%	33,6 mois
Inhibiteur de DHODH : Leflunomide	Combiné avec les inhibiteurs de BRAF : Vemurafenib OU Combiné avec la combinaison d'inhibiteurs BRAF/MEK : : Dabrafenib et Trametinib	Études en cours	

## Modèle *in vivo* : Le poisson zèbre

Afin de mieux comprendre ce qu'induisent les mutations vues précédemment dans les organismes vivants, les chercheurs ont eu recours à des modèles animaux, tel que le poisson zèbre. Ce petit poisson, originaire d'Inde et dont l'adulte mesure entre 3 et 4 cm, présente plusieurs caractéristiques intéressantes et utiles dans l'étude des cancers (Figure 7) :

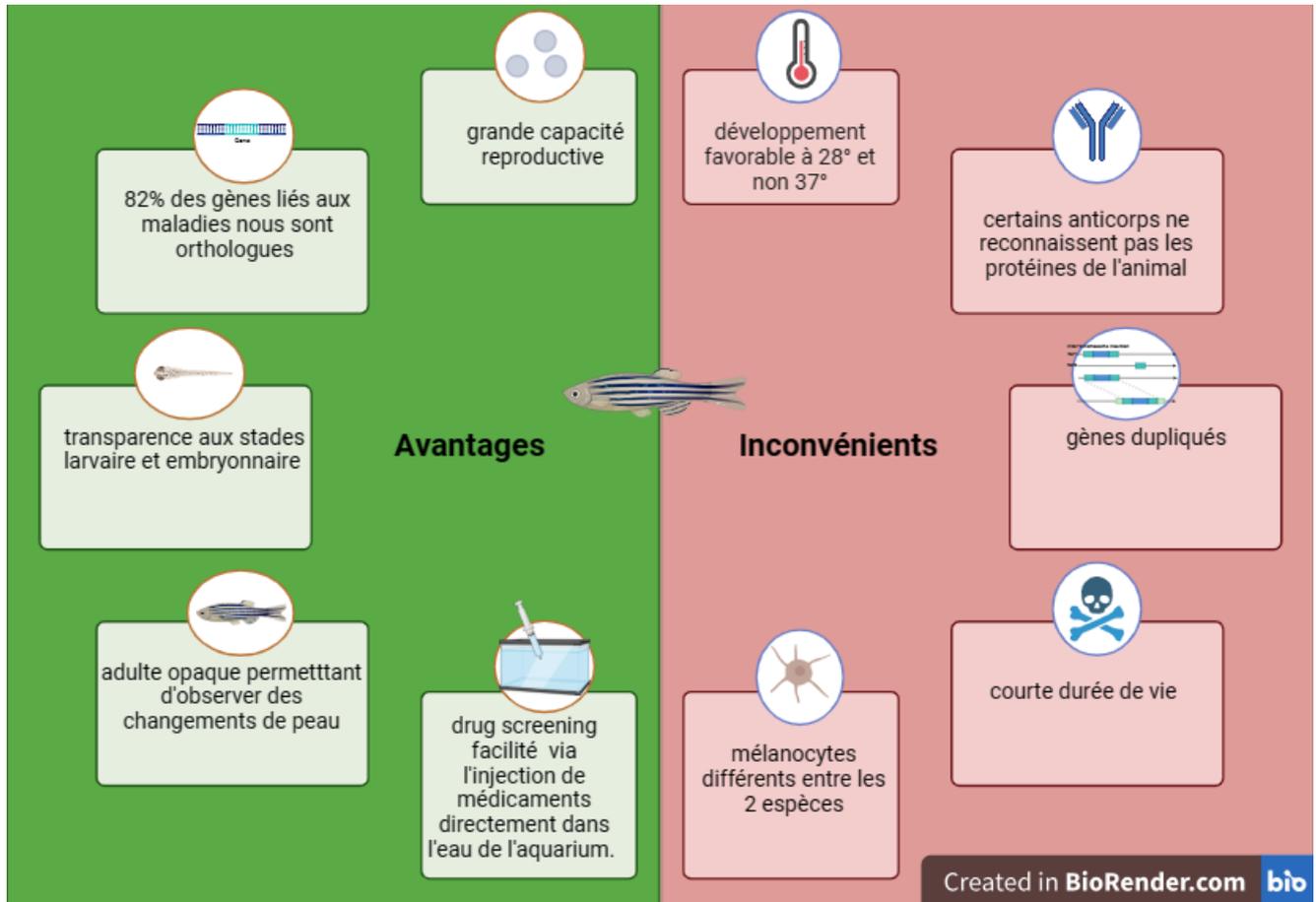


Figure 7: **Avantages et inconvénients à l'utilisation du poisson-zèbre dans l'étude du mélanome humain**  
BioRender

- **Son génome** : Un des avantages de ce modèle est que 82% des gènes liés aux maladies du poisson-zèbre sont orthologues avec ceux de l'humain, c'est-à-dire qu'ils ont une structure commune provenant d'un gène ancestral (13). De plus, son génome est entièrement séquencé et annoté, c'est-à-dire que toute la bibliothèque de gènes est connue, ainsi que leur emplacement (14).
- **Transgénèse** : Pour comprendre dans quelle mesure les mutations jouent un rôle dans le développement des cancers, il est possible d'induire des mutations dans les larves de poisson zèbre ou même dans des poissons adultes. Dans le cas du cancer de la peau, le transgène, c'est-à-dire le gène muté,  $BRAF^{V600E}$  a pu être exprimé dans ces poissons afin de déterminer son implication dans le développement des mélanomes (10).

- Sa transparence : Pour pouvoir visualiser les cellules cancéreuses du mélanome, qui sont colorées naturellement, il faut que notre modèle animal soit transparent. La larve du poisson zèbre est naturellement transparente, ce qui rend la visualisation de la tumeur aisée. Pour pouvoir profiter de cette caractéristique également chez la forme adulte, les chercheurs ont créé « Casper », une souche de poisson zèbre transparent durant toute sa vie (10, 15). La visualisation du mélanome et de sa progression devient donc chose aisée dans ce poisson génétiquement modifié (Figure 8).
- L'administration de médicaments : Le test de nouvelles molécules ayant pour but de soigner le mélanome (drug-screening) est relativement aisé avec ce poisson. En effet, sa capacité à se reproduire rapidement et en grande quantité permet de tester des médicaments sur un large nombre de poissons. Le fait de pouvoir ajouter des médicaments directement dans l'eau de l'aquarium facilite également le drug-screening. C'est ainsi qu'a été découverte la molécule prometteuse citée précédemment, le Léflunomide. Il s'est avéré que ce médicament supprimait la croissance du mélanome quand il était combiné à un autre médicament bloquant la protéine MEK (16).

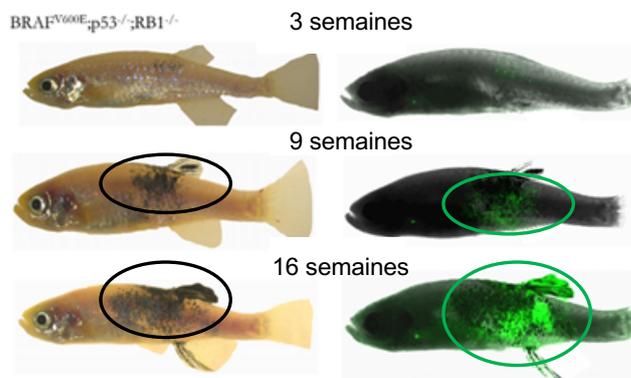


Figure 8: Poisson Zèbre transparent (Casper). Poisson zèbre auquel un mélanome a été induit. La tumeur progresse de semaine en semaine. Celle-ci est visible en noir et les vaisseaux sanguins sont en vert, par fluorescence.

○ = tumeur  
○ = vaisseaux sanguins

Adapté à partir de  
<https://www.mskcc.org/research/ski/labs/ric-hard-white/technologies>

Il y a néanmoins quelques désavantages qui limitent l'utilisation du poisson-zèbre comme modèle de laboratoire (Figure 7) :

- Sa température corporelle : Le poisson zèbre se développe à une température aux alentours des 28°C, ce qui diffère des cellules humaines transplantées, pour lesquelles la température idéale est de 37°C (1).
- Anticorps commerciaux : Peu d'anticorps (protéines reconnaissant une protéine étrangère et s'y fixant) sont disponibles dans le commerce pour reconnaître les protéines du poisson zèbre, rendant l'étude des protéines plus compliquées (1).
- Gènes dupliqués : Certains gènes du poisson zèbre sont dupliqués, c'est-à-dire présents en différents exemplaires et demande ainsi du travail supplémentaire pour déterminer leurs rôles (17)
- Mélanocytes spécifiques : Même si les mélanocytes du poisson zèbre et de l'humain ont des points communs, il existe entre eux des différences majeures qui limitent leur utilisation (13).

- **Durée de vie :** Le poisson zèbre ne vit pas très longtemps. Il est donc compliqué d'étudier les cancers liés au vieillissement (18).

Les nombreux avantages que présente le poisson-zèbre dépassent de loin ses quelques désavantages, faisant de lui un modèle important dans la recherche sur le mélanome. On peut notamment citer son faible coût et son accessibilité. Ceci ouvrant l'horizon vers de nombreuses découvertes dans la lutte contre ce cancer. D'une part, en comprenant mieux son mécanisme de développement et de propagation. D'autre part, en testant l'effet de nombreux traitements avec l'espoir que par le biais d'études complémentaires, par exemple par l'utilisation d'un autre modèle animal comme la souris, puis par la réalisation d'essais cliniques chez l'homme, on puisse développer des traitements plus efficaces et mieux adaptés aux patients.

### **Bibliographie :**

1. Idilli AI, Precazzini F, Mione MC, Anelli V. Zebrafish in Translational Cancer Research: Insight into Leukemia, Melanoma, Glioma and Endocrine Tumor Biology. *Genes (Basel)*. 2017;8(9).
2. NcancerStats. Melanoma of the Skin - Cancer Stat Facts: @NCICancerStats; 2023 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>].
3. EU. Skin melanoma burden in EU-27: ECIS - European Cancer Information System; 2021 [Available from: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Melanoma\\_cancer\\_en.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Melanoma_cancer_en.pdf)].
4. Forsea A-M. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2020:e2020033.
5. Pardo-Sánchez I, García-Moreno D, Mulero V. Zebrafish Models to Study the Crosstalk between Inflammation and NADPH Oxidase-Derived Oxidative Stress in Melanoma. *Antioxidants*. 2022;11(7):1277.
6. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European Journal of Cancer*. 2022;170:236-55.
7. OMS. Rayonnement ultraviolet 2016 [Available from: [https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/ultraviolet-\(uv\)-radiation](https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/ultraviolet-(uv)-radiation)].
8. Castro ESB, Morais Silva DH, Valente NYS, Kakizaki P, Luce MCA, Bandeira LG. Cutaneous melanoma: a retrospective study of 18 years. Are there gender differences? *An Bras Dermatol*. 2021;96(5):619-23.
9. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6395.
10. Van Rooijen E, Fazio M, Zon LI. From fish bowl to bedside: The power of zebrafish to unravel melanoma pathogenesis and discover new therapeutics. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2017;30(4):402-12.
11. Teixido C, Castillo P, Martínez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*. 2021;10(9):2320.
12. Juyoux P. Contrôle et régulation des voies de signalisation cellulaires [thesis]: Université Grenoble Alpes; 2021.
13. Frantz WT, Ceol CJ. From Tank to Treatment: Modeling Melanoma in Zebrafish. *Cells*. 2020;9(5):1289.
14. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Tarrance J, Berthelot C, Muffato M, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*. 2013;496(7446):498-503.
15. Withe RM. Technologies: @sloan\_kettering; 2023 [Available from: <https://www.mskcc.org/research/ski/labs/richard-white/technologies>].
16. Hanson K, Robinson SD, Al-Yousuf K, Hendry AE, Sexton DW, Sherwood V, Wheeler GN. The anti-rheumatic drug, leflunomide, synergizes with MEK inhibition to suppress melanoma growth. *Oncotarget*. 2018;9(3):3815-29.

17. Ali S, Champagne DL, Spaink HP, Richardson MK. Zebrafish embryos and larvae: A new generation of disease models and drug screens. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2011;93(2):115-33.
18. Völkel P, Dupret B, Le Bourhis X, Angrand PO. [The zebrafish model in oncology]. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(4):345-53.