



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO

**BRCA-1 associated
protein-1 y su relación
con el melanoma uveal**

EMILIO MURCIA NADAL

TUTORA: PATRICIA
DIEZHANDINO GARCÍA



Índice

| | |
|---|-----------|
| <u>Resumen/Abstract</u> | <u>2</u> |
| 1. <u>Introducción</u> | <u>3</u> |
| 2. <u>Material y método</u> | <u>7</u> |
| 3. <u>Resultados y discusión</u> | <u>7</u> |
| 3.1 Tumorigénesis | |
| 3.2 BAP-1 | |
| 3.2.1 Estructura | |
| 3.2.2 Funciones fisiológicas | |
| 3.2.3 Alteraciones en el cáncer y su implicación en el melanoma uveal | |
| 3.2.4 Inmunología e inflamación | |
| 3.2.5 Enfermedad metastásica | |
| 3.2.6 BAP-1 tumor predisposition syndrome | |
| 3.2.7 BAP-1 como futura diana terapéutica | |
| 3.2.8 Detección de BAP-1 en el diagnóstico de melanoma uveal | |
| 4. <u>Conclusiones</u> | <u>15</u> |
| 5. <u>Bibliografía</u> | <u>17</u> |
| 6. <u>Anexos</u> | <u>22</u> |
| <u>Póster</u> | <u>30</u> |

Resumen

El melanoma uveal (MU) es un cáncer infrecuente con una incidencia de 2 casos/millón de habitantes, más común entre los 50 y los 70 años. Se localiza principalmente en la coroides y en un 30-40% de los casos son asintomáticos. Para su diagnóstico no es necesaria la biopsia, pero requiere de un estudio de extensión con TC o RM. Su tratamiento se basa en termoterapia, radioterapia y cirugía en casos seleccionados. El 50% de los casos desarrollará metástasis, mortales al año. Para su tumorigénesis es necesaria una 1ª mutación en GNAQ o GNA11 y una 2ª en BAP1, EIF1AX o SF3B1.

BAP-1 es una proteína codificada en el cromosoma 3 con múltiples funciones, como la modificación de la cromatina, la regulación del ciclo y metabolismo celulares, y varias formas de muerte celular, como la apoptosis y la ferroptosis. Posee a su vez un papel en la inflamación y la respuesta inmunitaria.

El MU presenta una alta tasa de metástasis, principalmente en hígado. Las mutaciones en BAP-1 se relacionan con un mayor riesgo de metástasis y un peor pronóstico.

Las mutaciones germinales en BAP-1 pueden producir el síndrome de predisposición tumoral asociado a BAP-1 (TPDS1) con incremento de incidencia de varios cánceres, entre ellos el melanoma uveal, el melanoma cutáneo, y el cáncer de pulmón.

Abstract

Uveal melanoma (UM) is a rare type of cancer with an incidence of 2 cases every million, more common between 50 and 70 years of age; located mostly in the choroid and asymptomatic in 30-40% of cases. Biopsy is not needed for diagnosis but an extension study with CT and MRI is. Its treatment is based on thermotherapy, radiotherapy, and surgery for selected cases. 50% of patients develop metastases and die within the year. Tumorigenesis of this tumor requires a first hit in GNAQ or GNA11 and a second one in BAP1, EIF1AX or SF3B1.

BAP1 is a protein codified in chromosome 3 involved in many processes, like chromatin modification, cell cycle and metabolism regulation and several forms of cell death, such as apoptosis and ferroptosis. It also has a role in inflammation and immune response.

UM has a high rate of metastasis, primarily to the liver. Mutations of BAP1 are correlated with higher risk of metastasis and worse prognosis. Germline mutations of BAP1, due to, can cause the BAP1 tumor predisposition syndrome (TPDS1), with higher incidence of various cancers such as uveal melanoma, cutaneous melanoma, and lung cancer.

1. Introducción

Epidemiología del melanoma uveal

El melanoma uveal (UM) es el tumor intraocular primario más frecuente en adultos, con una incidencia que oscila entre 5,3 y 10,9 casos por millón de habitantes a nivel mundial. En Europa la incidencia oscila entre los 2 y los 8 casos por millón de habitantes, con un gradiente Norte-Sur; presentando en España una incidencia de 2 por cada millón de habitantes hasta 8 casos por millón de habitantes en países como Noruega. La mayoría de los casos aparecen entre los 50 y 70 años, siendo raro en pacientes de otras edades (1–7).

Origen y localización

El melanoma crece a partir de melanocitos de la úvea, la cual está compuesta por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides ([Figura 1](#)). La localización más frecuente es la coroides (90%), seguido de un 6% en el cuerpo ciliar y un 5% en el iris (8–11). A pesar de que es un tumor derivado de estirpes de melanocitos se comporta de forma diferente al melanoma cutáneo (12,13).

Clínica del melanoma uveal

En torno a un 30-40% de los pacientes se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico, al cual se llega a través de chequeos de rutina. En el resto de los pacientes los síntomas más comunes son visión borrosa o distorsionada, pérdida de campo visual o fotsias. Los melanomas en el iris normalmente son identificados más precozmente debido a la aparición de heterocromía, rápidamente identificada por el paciente. La pérdida de campo visual puede ser progresiva en el caso de los tumores originados en la periferia de la retina o brusca en caso de los tumores originados en la zona central, por invasión de la mácula o por producir un desprendimiento de retina. En caso de encontrarse en el cuerpo ciliar puede dar lugar a luxación del cristalino, aparición de cataratas y a glaucoma secundario (1,2).

Clasificación del Melanoma

Existen varias clasificaciones del melanoma uveal, siendo la más importantes la del Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) y la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). La clasificación del COMS está basada únicamente en el tamaño del tumor, clasificándolo en pequeño, mediano y grande. Mientras tanto, la clasificación TNM tiene en cuenta tamaño, localización, estructuras invadidas,

nódulos linfoides y las metástasis. Ambas clasificaciones se encuentran en las (Tablas 1 y 2) (14,15).

Factores de riesgo

Se han identificado como factores de riesgo personales el presentar un color claro de piel y ojos y un fototipo propenso a la quemadura solar. No hay evidencias suficientes para hablar de un aumento de riesgo en pacientes de pelo rubio o pelirrojo (1–3,9). Así mismo la edad constituye un factor de riesgo importante, aumentando su incidencia hasta los 70 años y estabilizándose más allá de los 75. En pacientes jóvenes se asocia a síndromes melanocíticos y los pacientes con nevus de Ota tienen alto riesgo de padecerlo (1,16).

También se han identificado factores de riesgo medioambientales y ocupacionales, como por ejemplo los trabajadores de la soldadura (no solo por exposición a luz ultravioleta sino también por correlacionarse con exposición a químicos como el asbesto) (1).

Factores pronósticos

Los factores pronósticos los podemos dividir en dos categorías, la primera asociada a la invasión del tumor y la segunda asociada a las características genéticas del tumor. La localización del tumor determina un mejor o peor pronóstico ya que los melanomas de cuerpo ciliar, al dar una clínica mucho más tardía suponen un peor pronóstico. Así mismo un patrón de crecimiento horizontal en vez del clásico crecimiento en vertical de este tumor conlleva una peor supervivencia (14,17).

Un factor de mal pronóstico genético son las mutaciones de la línea germinal de la BRCA-1 Associated Protein 1 (BAP-1), que aparecen en el 1-2% de la población con UM, incrementándose al 18-20% en pacientes con UM familiar (1, 20).

BAP-1 es una proteína con actividad desubiquitinasa encargada de multitud de funciones celulares, tanto en el estado fisiológico como en las células tumorales, realizando entre otras, reparación del DNA, interrupción del ciclo celular, regulación de la transición epitelio-mesénquima, regulación de la ferroptosis... (19–21).

Se han descrito distintos subtipos de UM atendiendo a sus aberraciones genéticas, patrones de metilación de islas CpG, su perfil de expresión genética y sus características inmunológicas; asociando peor pronóstico aquellos en los que se favorece la inflamación (22,23).

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico del UM, el oftalmólogo especializado en tumores empleará la lámpara de hendidura, la ecografía y el OCT. Para llegar al diagnóstico no será necesaria una biopsia de la lesión ya que por pruebas oftalmológicas existe una precisión del 99%. Se recomienda realizar un estudio de extensión se con TAC y RM, esta última con gadolinio y ecografía hepática (1,15).

Tratamiento

Observación. En algunos casos, como una histología tumoral no definitiva, tumores de tamaño pequeño y estables, se puede realizar una monitorización activa a fin de detectar características tumorales como el rápido crecimiento y la aparición de líquido subretiniano. Para la realización de este seguimiento se debe emplear la ultrasonografía en modo B y la OCT, aunque también puede ser útil la biomicroscopía ultrasónica en tumores del iris (7,24).

Termoterapia transpupilar. Este tipo de terapia se empleaba antiguamente con el fin de reducir el tamaño tumoral previamente a la cirugía, actualmente solo está indicada en el tratamiento de melanomas pigmentados extramaculares y extrapapilares. Presenta una profundidad de acción de 3-4mm, por lo que solo es empleable en tumores pequeños. En muchos casos es empleada como tratamiento neoadyuvante a la radioterapia (14,25).

Termoterapia fotodinámica. En el caso de melanomas amelanóticos se puede emplear esta técnica, que consiste en la activación de un pigmento fotosensibilizador llamado verteporfina (introducido de forma IV) por un láser, produciendo necrosis tumoral (14,25).

Radioterapia. El empleo de radiación ionizante es el tratamiento conservador habitual en este tipo de tumor (1). La modalidad de radioterapia más empleada es la braquiterapia con placa epiescleral, en la que se emplean placas con distintos radioisótopos colocados en ella, siendo el más frecuente el I-125, aunque también se pueden emplear Ru-106, Pd-103, Cs-131, Ir-192, Co-60, Au-198 o St-90. La dosis recomendada en el tumor en este tipo de terapia es de 85Gy. En la planificación de la braquiterapia epiescleral encontramos órganos que van a limitar su aplicación ([Tabla 3](#)) (15,24,26).

Otra modalidad de radioterapia empleada en este tipo de tumores es la radioterapia de partículas cargadas, bien con protones, iones de helio o neutrones (aunque la carga de estos últimos es neutra). Esta modalidad tiene como ventaja el

empleo de la meseta de Bragg, que permite prescribir altas dosis en el tumor sin que los tejidos circundantes reciban una dosis elevada (2,25,26). El empleo de radiocirugía estereotáxica ya sea mediante sistemas como el Gamma Knife, Cyber Knife o aceleradores lineales como el TrueBeam de Varian, también permiten un tratamiento adecuado de este tipo de tumores, sobre todo el último, por criterios de efectividad y eficiencia (26).

En el tratamiento de las metástasis hepáticas, la radioembolización con microesferas de Y-90 parece ser un tratamiento eficaz (5,27).

Quimioterapia e inmunoterapia. Tanto la quimioterapia como la inmunoterapia poseen escaso papel en el tratamiento actual del melanoma uveal. El empleo del esquema BOLD (bleomicina, vincristina, lomustina y dacarbacina) no ha demostrado eficacia. La quimioterapia solo parece tener papel en el tratamiento de las metástasis hepáticas mediante la infusión intraarterial de fotemustina. La inmunoterapia, tan importante en el melanoma cutáneo, tiene evidencia aún insuficiente en el melanoma uveal, habiéndose empleado ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab en el tratamiento (14,25).

Cirugía. Históricamente la cirugía ha sido el tratamiento de elección en la mayoría de los melanomas uveales, actualmente sus indicaciones son más limitadas. La resección local, mediante exo o endorresección, se puede realizar en pequeños tumores en los que la radioterapia no es posible por localizarse juxtaapilares. La enucleación se emplea en tumores localmente avanzados (mayores de 18-20mm de diámetro y 12mm de grosor), invasión del nervio óptico, invasión orbital o glaucoma secundario. Se ha abandonado la irradiación previa a la enucleación ya que no presentaba beneficios frente a la braquiterapia (28). La exenteración se reserva para una gran invasión orbitaria. (14,24,25)

Pronóstico

El 50% de los pacientes van a desarrollar metástasis a lo largo de la historia natural del tumor, siendo el lugar de metastatización más común, el hígado. Dichas metástasis responden de manera negativa tanto a la quimioterapia, terapia dirigida o a inhibidores de los puntos de control celular (tan importantes en su contrapartida cutánea), siendo generalmente mortales en torno al año de la aparición de los síntomas (1,5,12).

2. Material y método

Para realizar esta revisión bibliográfica se ha acudido a bases de datos de conocimiento médico como PubMed, Scielo y Cochrane. Se han seleccionado un total de 79 artículos que han ofrecido las búsquedas en las bases de datos, acotando como criterios de selección las publicaciones entre los años 2010 hasta la actualidad, y que respondiesen a las frases clave “Uveal Melanoma” “BAP-1”, “BRCA-1 associated protein 1”, “BAP-1 related Uveal Melanoma”, “Uveal Melanoma and BAP-1”, “BAP-1 related tumor predisposition syndrome”. Así mismo se han incluido otros artículos que no cumplieren los criterios anteriores pero que por su contenido resultasen relevantes.

3. Resultados y discusión

Hemos analizado artículos relacionados con el UM y el BAP1 y hemos resumido la evidencia en los siguientes apartados:

3.1. Tumorigénesis del MU

Los UM proceden de los melanocitos coroidales, derivados de la cresta neural (1). Existen dos teorías actualmente que explicarían la progresión tumoral, aunque ninguna explicaría la totalidad de los casos.

La primera propone la aparición del UM como una progresión de los nevus azules benignos o de los nevus uveales (29). La segunda postula la teoría de la “*punctuated evolution*”, en la cual una multitud de eventos catastróficos cromosomales deriva rápidamente en la progresión tumoral (30).

Algo común a ambas teorías y que parece ser el punto inicial de la tumorigénesis de este cáncer es que prácticamente todos los nevus uveales y en torno al 85-95% de los melanomas portan una mutación en la vía de las proteínas $G\alpha_q$, que se puede encontrar en la [Figura 2](#) (1,9).

Este primer hit se da prácticamente en su totalidad en dos puntos calientes mutuamente excluyentes, GNAQ y GNA11, que codifican para las subunidades alfa de las proteínas G heterotriméricas (1,16,31). En los UM, el 57% de las mutaciones iniciales se dan en el punto caliente de GNAQ y el 41% se dan en GNA11 (9).

Estas proteínas ponen en marcha una cascada de señalización celular que resulta en la activación de MAPK, PI3K, AKT, mTOR beta-cateninas, y YAP, resultando en la promoción del crecimiento celular y en la activación de PCLB4, que resulta en la

activación de vías dependientes de calcio (9,16,31). Sin embargo, para la progresión tumoral es necesario un segundo evento mutacional, el cual se puede dar en los genes BAP-1, EIF1AX, SF3B1, generalmente de forma mutuamente excluyente, aunque entre un 1-2% presenta mutaciones en dos de ellos. Un 44% de los UM muestra alteraciones en BAP-1, un 26% en SF3B1, y un 21% en EIF1AX, aunque estas vías no se conocen en su totalidad actualmente (16,29).

3.2. BAP-1

3.2.1. Estructura

BAP-1 es una proteína de 90kDa y 729 residuos, expresada en numerosos linajes celulares. Está codificada por el gen de nombre homónimo, localizado en el brazo corto del cromosoma 3. Se puede encontrar su estructura terciaria en la [Figura 3](#). (21,32,33). BAP-1 se encuentra predominantemente en el interior del núcleo, unida a la cromatina; sin embargo, cuando es monoubiquitinizada por proteína ligasa UBE20 puede encontrarse en el citosol (21,22,34).

BAP-1 posee varios dominios funcionales ([Figura 4](#)) entre los que encontramos un dominio ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa (o cisteinasa) localizado en el extremo N-terminal, siendo este su principal dominio catalítico; un motivo HBM-like (para su unión con el Host Cell Factor-1); un dominio C-terminal de interacción con BRCA1 (también con actividad ubiquitin carboxi-terminal hidroxilasa) y varios motivos de localización nuclear (21,33,34). Dbuljegovic et al. (35) han demostrado que BAP-1 posee múltiples regiones proteicas intrínsecamente desordenadas (IDPRs, intrinsically disordered protein regions) que caracterizan su red de interacciones proteicas.

Las IDPRs son regiones proteicas que confieren a la estructura proteica una alta flexibilidad, permitiéndole la interacción con una gran cantidad de ligandos y la participación en una gran variedad de funciones biológicas. Las IDPRs se han relacionado con un aumento de la actividad neoplásica (35).

3.2.2. Funciones fisiológicas

La proteína BAP-1 es una proteína altamente conservada en los distintos linajes celulares de nuestro organismo, siendo capaz de realizar múltiples funciones y participar en diversos procesos fisiológicos gracias a su estructura flexible. La mayor parte de sus funciones provienen de su capacidad desubiquitinasa ([Figuras 5 y 6](#)) (19,21).

BAP-1 participa en la modificación epigenética de la cromatina como coactivador del complejo proteico "Polycomb repressive deubiquitinase" (PR-DUB), así como en la activación transcripcional mediante su interacción con H3K4 metiltransferasa y H3K27 lisina desmetilasa (33,36).

También tiene un papel en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica al promover la recombinación homóloga, interviene en la roturas de doble hebra producidas por radiación ionizante, y en la regulación del ciclo celular, controlando la transición de la fase G1 a la fase S (37,38).

BAP-1 también interviene en la regulación del metabolismo celular a través de su papel en la expresión del gen *Cox7c* y la protección del factor PGC-1 α . Las mutaciones en línea germinal de BAP-1 promueven el paso de respiración oxidativa a glicólisis aeróbica como método para la obtención de ATP en la célula, denominado efecto Warburg (36,39).

Existen numerosas formas de muerte celular, siendo las más conocidas la apoptosis, la piroptosis y la necroptosis. BAP-1 interviene en la regulación de la apoptosis mediante la estabilización y desubiquitinación del receptor del inositol-1,4,5-trifosfato de tipo 3, lo cual promueve la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico, sobrecargando a las mitocondrias y produciendo la activación del citocromo C y las caspasas, desembocando en la apoptosis de la célula. Paralelamente interviene en la regulación de los genes asociados a la respuesta a estrés celular ATF3 y CHOP, los cuales regulan una vía de muerte celular provocada por la depleción de ATP y la acumulación de radicales libres de oxígeno (40–42).

La ferroptosis es una forma no apoptótica de muerte celular que se produce por la depleción de cistina (que se transforma en cisteína, esencial en la glutatión reducida) y la formación de especies reactivas de oxígeno basadas en lípidos. BAP-1 está implicado en esto ya que desubiquitina el promotor del transportador de cistina SLC7A11, reduciendo su expresión (20,33).

3.2.3. Alteraciones en el cáncer y su implicación en el UM

Debido a las numerosas funciones que mantiene BAP-1 en el mantenimiento de la homeostasis celular, la mutación, ya sea en células germinales o somáticas de esta proteína, va a causar una desregulación de los procesos celulares que va a derivar en el crecimiento tumoral (43).

Las mutaciones germinales de BAP-1, en relación con el UM se encuentran en el 1-2% de los tumores y dan lugar a la aparición de tumores más agresivos, con mayor riesgo de metástasis, con una aparición más temprana, y con una menor supervivencia global. Este tipo de mutaciones condicionan una menor capacidad de reparación de DNA. Las mutaciones germinales de BAP-1 se asocian con una mayor invasión del cuerpo ciliar pero no de otras estructuras (33,37).

Existe una forma familiar de UM que afecta al 1% del total de casos, en la que BAP-1 tiene un papel muy importante, ya que mutaciones germinales de este gen se encuentran en aproximadamente un 22% de los casos (34,44) . BAP-1 se encuentra mutada somáticamente en el 40% de los melanomas uveales, aumentando hasta el 80% en los melanomas uveales metastásicos (19,33).

La técnica del gene expression profiling (GEP), ha establecido 2 clases de melanomas uveales; los de clase 1 mantienen características similares a los melanocitos, y a su vez se dividen en clase 1a, con escaso poder metastásico, y 1b, con alto poder metastásico (1).

Los de clase 2 poseen una morfología y un patrón más indiferenciado, encontrándose mutaciones en BAP-1 en ellos, asociadas en su mayoría a monosomías del cromosoma 3 (34).

Robertson et al. (45) identificaron 4 subtipos de UM atendiendo a sus patrones de metilación, encontrándose las mutaciones en BAP-1 como causantes de dos patrones distintos, ambos de mal pronóstico (Tabla 4). En esta línea, Bakhom et al. (46) demuestran que el aumento de metilación de BAP-1 se correlaciona con mutaciones en BAP-1, pérdida genómica de copias y de sus niveles proteicos, y con un peor pronóstico.

Dbuljegovic et al. (35) demostraron que la mayor parte de las mutaciones relacionadas con melanoma uveal en BAP-1 se encontraban en regiones desorganizadas. Los autores sugieren que esto puede dar lugar a patrones de metilación aberrantes que deriven en la progresión tumoral.

Cole et al. (22) demuestran que las mutaciones deletéreas de la proteína BAP-1 resultan en una disminución de su porción nuclear (nBAP-1) y un aumento de su porción citoplásmica (cBAP-1). En su estudio establecen un punto de corte en el que la pérdida del 25% de nBAP-1 es suficiente para producir la progresión tumoral. Postulan además que el aumento de cBAP-1 se debe a el secuestro dentro del retículo endoplásmico de proteínas aberrantes, que no pueden realizar su función de activación de la apoptosis.

Al no estar activa la vía de la apoptosis producida por la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico mediada por el IP3R3, la célula recurre a otras formas de muerte celular como la ferroptosis, en la cual BAP-1 tiene un papel importante y que no puede realizarse debido a las mutaciones sobre esta, perpetuando la vida de la célula tumoral (9,20).

3.2.4. Inmunología e inflamación

Robertson et al. (45), basándose en los datos obtenidos por Royer-Bertrand et al. (47), identificaron cuatro subtipos de melanoma uveal (A-D) de menor a mayor capacidad metastásica, estando C y D relacionados con la mutación de BAP-1 (48). El subtipo D, el de mayor capacidad metastásica, presenta además un aumento de la inflamación peritumoral.

Los UM son de los tumores con menor infiltración de células inmunes, proponiéndose como hipótesis para explicar este hecho el entorno inmunológicamente privilegiado que supone el ojo. Además, su infiltración leucocítica presenta muy pocas células NK y B, y es mayoritariamente de componente T y macrofágico (49–51).

Los tumores con mutaciones sobre BAP-1 presentan mayor tasa de linfocitos T. Además, las mutaciones en BAP-1 se asocian con un aumento de la expresión de genes inmunosupresores como CD38 y CD34 (51–53).

Las células de los melanomas uveales presentan antígenos relacionados con pigmentos, como el PRAME (Preferentially Expressed Antigen in Melanoma), que pueden ser reconocidos por los linfocitos, pero presentan una expresión reducida de HLA-I en el fenotipo no inflamatorio, lo cual favorece la evasión inmune. En cambio, en el fenotipo inflamatorio, hay una elevada expresión de moléculas HLA-I y HLA-II que favorece el infiltrado inflamatorio y la proliferación celular (54–57).

La pérdida de BAP-1 también favorece el infiltrado de linfocitos T y macrófagos, y la elevada infiltración de linfocitos T incrementa los niveles de IFN- γ , lo que incrementa la capacidad de las células tumorales de escapar a la lisis mediada por linfocitos T CD8. (58–60)

A pesar de todo, estas alteraciones no explican a la perfección la capacidad de regulación inflamatoria de BAP-1 y la consiguiente desregulación en las células con ella mutada, por lo que los autores coinciden que más estudios son necesarios (1).

3.2.5. Enfermedad metastásica

Una de los grandes retos actuales en el tratamiento del UM son sus metástasis ya que aproximadamente el 50% de todos los pacientes que desarrollan UM van a presentar enfermedad metastásica en el trascurso de la enfermedad (aunque en el diagnóstico inicial solo el 1% la presenta), con una supervivencia que está en torno a los 6-12 meses desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica (27,61).

La diseminación metastásica se realiza principalmente por vía hematogena, siendo la linfática muy rara. El lugar principal de metastatización es el hígado en el 90% de los casos, y en ocasiones es el único, aunque también es capaz de metastatizar en pulmones y hueso (13,62).

La presencia de mutaciones en BAP-1 se asocia a una mayor incidencia de metástasis, así como la pérdida de la localización nuclear de BAP-1 se encuentra relacionada con un aumento de las metástasis. Así mismo, el aumento de la metilación de BAP-1, al estar inversamente relacionado con los niveles de BAP-1, se encuentra más aumentada en las metástasis, constituyendo un marcador pronóstico. La presencia de mutaciones en BAP-1 automáticamente coloca a los pacientes que las portan en grupos de alto riesgo, tanto en los subtipos del GEP y del TCGA (22,45,46).

La pérdida de la expresión de BAP-1 favorece la regresión a un fenotipo primitivo, parecido al de los precursores de melanocitos. Esta transición epitelio-mesénquima es esencial para el desarrollo de las metástasis (9).

La supervivencia libre de metástasis es inferior en aquellos pacientes que presentan mutaciones en BAP-1 con respecto a los que las presentan en otros genes como SF3B1 y EIF1AX. Estos pacientes presentan un pequeño aumento de las metástasis al año, alcanzando su mayor pico a los 3,5 años del diagnóstico. El aumento

de riesgo absoluto de muerte en UM muestra un pico al año, relacionado con BAP-1, y otro a los 15 años, relacionado con otros genes (27).

La concomitancia de mutaciones en BAP-1 junto con alteraciones numéricas en los cromosomas 6p y 8q son las alteraciones genéticas que presentan un mayor riesgo de desarrollo de metástasis (61).

3.2.6. BAP-1 tumor predisposition syndrome (TPDS1)

Debido a la amplia variedad de funciones que posee BAP-1 y también a su constancia en numerosos tejidos, las alteraciones en este gen, y por extensión en su proteína, van a derivar en la aparición de múltiples tipos de tumores, no solo de UM constituyendo lo que se llama Síndrome de predisposición tumoral asociado a BAP-1, incluido en la OMIM (Mendelian Inheritance in Man) (63).

Carbone et al. (64) fueron los primeros en describir este síndrome, al estudiar si la mayor predisposición a tumores causados por BAP-1 se incluía en otros síndromes o constituía el suyo propio. Este síndrome se transmite de una forma autosómica dominante, aunque es posible, y se concibe como de alto riesgo de desarrollarlo, que se herede una mutación heterocigótica en BAP-1 y posteriormente se pierda la copia restante (64–68).

Los estudios describen un aumento de la incidencia de los siguientes tumores en pacientes con este síndrome: melanoma uveal, mesotelioma maligno tras exposición a asbesto, adenocarcinoma de pulmón, melanoma cutáneo, MBAITs (melanocytic BAP1-mutated atypical intradermal tumors), cáncer de células renales, meningiomas, cáncer de mama, paragangliomas y cáncer de colon (69–76).

Padecer este síndrome, además de incrementar el riesgo de padecer estos cánceres, empeora el pronóstico del melanoma uveal, cáncer colorrectal, tumor de células renales, cáncer de mama y melanoma cutáneo. Sin embargo, uno de los tumores incrementa su supervivencia en caso de tener BAP-1 mutado; es el caso del mesotelioma maligno asociado a asbesto, el cual aumenta su supervivencia en siete veces frente al no mutado (73,76).

Debido a la gran posibilidad de desarrollo de estos tumores y de un peor pronóstico, diversos autores han recomendado el screening para las mutaciones de BAP-1 en los tumores incluidos dentro del TPDS1, así como una vigilancia cercana (66,68,75).

3.2.7. BAP1 como futura diana terapéutica

Debido a la gran importancia en cuanto a pronóstico de la mutación de BAP-1 se hace completamente necesario el desarrollo de terapias que tengan efecto tanto en los melanomas uveales como en otros tumores que la porten.

Las células deficientes en BAP-1 muestran un incremento de la ubiquitinación de H2A por lo que el empleo de inhibidores de la histona deacetilasa pueden ser de utilidad. En esta línea se están ensayando el ácido valproico y el vorinostat, así como su fármaco derivado parobinostat como candidatos, ya empleados en el tratamiento de las leucemias o en los mielomas. Estos fármacos realizan una modificación epigenética de las histonas y tienen como efecto el bloqueo en fase G1 y la diferenciación en melanocitos maduros (77,78).

Uno de los subtipos de tumores con BAP-1 mutado muestra un aumento en la regulación de MYC (1,45,79), y ya que la inhibición de MYC es vulnerable a la inhibición del espliceosoma, como demostraron Hsu et al. (80), el empleo de inhibidores del espliceosoma puede ser beneficioso.

El empleo de inhibidores del EZH2, aumentado en los tumores con pérdida de BAP1, como el tazemetostat, han sido propuestos como candidatos para el tratamiento, aunque hasta la fecha solo han demostrado eficacia en pacientes con mesotelioma maligno (33).

El todavía desconocido papel de BAP1 en la respuesta inflamatoria podría esconder la clave para el tratamiento de los tumores BAP1 mutados. La pérdida de BAP1 produce un aumento de genes inmunosupresores como CD38, por lo que emplear como diana esos genes podría resultar efectivo (33,53).

La pérdida de BAP1, debido a su papel en la reparación de roturas de doble hebra del DNA, condiciona un aumento de la sensibilidad a radiaciones ionizantes, por lo que la identificación de pacientes con estas mutaciones puede implicar una mejor respuesta de los mismos a los tratamientos de oncología radioterápica (36).

3.2.8. Detección de BAP-1 en el diagnóstico de melanoma uveal

La presencia de mutaciones en BAP-1 en los pacientes con melanoma uveal implica generalmente un peor pronóstico, con un aumento del riesgo de metástasis y la aparición de las mismas antes en la progresión de la enfermedad. Es por ello que el screening de mutaciones en BAP-1 podría ser de ayuda a la hora de ofrecer un pronóstico a los pacientes recién diagnosticados.

Silva-Rodríguez et al. (23) , mediante el análisis de las alteraciones en las copias somáticas y Next Generation Sequencing de los genes implicados en el melanoma uveal, han demostrado que existe relación estadísticamente significativa entre la monosomía del cromosoma 3 (cromosoma donde se encuentra el gen BAP1) y la aparición de metástasis. Así mismo, demuestran que hay relación estadísticamente significativa entre la monosomía 3 y las mutaciones de BAP-1; y además, que las mutaciones de BAP-1 se relaciona con mayor riesgo de metástasis.

Todo esto abre la puerta a emplear la secuenciación genómica de los casos de melanoma uveal para poder dilucidar el mapa mutacional de los mismos, y así ofrecer mayor precisión en cuanto al pronóstico a nuestros pacientes, aunque los autores reconocen que se necesitan estudios a mayores. (23)

4. Conclusiones

El melanoma uveal continúa siendo un cáncer infrecuente y una enfermedad catalogada como rara, con una alta mortalidad, sobre todo ligada a su capacidad metastásica.

La importancia de la investigación básica, como soporte esencial de una posterior investigación aplicada, se hace especialmente patente en este tipo de tumor, en el que no hemos sino comenzado a dilucidar sus vías metabólicas y cascadas de señalización.

El descubrimiento de BAP1, su compleja red de interacciones proteicas, que aun estamos tratando de mapear, ha supuesto un antes y un después en la comprensión de la tumorigénesis y sobre todo del posterior avance hacia fenotipos más agresivos y metastásicos de melanoma uveal.

La multitud de funciones en las que está involucrado BAP1 supone una ventaja y un inconveniente, ya que por un lado nos abre la puerta a un universo de conocimiento detallado sobre cascadas de señalización celular, que podría tener aplicación ya no solo en melanoma uveal sino en otros tumores y enfermedades; pero por otro lado dificulta el saber cuáles de ellas están íntimamente relacionadas con el desarrollo y progresión tumorales.

Por otro lado, el descubrimiento del síndrome de predisposición tumoral asociado a BAP1 nos aporta una ventaja increíble en cuanto al estudio de BAP1, ya que nos dota de múltiples tipos celulares en los que poder estudiar sus mutaciones y sus efectos, proporcionándonos acceso a una gran variedad de modelos de estudio, que tan complicados de encontrar han sido en el pasado.

El manejo actual del melanoma uveal es todavía distante del ideal actual de medicina de precisión, empleando terapias que aún son poco dirigidas específicamente a este tipo de tumor y sus peculiaridades, aunque quizás con el tiempo el estudio de BAP1 nos permita un nuevo abordaje.

Para terminar, y teniendo en cuenta todo lo anterior, me gustaría plantear una serie de preguntas abiertas: ¿Es el melanoma uveal un tumor especial, o simplemente no conocemos lo suficiente de él? ¿Será BAP1 la pieza clave en el tratamiento futuro del melanoma uveal? ¿Cuáles de las múltiples funciones de BAP1 juegan un papel realmente importante en este tumor? ¿Lograremos un abordaje riguroso de este tumor?

5. Bibliografía

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 9;6(1):24.
2. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*. 2016 Aug 1;122(15):2299–312.
3. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017 Feb;31(2):241–57.
4. Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Mar;18(1):75–84, viii.
5. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):38–44.
6. Grisanti S, Tura A. Uveal Melanoma. In: Scott JF, Gerstenblith MR, editors. *Noncutaneous Melanoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 [cited 2023 Feb 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK506991/>
7. Branisteanu DC, Bogdanici CM, Branisteanu DE, Maranduca MA, Zemba M, Balta F, et al. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Dec;22(6):1428.
8. Kashyap S, Meel R, Singh L, Singh M. Uveal melanoma. *Semin Diagn Pathol*. 2016 May;33(3):141–7.
9. Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kiliç E. Uveal melanoma: Towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res*. 2020 Mar;75:100800.
10. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2012 Aug;38(5):549–53.
11. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):183–96.
12. van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 19;11(6):845.
13. Bertolotto C. Cutaneous and uveal melanoma: two different cancers in therapeutic needs. *C R Biol*. 2021 Nov 15;344(3):219–31.
14. Durán MA, Rodríguez MB, Bergès O, Mitjana JMC, Distefano L, Montagut JE, et al. Guía de Melanoma Uveal. In: *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo*. CF Comunicación; 2016. p. 145.
15. Diezhandino P, Alonso P, Slocker A, Miguel D, Frutos JM de. *Tumores oculares*. In: *Braquiterapia 3D guiada por la imagen*. 2ª. Barcelona: Pulso Ediciones S.L.; 2022.
16. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Honduvilla N, Coca S, Álvarez-Mon M, Buján J, et al. Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review). *Int J Oncol*. 2020 Dec;57(6):1262–79.
17. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb;63(2):93–102.

18. Singh N, Singh R, Bowen RC, Abdel-Rahman MH, Singh AD. Uveal Melanoma in BAP1 Tumor Predisposition Syndrome: Estimation of Risk. *Am J Ophthalmol*. 2021 Apr;224:172–7.
19. Masclef L, Ahmed O, Estavoyer B, Larrivée B, Labrecque N, Nijnik A, et al. Roles and mechanisms of BAP1 deubiquitinase in tumor suppression. *Cell Death Differ*. 2021 Feb;28(2):606–25.
20. Zhang Y, Shi J, Liu X, Feng L, Gong Z, Koppula P, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol*. 2018 Oct;20(10):1181–92.
21. Wang A, Papneja A, Hycza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *J Clin Pathol*. 2016 Sep;69(9):750–3.
22. Cole YC, Zhang YZ, Gallo B, Januszewski AP, Nastase A, Essex DJ, et al. Correlation between BAP1 Localization, Driver Mutations, and Patient Survival in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 25;14(17):4105.
23. Silva-Rodríguez P, Bande M, Fernández-Díaz D, Lago-Baameiro N, Pardo M, José Blanco-Teijeiro M, et al. Role of somatic mutations and chromosomal aberrations in the prognosis of uveal melanoma in a Spanish patient cohort. *Acta Ophthalmol*. 2021 Nov;99(7):e1077–89.
24. Rusňák Š, Hecová L, Kasl Z, Sobotová M, Hauer L. Therapy of uveal melanoma A Review. *Cesk Slov Oftalmol*. 2020;77(1):1–13.
25. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834018757175.
26. Reichstein DA, Brock AL. Radiation therapy for uveal melanoma: a review of treatment methods available in 2021. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 May 1;32(3):183–90.
27. Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, Grossniklaus HE, Kivelä TT. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res*. 2022 Sep;90:101041.
28. Hawkins BS, Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):936–51.
29. Vader MJC, Madigan MC, Versluis M, Suleiman HM, Gezgin G, Gruis NA, et al. GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br J Cancer*. 2017 Sep 5;117(6):884–7.
30. Field MG, Durante MA, Anbunathan H, Cai LZ, Decatur CL, Bowcock AM, et al. Punctuated evolution of canonical genomic aberrations in uveal melanoma. *Nat Commun*. 2018 Jan 9;9(1):116.
31. Silva-Rodríguez P, Fernández-Díaz D, Bande M, Pardo M, Loidi L, Blanco-Teijeiro MJ. GNAQ and GNA11 Genes: A Comprehensive Review on Oncogenesis, Prognosis and Therapeutic Opportunities in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 22;14(13):3066.
32. UniProt. BAP1 - Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase BAP1 - Homo sapiens (Human) [Internet]. UniProt. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q92560/entry#structure>
33. Louie BH, Kurzrock R. BAP1: Not just a BRCA1-associated protein. *Cancer Treat Rev*. 2020 Nov;90:102091.
34. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*. 2018 Jun;30(2):102–9.

35. Djulbegovic MB, Taylor DJ, Uversky VN, Galor A, Shields CL, Karp CL. Intrinsic Disorder in BAP1 and Its Association with Uveal Melanoma. *Genes (Basel)*. 2022 Sep 22;13(10):1703.
36. Kwon J, Lee D, Lee SA. BAP1 as a guardian of genome stability: implications in human cancer. *Exp Mol Med*. 2023 Apr 3;1–10.
37. Ismail IH, Davidson R, Gagné JP, Xu ZZ, Poirier GG, Hendzel MJ. Germline mutations in BAP1 impair its function in DNA double-strand break repair. *Cancer Res*. 2014 Aug 15;74(16):4282–94.
38. Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, Ghram M, Rodrigue A, Daou S, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan 7;111(1):285–90.
39. Yu H, Mashtalir N, Daou S, Hammond-Martel I, Ross J, Sui G, et al. The ubiquitin carboxyl hydrolase BAP1 forms a ternary complex with YY1 and HCF-1 and is a critical regulator of gene expression. *Mol Cell Biol*. 2010 Nov;30(21):5071–85.
40. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019 Jun;43(6):582–92.
41. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021 May;18(5):1106–21.
42. Sime W, Niu Q, Abassi Y, Masoumi KC, Zarrizi R, Køhler JB, et al. BAP1 induces cell death via interaction with 14-3-3 in neuroblastoma. *Cell Death Dis*. 2018 May 1;9(5):458.
43. Wang T, Zhu T, Zhang Y, Bai J, Xue Y, Xu G, et al. Pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of BRCA1-associated protein 1 gene (BAP1): Friend or foe? *Gene*. 2022 Oct 5;840:146765.
44. Rai K, Pilarski R, Boru G, Rehman M, Saqr AH, Massengill JB, et al. Germline BAP1 alterations in familial uveal melanoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017 Feb;56(2):168–74.
45. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):204-220.e15.
46. Bakhoun MF, Curtis EJ, Goldbaum MH, Mischel PS. BAP1 methylation: a prognostic marker of uveal melanoma metastasis. *NPJ Precis Oncol*. 2021 Sep 30;5(1):89.
47. Royer-Bertrand B, Torsello M, Rimoldi D, El Zaoui I, Cisarova K, Pescini-Gobert R, et al. Comprehensive Genetic Landscape of Uveal Melanoma by Whole-Genome Sequencing. *Am J Hum Genet*. 2016 Nov 3;99(5):1190–8.
48. Maat W, Ly LV, Jordanova ES, de Wolff-Rouendaal D, Schalijs-Delfos NE, Jager MJ. Monosomy of chromosome 3 and an inflammatory phenotype occur together in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Feb;49(2):505–10.
49. Tobal K, Deuble K, McCartney A, Lightman S. Characterization of cellular infiltration in choroidal melanoma. *Melanoma Res*. 1993 Feb;3(1):63–5.
50. Bronkhorst IHG, Vu THK, Jordanova ES, Luyten GPM, Burg SH van der, Jager MJ. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug 9;53(9):5370–8.
51. Lagouros E, Salomao D, Thorland E, Hodge DO, Vile R, Pulido JS. Infiltrative T regulatory cells in enucleated uveal melanomas. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009 Dec;107:223–8.

52. Gezgin G, Dogrusöz M, van Essen TH, Kroes WGM, Luyten GPM, van der Velden PA, et al. Genetic evolution of uveal melanoma guides the development of an inflammatory microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Jul;66(7):903–12.
53. Figueiredo CR, Kalirai H, Sacco JJ, Azevedo RA, Duckworth A, Slupsky JR, et al. Loss of BAP1 expression is associated with an immunosuppressive microenvironment in uveal melanoma, with implications for immunotherapy development. *J Pathol*. 2020 Apr;250(4):420–39.
54. Mulcahy KA, Rimoldi D, Brasseur F, Rodgers S, Liénard D, Marchand M, et al. Infrequent expression of the MAGE gene family in uveal melanomas. *Int J Cancer*. 1996 Jun 11;66(6):738–42.
55. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, Gezgin G, van der Velden PA, Jager MJ, et al. PRAME as an Independent Biomarker for Metastasis in Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar 1;22(5):1234–42.
56. Souri Z, Wierenga APA, Mulder A, Jochemsen AG, Jager MJ. HLA Expression in Uveal Melanoma: An Indicator of Malignancy and a Modifiable Immunological Target. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 7;11(8):1132.
57. van der Pol JP, Jager MJ, de Wolff-Rouendaal D, Ringens PJ, Vennegoor C, Ruiter DJ. Heterogeneous expression of melanoma-associated antigens in uveal melanomas. *Curr Eye Res*. 1987 Jun;6(6):757–65.
58. Brouwer NJ, Gezgin G, Wierenga APA, Bronkhorst IHG, Marinkovic M, Luyten GPM, et al. Tumour Angiogenesis in Uveal Melanoma Is Related to Genetic Evolution. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 13;11(7):979.
59. Hallermalm K, Seki K, De Geer A, Motyka B, Bleackley RC, Jager MJ, et al. Modulation of the tumor cell phenotype by IFN-gamma results in resistance of uveal melanoma cells to granule-mediated lysis by cytotoxic lymphocytes. *J Immunol*. 2008 Mar 15;180(6):3766–74.
60. Bronkhorst IHG, Ly LV, Jordanova ES, Vrolijk J, Versluis M, Luyten GPM, et al. Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb 3;52(2):643–50.
61. Rossi E, Croce M, Reggiani F, Schinzari G, Ambrosio M, Gangemi R, et al. Uveal Melanoma Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 13;13(22):5684.
62. Anand K, Roszik J, Gombos D, Upshaw J, Sarli V, Meas S, et al. Pilot Study of Circulating Tumor Cells in Early-Stage and Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers*. 2019 Jun;11(6):856.
63. Clinical Synopsis - #614327 - TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 1; TPDS1 - OMIM [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.omim.org/clinicalSynopsis/614327>
64. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J Transl Med*. 2012 Aug 30;10:179.
65. Pilarski R, Carlo MI, Cebulla C, Abdel-Rahman M. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 Apr 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390611/>
66. Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet*. 2016 Mar;89(3):285–94.
67. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Mar;13(3):153–9.

68. Carbone M, Flores EG, Emi M, Johnson TA, Tsunoda T, Behner D, et al. Combined Genetic and Genealogic Studies Uncover a Large BAP1 Cancer Syndrome Kindred Tracing Back Nine Generations to a Common Ancestor from the 1700s. *PLOS Genetics*. 2015 Dec 18;11(12):e1005633.
69. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavía-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2012 Jun 10;44(7):751–9.
70. Zhang AJ, Rush PS, Tsao H, Duncan LM. BRCA1-associated protein (BAP1)-inactivated melanocytic tumors. *J Cutan Pathol*. 2019 Dec;46(12):965–72.
71. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*. 2011 Aug 28;43(10):1022–5.
72. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet*. 2011 Aug 28;43(10):1018–21.
73. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis*. 2015 Jan;36(1):76–81.
74. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Second primary cancers after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: COMS Report No. 25. *Arch Ophthalmol*. 2005 May;123(5):601–4.
75. Battaglia A. The Importance of Multidisciplinary Approach in Early Detection of BAP1 Tumor Predisposition Syndrome: Clinical Management and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:37–47.
76. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology*. 2013 Feb;45(2):116–26.
77. Sacco JJ, Kenyani J, Butt Z, Carter R, Chew HY, Cheeseman LP, et al. Loss of the deubiquitylase BAP1 alters class I histone deacetylase expression and sensitivity of mesothelioma cells to HDAC inhibitors. *Oncotarget*. 2015 May 30;6(15):13757–71.
78. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, Kneass ZT, Onken MD, Lee RS, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Jan 15;18(2):408–16.
79. Croce M, Ferrini S, Pfeffer U, Gangemi R. Targeted Therapy of Uveal Melanoma: Recent Failures and New Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 18;11(6):846.
80. Hsu TYT, Simon LM, Neill NJ, Marcotte R, Sayad A, Bland CS, et al. The spliceosome is a therapeutic vulnerability in MYC-driven cancer. *Nature*. 2015 Sep 17;525(7569):384–8.
81. BAP1 protein (human) - STRING interaction network [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bx1MLXuvnjsn&sessionId=bj49enaFal4v>

Anexo 1. Capas de la úvea

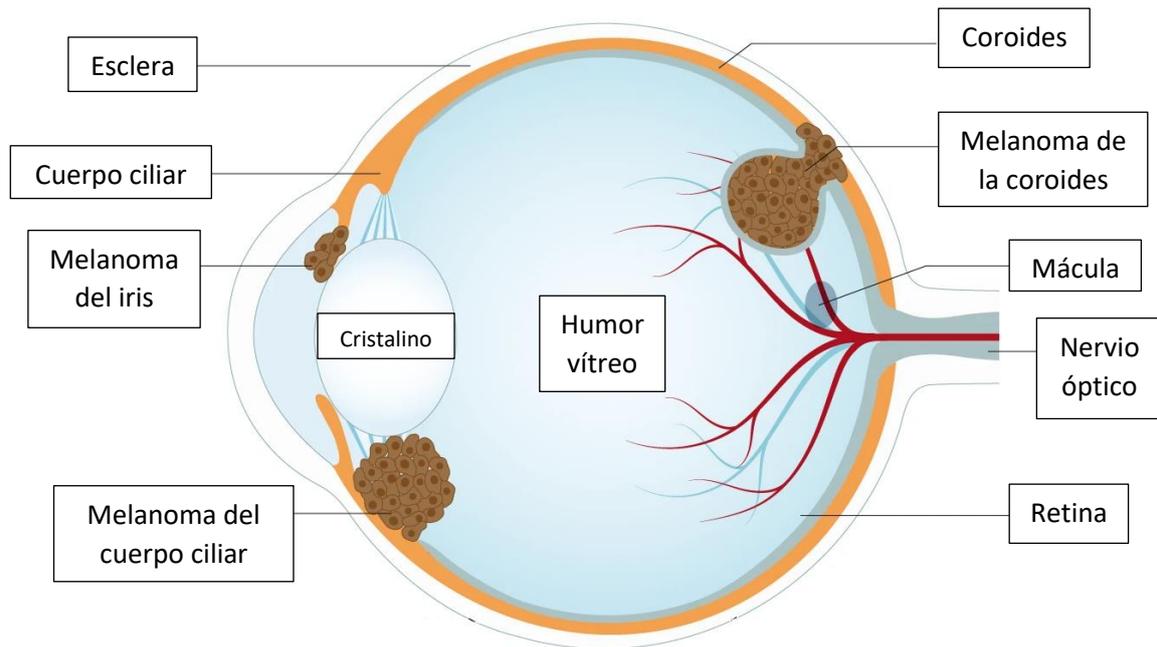


Figura 1. Capas de la úvea. Adaptada de (1)

Anexo 2. Clasificación del melanoma uveal

| Tamaño | Diámetro basal | Altura tumoral |
|---------|----------------|----------------|
| Pequeño | < 5 mm | 1 - < 2,5 mm |
| Mediano | < 16 mm | 2,5-10 mm |
| Grande | > 16 mm | > 10 mm |

Tabla 1. Clasificación del melanoma uveal según el COMS. Tomada de (15)

| Cuerpo ciliar y coroides | | IRIS | |
|--|---|------|--|
| <p>Según las medidas del tumor, este se organiza en 4 categorías representadas en el siguiente diagrama:</p> | | | |
| T1 | Tumor con tamaño categoría 1 | T1 | Tumor limitado al iris |
| T1a | Tumor con tamaño categoría 1 sin invasión del cc ni extensión extraocular | T1a | Tumor limitado al iris que no afecta a más de 3 husos horarios |
| T1b | Tumor con tamaño categoría 1 con invasión del cc | T1b | Tumor limitado al iris que afecta a más de 3 husos horarios |
| T1c | Tumor con tamaño categoría 1 sin invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | T1c | Tumor limitado al iris con glaucoma 2. ^o |
| T1d | Tumor con tamaño categoría 1 con invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | | |
| T2 | Tumor con tamaño categoría 2 | T2 | Afectación de iris con invasión de cuerpo ciliar y/o coroides |
| T2a | Tumor con tamaño categoría 2 sin invasión del cc ni extensión extraocular | T2a | Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con glaucoma 2. ^o |
| T2b | Tumor con tamaño categoría 2 con invasión del cc | | |
| T2c | Tumor con tamaño categoría 2 sin invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | | |
| T2d | Tumor con tamaño categoría 2 con invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | | |
| T3 | Tumor con tamaño categoría 3 | T3 | Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral |
| T3a | Tumor con tamaño categoría 3 sin invasión del cc ni extensión extraocular | T3a | Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral y glaucoma 2. ^o |
| T3b | Tumor con tamaño categoría 3 con invasión del cc | | |
| T3c | Tumor con tamaño categoría 3 sin invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | | |
| T3d | Tumor con tamaño categoría 3 con invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | | |
| T4 | Tumor con tamaño categoría 4 | T4 | Extensión extraescleral |
| T4a | Tumor con tamaño categoría 4 sin invasión del cc ni extensión extraocular | T4a | Extensión extraescleral menor o igual de 5 mm de diámetro |
| T4b | Tumor con tamaño categoría 4 con invasión del cc | T4b | Extensión extraescleral mayor de 5 mm de diámetro |
| T4c | Tumor con tamaño categoría 4 sin invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | | |
| T4d | Tumor con tamaño categoría 4 con invasión del cc y con extensión extraocular < 5 mm | | |
| T4e | Cualquier tamaño con extensión extraocular > 5 mm | | |

Tabla 2. Clasificación del melanoma uveal según la AJCC. Tomada de (15)

Anexo 3. Órganos limitantes de la braquiterapia

| Órgano | Dosis limitante |
|---------------|------------------------|
| Mácula | 30-70 Gy |
| Nervio óptico | 55 Gy |
| Esclera | 300-400 Gy |
| Retina | 45-65 Gy |
| Cristalino | 10-18 Gy |

Tabla 3. Dosis de radiación limitantes en órganos circundantes al tumor. Tomado de (15)

Anexo 4. Cascada de señalización

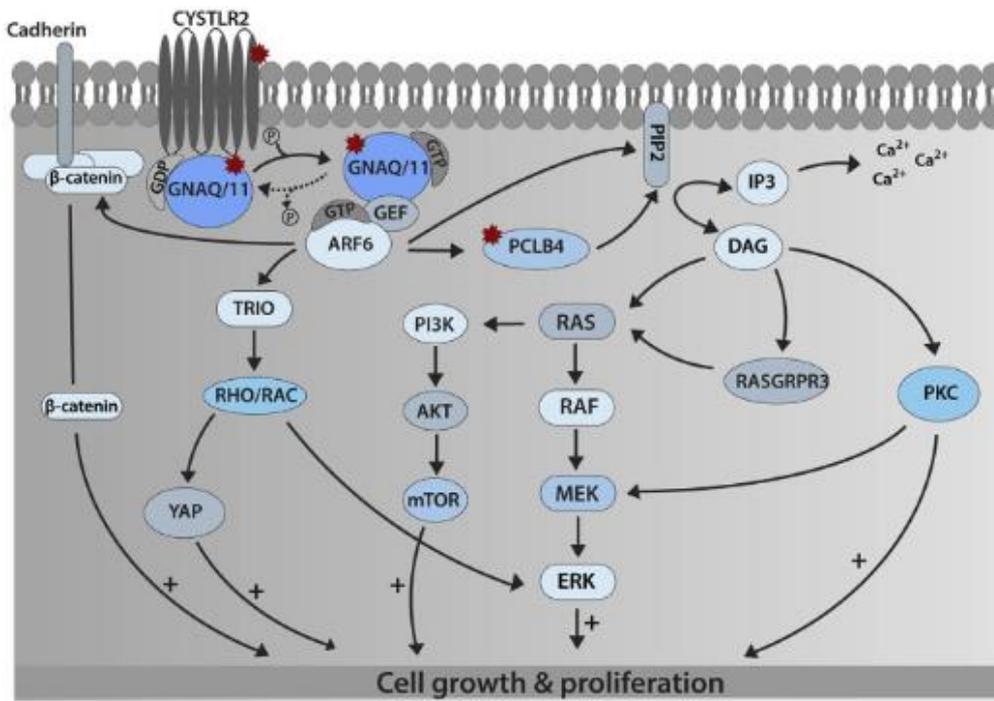


Figura 2. Cascada de señalización de Gα11/Q. Tomada de (9)

Anexo 5. Estructura de BAP1

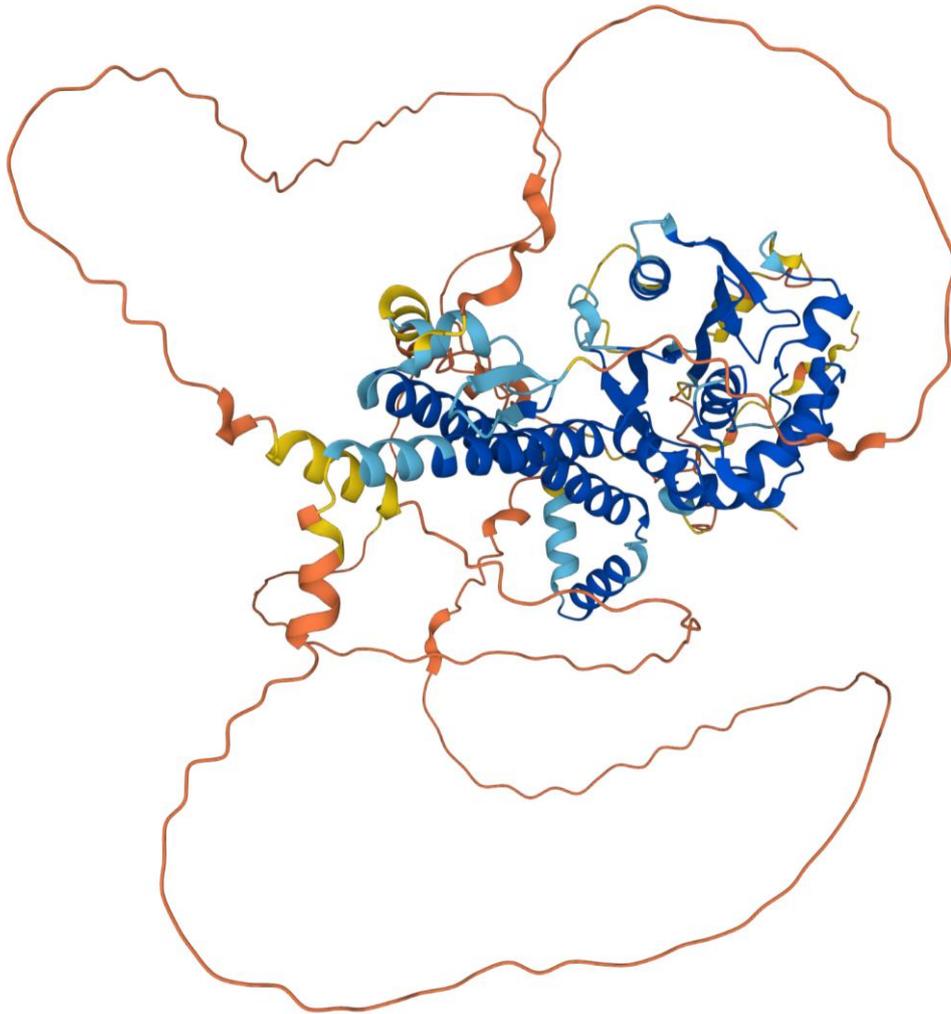


Figura 3. Estructura terciaria de BAP1 mediante AlphaFold. Tomada de (32)

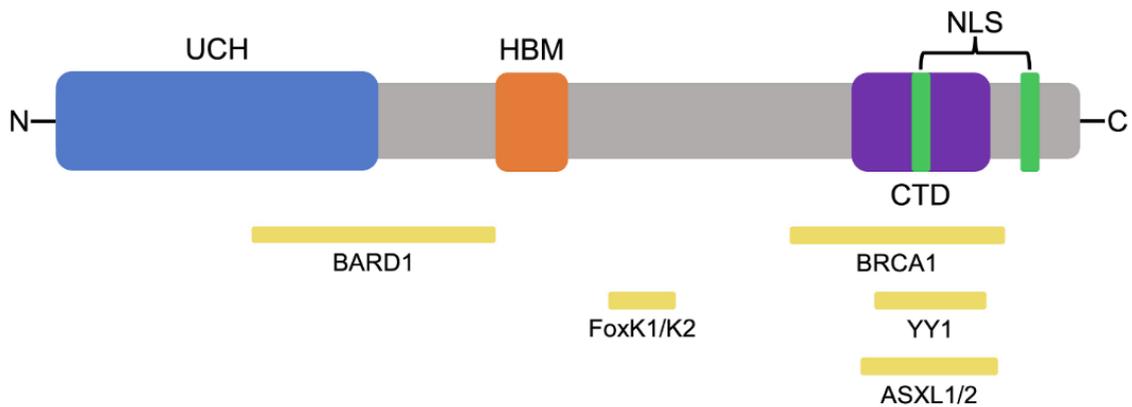


Figura 4. Dominios funcionales de BAP1. UCH: dominio ubiquitin carboxil hidroxilasa. Región de unión a BARD1. HBM: dominio de unión a HCF1. Región de unión a FoxK1/K2. Región de unión a BRCA1. CTD: dominio de unión carboxi-terminal. Región de unión a ASXL1/2. NLS: señales de localización nuclear. Región de unión a YY1. Tomada de (33)

Anexo 6. Funciones de BAP1

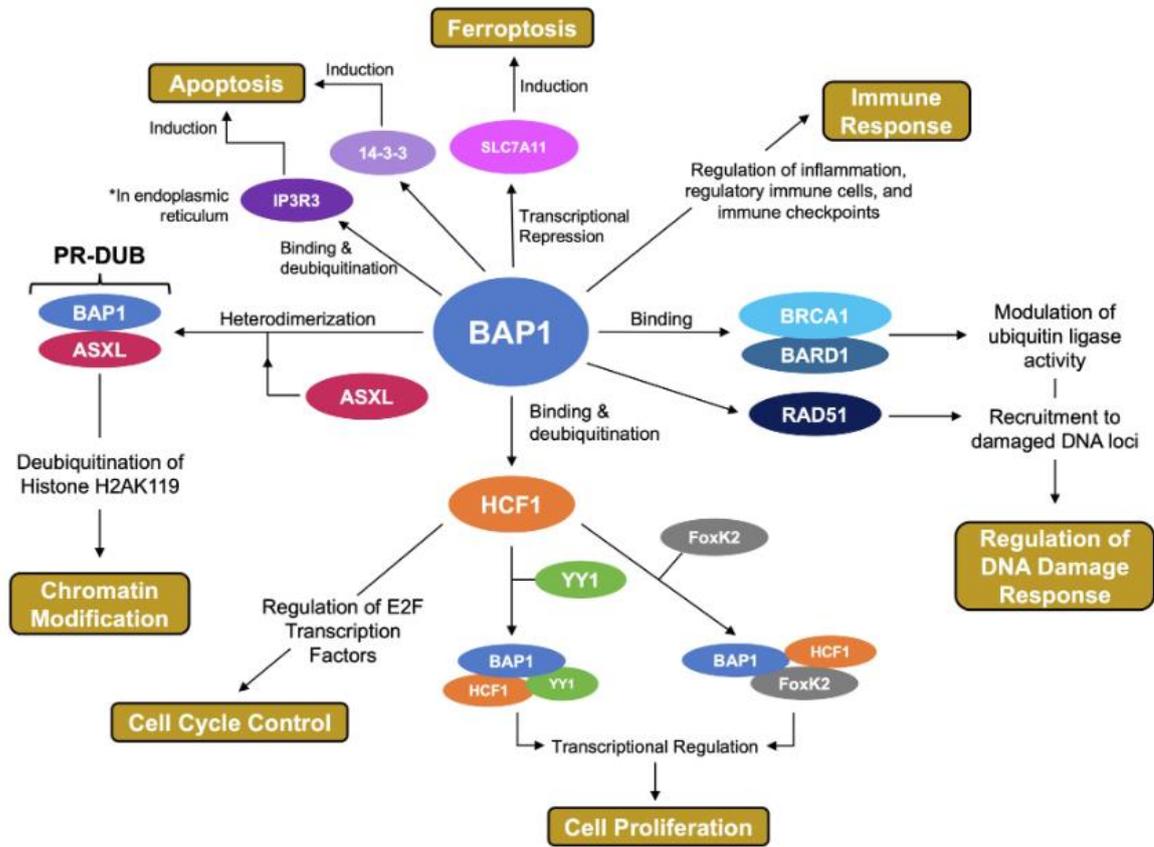


Figura 5. Resumen de las funciones celulares de BAP1. Tomada de (33)

Anexo 7. Relaciones de BAP1

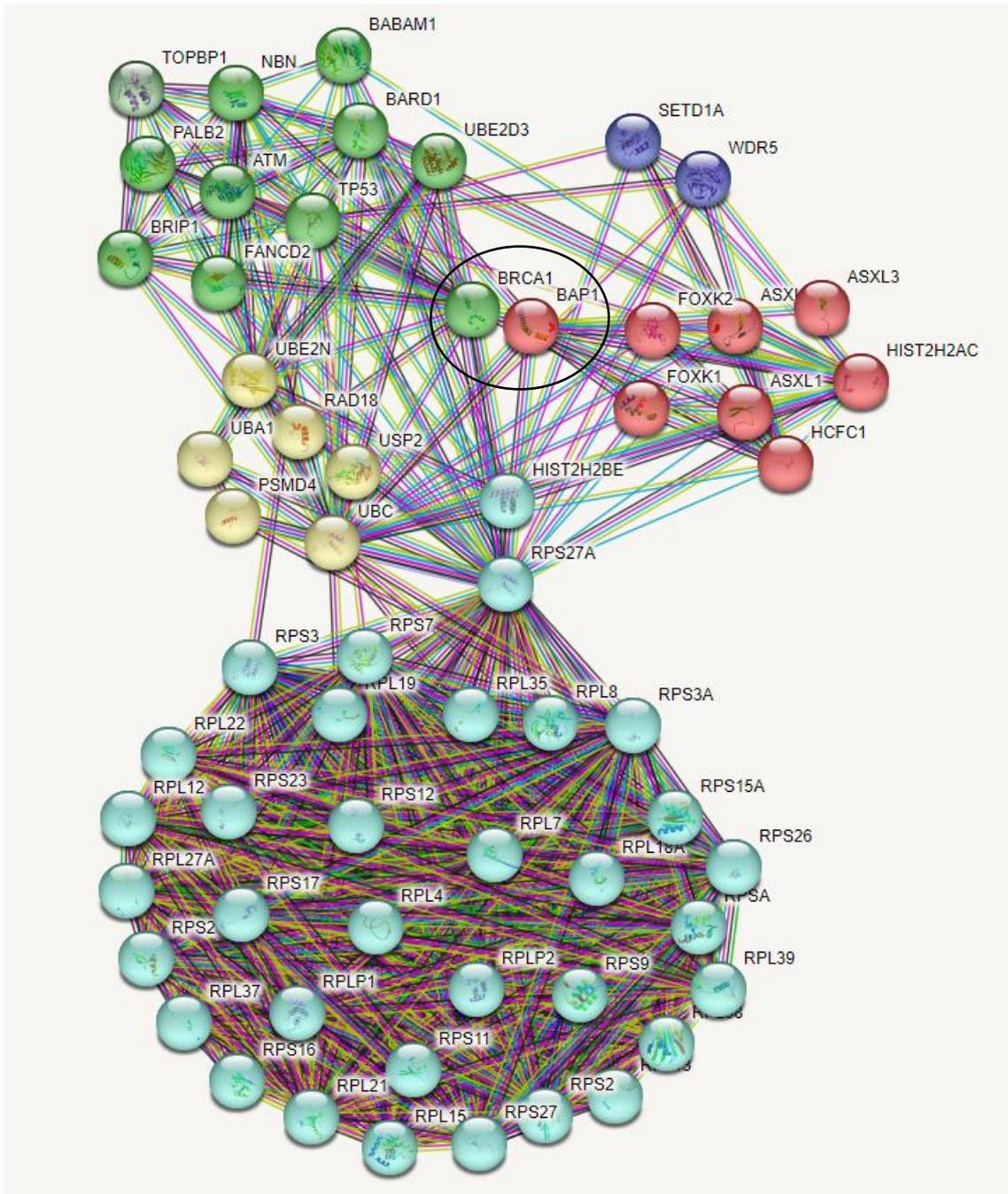


Figura 6. Mapa de interacción genética de BAP-1 (círculo central). Adaptada de (81)

Anexo 8. Subtipos de melanoma uveal

| Subset | Metastatic potential | mRNA GEP | Chromosome 3 | Chromosome 8q | Chromosome 6p | Key mutation | Inflammation |
|---------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|--|-----------------------|---------------------|---------------------|
| A | Low | Class 1 | Two copies | Two copies | Partial or total gain | <i>EIF1AX</i> | No |
| B | Intermediate | Class 1 | Two copies | Partial gain | Gain | <i>SF3B1</i> | No |
| C | High | Class 2 | One copy | Three or more copies | No change | <i>BAP1</i> | No |
| D | High | Class 2 | One copy | Three or more copies; isochromosome 8q | No change | <i>BAP1</i> | Yes |

Tabla 4. Subtipos de melanoma uveal. Tomada de (1)

Introducción

El melanoma uveal es un tumor con una incidencia de 2 casos por cada millón de habitantes en nuestro país, la mayor parte entre 50 y 70 años. La localización más frecuente es la coroides (90%), seguido de un 6% en el cuerpo ciliar y un 5% en el iris. Un 30-40% de los pacientes se encuentran asintomáticos, los síntomas incluyen visión borrosa o distorsionada, pérdida de campo visual o fotsopias. Las clasificaciones más empleadas son las del Collaborative Ocular Melanoma Study y la Clasificación TNM de la AJCC.

Entre los factores de riesgo encontramos el tener un color claro de piel y ojos, una edad en torno a los 70 años, tener síndromes melanocíticos y Nevus de Ota, y ser trabajadores de la soldadura.

Entre los factores pronósticos encontramos patrón de crecimiento horizontal y la localización en cuerpo ciliar, que suponen un peor pronóstico; BAP1 mutado confiere peor pronóstico. 50% de pacientes desarrollarán metástasis, siendo estas mortales en torno al año de ser diagnosticadas.

Para el diagnóstico no es necesaria la biopsia pero se debe realizar un estudio de extensión con TC y RM. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen observación y termoterapia para tumores pequeños, radioterapia como opción conservadora para el resto, y cirugía cuando no hay opción de radioterapia.

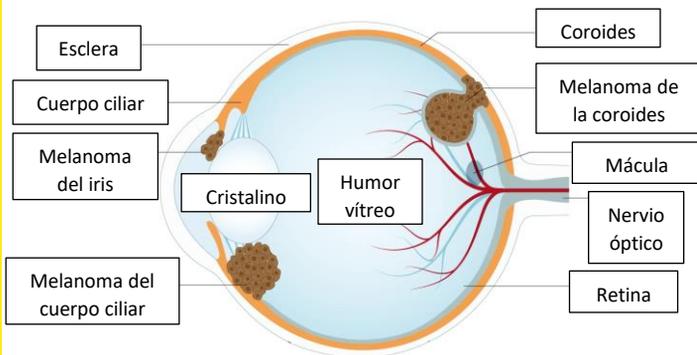


Figura 1. Capas de la úvea. Adaptada de (1)

Material y método

- Se han seleccionado un total de 79 artículos que han ofrecido las búsquedas en las bases de datos.
- Criterios de selección: años 2010 hasta la actualidad; palabras clave "Uveal Melanoma" "BAP-1", "BRCA-1 associated protein 1", "BAP-1 related Uveal Melanoma", "Uveal Melanoma and BAP-1", "BAP-1 related tumor predisposition syndrome".

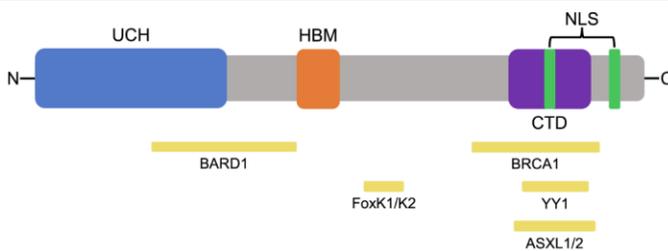


Figura 2. Dominios funcionales de BAP1. Tomada de (33)

Resultados

Se han obtenido los siguientes resultados de los artículos revisados:

- Tumorigénesis:** deriva de melanocitos coroidales. Requiere de un primer hit en las GNAQ (57%) o GNA11(41%), activándose vías de crecimiento celular. Segundo hit en BAP1 (44%), SF3B1 (26%), o EIF1AX (21%).
- Estructura de BAP1:** desubiquitinasa codificada en el cromosoma 3. Múltiples dominios de unión a proteínas, catalíticos y regiones intrínsecamente desordenadas (IDRPs), relacionadas con actividad neoplásica.
- Funciones fisiológicas de BAP1:** participa en la modificación epigenética de la cromatina, en la estabilidad cromosómica, regula el metabolismo y ciclo celular y participa en diversas formas de muerte celular como la apoptosis y la piroptosis.
- Alteraciones de BAP1 en el cáncer:** las mutaciones germinales de BAP1 se encuentran en un 1-2% de los MU dando lugar a mayor agresividad e invasión del cuerpo ciliar. Hay una forma familiar de MU que afecta al 1% de los casos, con BAP1 mutada en un 22%. Las mutaciones en BAP1 confieren a la célula patrones de metilación aberrantes que derivan en fenotipos más agresivos. Una pérdida del 25% de la expresión nuclear de BAP1 es suficiente para promover la progresión tumoral.
- BAP1 e inflamación:** los MU tienen poca inflamación peritumoral. BAP1 favorece la evasión inmune y pero también la infiltración por linfocitos T por lo que requieren más estudio.
- BAP1 y metástasis:** la diseminación metastásica del MU se realiza por vía hematogénea principalmente al hígado. La presencia de mutaciones en BAP1 están relacionadas con una mayor diseminación metastásica.
- TPDS1:** la pérdida de BAP1 germinal puede dar lugar un síndrome de predisposición tumoral que aumenta la incidencia de MU, Ca de pulmón, melanoma cutáneo, mesotelioma maligno (único con mejor pronóstico) y otros.
- BAP1 como diana terapéutica:** se ha teorizado el empleo de inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores del espliceosoma e inhibidores del EZH2. La mutación en BAP1 confiere además mayor sensibilidad a la radiación ionizante.
- BAP1 en el diagnóstico:** la detección de mutaciones en BAP1 nos puede permitir mayor precisión pronóstica.

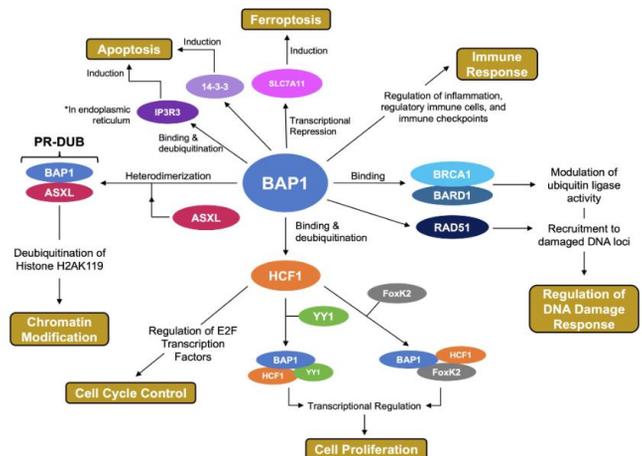


Figura 3. Funciones de BAP1. Tomada de (33)

Bibliografía



Conclusiones

- El melanoma uveal es infrecuente pero con una alta mortalidad por su capacidad metastásica.
- La investigación básica es esencial en este tumor ya que conocemos muy poco sobre él.
- El descubrimiento de BAP1 supone una puerta abierta a un universo de conocimiento por sus ingentes interacciones proteicas.
- Las múltiples funciones de BAP1 nos dificulta el dilucidar cuáles de ellas son relevantes para la progresión tumoral.
- El descubrimiento del TPDS1 nos proporciona numerosos modelos de estudio de BAP1.
- El manejo actual del melanoma uveal es incompleto, es posible que BAP1 sea la clave para su mejora.