

Mini Review

BAP1, BIOMARCADOR DE PROGNÓSTICO EM GLIOBLASTOMA

BAP1, PROGNOSTIC BIOMARKER IN GLIOBLASTOMA?

Anna Carolina Tavares de Oliveira

Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0002-2101-0967
ac.tavaresoli@gmail.com

Ramon de Alencar Pereira

Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0002-8170-9171
ramon2alencar@gmail.com

Izabela Ferreira Gontijo de Amorim

Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0003-3660-4167
izabelaafg@yahoo.com.br

Leonardo Augusto Wendling Henriques

Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-6099-2038
leonardoawh@gmail.com

Paulo Guilherme de Oliveira Salles

Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0001-8839-3491
paulo.salles@mariopenna.org.br

Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira

Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais
ORCID: 0000-0003-4156-0242

Leticia da Conceição Braga

Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0002-6181-9410
leticia.braga@mariopenna.org.br

RESUMO

O diagnóstico tardio é um fator que determina mau prognóstico para os pacientes com câncer, especialmente para tumores cerebrais agressivos, como o glioblastoma (GBM), em que a taxa de sobrevida média, em 1 ano, chega a 30% dos casos. Neste contexto, a busca por biomarcadores para detecção precoce da doença e avaliação prognóstica é de fundamental importância para melhorar os resultados clínicos dos pacientes com GBM. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa. Foram analisados 33 artigos, selecionados entre os anos de 2007 a 2022, considerando a proteína BAP1 e sua relação com o estabelecimento do GBM. O gene *BAP1*, localizado no *locus* 3p21.1, codifica o domínio catalítico primário da proteína BAP1, que tem como função remover sinais de ubiquitina de substratos proteicos. BAP1 atua em diversas vias de sinalização celular, tais como: morte celular, controle do ciclo e proliferação celular, resposta de danos ao DNA e modificação da cromatina e quando alterado favorece o estabelecimento de uma neoplasia. Embora, a proteína BAP1 tenha sido considerada como um biomarcador tumoral candidato a avaliar prognóstico em diferentes tipos de tumores, mais investigações são necessárias para elucidar melhor as interações desse alvo e seu potencial papel como biomarcador em tumores do sistema nervoso central, incluindo GBM.

Palavras-chave: biomarcador, glioblastoma, BAP1.

ABSTRACT

A longer time to diagnosis determines a poor prognosis in cancer patients, mainly in aggressive brain tumors, such as glioblastoma (GBM), determining an average 1-year survival in 30% of cases. In this context, the biomarkers research for early detection and prognostic evaluation is very important to improve outcomes of GBM patients. The present study is a narrative literature review. We analyzed 33 articles, selected between the years 2007 and 2022, considering the BAP1 protein and its relationship with the establishment of GBM neoplasms. The BAP1 gene,

located on 3p21.1 locus, encodes the primary catalytic domain of the BAP1 protein, which removes ubiquitin signals from protein substrates. BAP1 acts in many cell signaling pathways that regulate the tumors establishment, such as cell death, cell cycle control and proliferation, DNA damage response, and chromatin modification. Although BAP1 has been considered a candidate tumor biomarker for prognosis response in different types of tumors, further investigations are necessary to determine these target interactions and their role as a biomarker in central nervous system tumors, including GBM.

Keywords: biomarker, glioblastoma, BAP1.

Data de submissão: 30/10/2022.

Data de aprovação: 14/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são formados pela proliferação autônoma e não regulada de células no tecido cerebral, em nervos cranianos, nervos espinhais, na medula espinhal e meninges.⁽¹⁾ Estes tumores compreendem uma gama de mais de 100 subtipos histologicamente distintos com diferentes epidemiologias, aspectos clínicos, terapêuticas e desfechos.⁽²⁾

No mundo, em termos de incidência, o câncer do SNC ocupa a décima terceira posição em homens e a décima sexta posição entre as mulheres. Apesar de incomuns, são neoplasias que causam grande morbidade e possuem baixa expectativa de vida, causando importante impacto nos cuidados com a saúde.⁽⁴⁾ No mundo, em 2018, foram estimados 162 mil novos casos em homens e 134 mil em mulheres. Esses dados correspondem a um risco estimado de 4,2/100 mil homens e 3,6/100 mil mulheres.⁽³⁾ Para o Brasil, estimam-se 5.870 novos casos de câncer do SNC em homens e 5.230 em mulheres, para cada ano do triênio 2020-2022. Esse

valor corresponde a um risco estimado de 5,61 novos casos a cada 100 mil homens e de 4,87 novos casos a cada 100 mil mulheres. ⁽⁵⁾

O Glioblastoma (GBM) é o tumor maligno cerebral mais agressivo, com expectativa média de vida de cerca de 15 meses, desde o momento do diagnóstico até o óbito. ⁽⁴⁾ A classificação anterior da OMS separava os GBM em dois tipos principais baseados em mutações nos genes da isocitrato desidrogenase (*IDH*) 1 ou 2. Os GBM *IDH* não mutado são responsáveis por mais de 90% dos casos. Atualmente, a caracterização dos GBM usa o perfil molecular *IDH* selvagem, mutações no promotor do gene *TERT*, nos cromossomos 7/10 e *EGFR* para sua classificação. ⁽¹⁾ Histologicamente, os GBM são tumores mitoticamente ativos caracterizados por proliferação microvascular, necrose ou ambos, com características morfológicas distintivas. ^(1,6)

A incidência aumenta com a idade e os homens são os principais afetados. ⁶ Para a maioria dos pacientes com GBM, não há causa conhecida da doença, uma pequena minoria (< 5%) tem uma alteração germinativa crítica que predispõe os indivíduos a muitos tipos de tumores, incluindo GBM. ⁽⁷⁾ Ainda segundo os autores, menos de 20% dos pacientes com GBM possuem um forte histórico familiar de câncer e a única exposição causal bem estabelecida é de radiação ionizante – no entanto, apenas uma parcela muito pequena é causada por esta exposição. ⁽⁷⁾

As apresentações clínicas do GBM estão tipicamente relacionadas com o aspecto funcional da área envolvida do cérebro, enquanto tumores em certas áreas causam fortes sintomas, como: fraqueza persistente, dormência, perda de visão ou alteração da linguagem, em outras áreas pode resultar em sintomas mais sutis, tais como: disfunção executiva, distúrbios de humor, fadiga e distúrbios discretos de memória. ⁽⁵⁾ Dores de cabeça como sintoma inicial não são incomuns e geralmente estão associadas a efeitos de massa significativos, seja diretamente do tumor ou por obstrução do sistema ventricular. ⁽⁷⁾ Atualmente, a ressonância magnética padrão faz parte do conjunto de ferramentas mais sensíveis para o diagnóstico inicial do GBM. No entanto, há algumas limitações, tais como a mimetização de outras lesões, como tumores de origens não gliais e infecções, sendo necessário o uso de técnicas

auxiliares para o diagnóstico assertivo. Uma lesão definível é identificada por imagem, normalmente, quando o tumor está em um estado avançado. ⁽⁷⁾

A intervenção neurocirúrgica ainda é o primeiro passo para uma gestão eficaz do GBM. ⁽⁸⁾ Uma série de técnicas foram aprimoradas nos últimos anos para maximizar o efeito da cirurgia oncológica e facilitar o impacto da subsequente terapia adjuvante, como técnicas de mapeamento intra-operatório e ressecção microcirúrgica agressiva, que podem ser utilizadas com segurança mesmo quando os tumores ocupam caminhos funcionais essenciais. ⁽⁹⁾ No entanto, embora diferentes estratégias terapêuticas tenham sido aplicadas à prática clínica, a ressecção cirúrgica dos tumores combinada com a radioterapia pós-operatória e quimioterapia a base de agentes alquilantes (temozolomida) permanece como a forma de tratamento padrão há mais de 10 anos. ⁽¹⁰⁾ Ademais, a taxa de sobrevida média, em 1 ano, ainda é inferior a 30%. ⁽⁶⁾ Neste contexto, a busca por biomarcadores para detecção prognóstica é de fundamental importância, tendo em vista a elevada letalidade da doença e a tardia identificação da mesma.

2. MINI REVIEW

O GBM é uma doença causada pelo somatório de alterações genéticas e epigenéticas adquiridas ao longo do tempo. ⁽⁵⁾ Dentre os potenciais fatores de risco conhecidos estão as exposições ambientais à arsênio, chumbo e mercúrio, exposições ocupacionais (trabalhadores na indústria petroquímica, de borracha, plástico e gráfica), exposição à radiação ionizante, obesidade e fatores intrínsecos, tais como: a predisposição genética e deficiência do sistema imunológico. ⁽⁵⁾ Essa complexidade de fatores determinam a heterogeneidade do GBM em múltiplos níveis (genômico, morfológico, celular, clínico e funcional), o que dificulta o diagnóstico e a intervenção terapêutica adequada, enfatizando a necessidade de identificar biomarcadores para diagnóstico precoce, bem como biomarcadores que permitam uma correta estratificação do paciente quanto aos seus desfechos clínicos e biomarcadores para terapia personalizada. ⁽⁵⁾ Além disso, o prognóstico ruim do GBM

destaca a necessidade de desvendar os mecanismos moleculares críticos subjacentes à sua progressão para desenvolver novas estratégias terapêuticas. ⁽¹¹⁾

Nesse contexto, uma proteína que modula várias vias relacionadas à tumorigênese pode ser uma candidata promissora para o papel de biomarcador preditivo e/ou prognóstico para o GBM. A proteína BAP1 (BRCA1-Associated Protein 1), codificada pelo gene *BAP1*, foi originalmente descoberta em 1998 como uma nova hidrolase terminal de ubiquitina, enzima responsável pela remoção da ubiquitina de substratos protéicos. ⁽¹²⁾ A BAP1 inicialmente foi demonstrada com a localização nuclear de *BAP1*, onde sua interação primária foi vinculada à BRCA1 (BRCA1-Associated Protein 1), conhecida como supressor tumoral responsável por coordenar a resposta de dano de DNA por meio do mecanismo de reparo por recombinação homóloga ⁽¹⁷⁾, destacando assim o papel de BAP1 também com uma proteína supressora tumoral. ⁽¹²⁾ Nos anos seguintes, inúmeros grupos de pesquisa revelaram que *BAP1* também atua como um supressor tumoral independentemente de BRCA1, através de sua atividade deubiquitinante, regulando outras proteínas envolvidas na modulação de vias importantes da carcinogênese, tais como: reparo de danos ao DNA, controle de ciclo celular, modificação da cromatina, morte celular programada e resposta imune. ⁽¹³⁾

Dado o papel multifuncional da BAP1 em muitas vias celulares implicadas no câncer, não é de surpreender que o gene *BAP1* esteja mutado em uma variedade de tumores como mecanismo de pressão seletiva em prol da carcinogênese. Alterações da BAP1 são mais comumente associadas ao melanoma uveal, mesotelioma maligno, melanoma cutâneo, carcinoma de células renais e várias outras malignidades e podem ocorrer tanto na forma de mutações germinativas quanto somáticas. ⁽¹²⁾ As mutações observadas em *BAP1* são principalmente mutações inativas, como deleções cromossômicas no locus 3p21.1 ou variantes genéticas no próprio gene *BAP1*, principalmente substituições de nucleotídeos únicos (SNPs), levando à sua perda de função. ⁽¹⁴⁾

2.1 Mecanismos moleculares modulados pela atividade enzimática BAP1

2.1.1 Modificação da cromatina

Um dos papéis biológicos fundamentais do *BAP1* é seu envolvimento na modificação epigenética da cromatina no núcleo^(15,16). Em 2010 foi descrito, em *Drosophila*, que proteínas do grupo Polycomb (PcG) Calypso (homóloga a BAP1), se liga a ASX (homólogo do ASXL1/2/3 em mamíferos) e forma o complexo ubiquitinase repressivo polycomb (PR-DUB).⁽¹⁵⁾ O complexo PR-DUB utiliza a atividade catalítica do *BAP1* para modelar a cromatina, removendo a monoubiquitina da histona H2A em seu resíduo de lisina 119 (H2AK119ub1).⁽¹⁵⁾ Esta função de PR-DUB, é conservada em células de mamíferos. Entretanto, o complexo repressivo Polycomb 1 (PRC1) apresenta atividade oposta à função de PcG.⁽¹⁵⁾ A ubiquitinação da histona H2 é conhecida por desempenhar um papel significativo na resposta a danos no DNA.⁽¹⁸⁾ PRC1 é uma E3-ligase que facilita a monoubiquitinação da histona H2AK119, levando à modificação da cromatina e ao silenciamento genético.^(15,16)

2.1.2 Resposta à danos no DNA

BAP1 mostrou-se ligar o complexo BRCA1/BARD1. *BARD1* (BRCA1 Associated Ring Domain 1) é uma ligase de ubiquitina E3 e regula a via de sinalização ao reparo de danos ao DNA.⁽¹⁹⁾ Ainda segundo esses autores, *BAP1* modula a função do complexo BRCA1/BARD1, vinculando-se ao domínio em anel de *BARD1* e inibindo a função ligase E3 de BARD1, bem como, ao deubiquitinar sítios de ubiquitinação BRCA1/BARD1.^(18,19) Mais recentemente, foi demonstrado que a inibição do gene *BAP1* por shRNA resulta na hipersensibilidade das células à radiação ionizante, por impedir a interação entre BAP1 e o complexo BRCA1/BARD1 e sugerindo que, de fato, BAP1 pode ser necessária para mediar o reparo a danos no DNA.⁽¹⁹⁾ Outros estudos mostraram ainda que o *BAP1* é recrutado para locais de quebras duplas no DNA, onde sabidamente é necessário recrutar fatores de resposta à danos ao DNA, como BRCA1 e RAD51 (RAD51 recombinase), a fim de permitir o reparo por recombinação homóloga (RH).^(20,21) RH e a atividade de recombinase do *RAD51* é

central para três vias principais de reparo de quebra de fita dupla: conversão de genes, hibridização de fita dependente de síntese e replicação induzida por ruptura dependente do *RAD51*.⁽²⁹⁾

O complexo BRCA1/BARD1/BAP1 mostrou-se recentemente envolvido na promoção do RH mediado pelo RAD51.⁽²⁰⁾ Para demonstrar como BAP1 era necessário para RH eficaz, esses autores investigaram se a depleção de BAP1 influenciava o acúmulo dos componentes de RAD51 e BRCA1 nos locais de dano ao DNA, onde era necessário o RH e observaram que nas células com deleção de BAP1, a formação do complexo de proteínas para RH, como RAD51 e BRCA1, foi reduzida. Somadas, essas evidências sugerem que o BAP1 desempenha um papel extenso na coordenação do BRCA1, BARD1 e RAD51 no processo de RH, processo esse que mantém a estabilidade do genoma e é suscetível à desregulação no câncer.

2.1.3 Controle do ciclo celular e proliferação celular

O BAP1 está envolvido na ubiquitinação do fator transcricional HCF1 (*host cell factor-1*), composto por HCF-1N e HCF-1C, que está envolvido em uma série de processos que controlam o ciclo celular.⁽²²⁾ O motivo de ligação à HCF1 de BAP1 se liga HCF-1N e medeia a ubiquitinação de HCF-1N. Sabe-se que o HCF 1 atua na promoção da progressão do ciclo celular através do controle da fase G1/S.⁽²³⁾ Isso acontece porque HCF1 recruta enzimas modificativas de histona, como metiltransferases, acetil transferases e deacetilases, para modificar a estrutura da cromatina em promotores de genes da família de fatores transcricionais E2F e promover a subsequente mudança de fases do ciclo celular.⁽²³⁾ Contudo, a função de BAP1 também é necessária para a transição de células da fase G1 para S do ciclo celular em células tumorais humanas de melanoma uveal OCM1⁽²⁴⁾. Usando essa linhagem transfectada com BAP1 shRNA, os autores reduziram o nível de BAP1, fazendo com que ocorresse a parada do ciclo celular na fase G1.⁽²⁴⁾ O estudo mostrou ainda que BAP1 não regula o ciclo celular alterando seu próprio nível de expressão, mas que o silenciamento do gene *BAP1*, reduz seu nível de expressão, que provoca a subexpressão de genes da família E2F, essenciais para a iniciação da fase S e

subsequente transição G1/S. Outros estudos também mostram resultados da parada no ciclo celular em células HeLa e NCI-H226 com baixa expressão de BAP1, demonstrando que BAP1 é crucial na transição G1/S. ^(19, 30)

2.1.4 Morte celular programada

Estudos sugerem um papel emergente da BAP1 na coordenação de processos de morte celular programada. Em 2017 foi demonstrada uma nova função da BAP1 na modulação do tipo 3 inositol-1,4,5-trifosfato-receptor (IP3R3) e na promoção da apoptose em fibroblastos derivados de biópsias de pele e em linhagens celulares. ⁽²⁵⁾ Os autores mostraram que a BAP1 estava localizada no retículo endoplasmático, contrariando descrições anteriores que sua localização exclusivamente nuclear. Em seguida, a BAP1 liga e ubiquitina o IP3R3, levando à liberação de cálcio do retículo para o citosol e mitocôndrias, e consequentemente ativando a iniciação de vias apoptóticas. ⁽²⁵⁾ Além disso, células BAP1^{+/-} com expressão de BAP1 reduzida, foram resistentes à execução da apoptose. Esses dados fornecem uma justificativa poderosa que a maior incidência de câncer em pacientes portadores de BAP1^{+/-} pode ser devido à combinação das atividades nuclear e citoplasmática reduzidas de BAP1 simultaneamente. ⁽²⁵⁾

A BAP1 também está envolvida em outras formas de morte celular programada, como a ferroptose. Neste tipo de morte celular, dependente de ferro, há um estresse metabólico devido a diminuição da cistina e incremento das espécies reativas de oxigênio, que resultam na peroxidação lipídica. ⁽³¹⁾ Análises transcriptômicas, epigenômicas e genômicas de câncer integradas ligaram *BAP1* a processos biológicos relacionados ao metabolismo. Nesses processos, entre os genes envolvidos na 'resposta ao estresse oxidativo', o processo biológico mais significativamente enriquecido de genes com regulação negativa de BAP1 da análise GO (do inglês *Gene Ontology*), foi o gene *SLC7A11* (*Solute carrier family 7 member 11*). ⁽²⁶⁾ Os autores focaram suas análises no conjunto de dados de Carcinoma de Células Claras de Rim no TCGA (do inglês *The Cancer Genome Atlas*). Esses autores apresentaram que BAP1 ubiquitina H2Aub no promotor do gene *SLC7A11*.

Esta modificação epigenética leva à redução da expressão do *SLC7A11*, levando à diminuição da absorção de cistina, aumento do acúmulo de peróxido lipídico e indução da ferroptose. ⁽²⁶⁾

2.1.5 Resposta imune

Pesquisas atuais têm indicado que a BAP1 também pode desempenhar um papel importante na regulação da resposta imune. Os dados genômicos, transcriptômicos e proteômicos apresentados em um estudo envolvendo 19 pacientes com mesotelioma peritoneal maligno, apontaram que tumores deficientes em BAP1 formam um subtipo molecular único, caracterizado por um microambiente tumoral inflamatório, que promove a ativação de *checkpoint* imunológico e modificações epigenéticas que promovem padrões distintos de remodelação da cromatina e reparo de DNA. ⁽²⁷⁾ Segundo os autores, tumores do tipo mesotelioma pleural, com inativação de BAP1, apresentam aumento significativo no número de células dendríticas ativadas, bem como uma expressão PD-L1 (CD274) ligeiramente aumentada, sugerindo que a inativação de *BAP1* possa promover o fenótipo imunogênico no mesotelioma. ⁽²⁸⁾

Apesar das opções de tratamento disponíveis para tumores com mutações em *BAP1* estarem limitadas à terapia padrão, o desenvolvimento da imunoterapia contra o câncer nos últimos anos, associado às evidências do fenótipo imunogênico dos tumores associados ao perfil genético de BAP1, vem sendo investigado. Dessa forma, diferentes estudos propõem que as anormalidades genéticas de *BAP1* podem conferir maior sensibilidade às terapias imuno-direcionadas. ⁽²⁸⁾ Essa abordagem parece promissora e pode representar implicações futuras para o direcionamento da imunoterapia em cânceres que apresentarem mutação em *BAP1*.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa sobre o tema abordado nesta pesquisa na base de dados da plataforma do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), PubMed. No campo de busca foram utilizados os seguintes descritores: "biomarker", "brain tumor", "glioblastoma", "cancer epidemiology", "brain tumor epidemiology", "glioblastoma epidemiology" e "BAP1" associados aos operadores booleanos "AND" e "OR". Toda a bibliografia utilizada foi selecionada nos últimos 5 anos, sem ater-se à necessidade de esgotar as fontes de informações sobre o tema.

4. DISCUSSÃO

A busca usando os descritores propostos identificou 50 artigos e após a leitura crítica desses documentos foram considerados 33 artigos para preparação deste manuscrito de revisão. De acordo com a literatura, um biomarcador deve ser capaz de identificar características que sejam capazes de indicar ou prever os desfechos clínicos da doença.⁽³²⁾ Em se tratando do manejo clínico dos pacientes com GBM, a estratificação dos casos de alta letalidade e risco de recorrência da doença, permanece como um grande desafio na prática clínica.⁽⁶⁾ Os GBM são caracterizados por tumores com o perfil molecular *IDH* selvagem, com mutações no promotor do gene *TERT*, nos cromossomos 7/10 e *EGFR*.⁽¹⁾ Entretanto, vários autores têm mostrado que o GBM não é uma doença única, e sim causada pelo somatório de alterações genéticas e epigenéticas adquiridas ao longo do tempo,⁽⁴⁻⁷⁾ com diversos fatores de risco ambientais e intrínsecos associados.⁽⁴⁻⁶⁾ Essa complexidade de fatores determinam a heterogeneidade do GBM em múltiplos níveis (genômico, morfológico, celular, clínico e funcional), o que dificulta o diagnóstico e a intervenção terapêutica adequada.^(4-7,10) Deste modo, o conhecimento desse complexo microambiente tumoral e perfil multifatorial dos GBM, deverá permitir a elucidação de biomarcadores úteis na rotina clínica, auxiliando nos processos de diagnóstico da doença, avaliação

de resposta terapêutica, detecção de recidivas e avaliação do prognóstico dos pacientes, de modo a identificar populações passíveis de benefício clínico, com o tratamento mais personalizado.

No cenário de identificação de novos biomarcadores tumorais, a proteína BAP1 tem se destacado como uma candidata provável para avaliação prognóstica dos pacientes oncológicos em diferentes tipos de tumores. *BAP1* atua em diversas vias de sinalização capazes de promover o desenvolvimento tumoral quando alteradas, tais como: morte celular programada, controle do ciclo e proliferação celular, resposta de danos ao DNA e modificação da cromatina.⁽¹²⁾ Deste modo, é de se esperar que uma mutação neste gene possa modular o microambiente tumoral, determinando as habilidades necessárias para o estabelecimento do câncer, tornando-o uma molécula promissora para sua identificação como biomarcador tumoral.

Alterações em *BAP1* são encontradas em uma gama de tumores, muitos dos quais mostram fenótipos tumorais agressivos que respondem mal aos tratamentos padrão.⁽¹³⁾ Dentre eles, *BAP1* sido melhor caracterizado em mesotelioma, melanoma, carcinomas renais e em modelos de tumores *in vivo*.⁽⁵⁾ Estudos clínicos mostram a associação da perda somática de *BAP1* em 84% dos melanomas uveais metastáticos⁽¹²⁾ e em 93% das amostras de mesotelioma malignos⁽³³⁾ Estes achados sugerem o envolvimento de *BAP1* na progressão da doença e seu papel como biomarcador tumoral candidato.

5. CONCLUSÃO

Embora estratégias farmacológicas, molecularmente direcionadas à *BAP1*, demonstrem ser uma opção importante para melhores resultados no manejo clínico dos pacientes, devido a sua atuação em habilidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento das neoplasias, até o momento as opções de tratamento disponíveis para as doenças sabidamente associadas à mutação do *BAP1* estão limitadas a quimioterapia padrão. Isso se deve a carência na elucidação dos mecanismos de

interação entre *BAP1* e diversos alvos moleculares, que certamente estão presentes em diferentes tipos de câncer, incluindo os do SNC. Portanto, sua inclusão em ensaios clínicos deverá abrir novas perspectivas para que a *BAP1* possa ser validada como um biomarcador tumoral em GBM e capaz de classificar os pacientes, apontando aqueles com maior risco de recidiva da doença e apoiar os médicos em decisões clínicas mais eficientes para o tratamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* junho de 2016;131(6):803–20.
2. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* setembro de 2021;71(5):381–406.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* novembro de 2018;68(6):394–424.
4. Broekman ML, Maas SLN, Abels ER, Mempel TR, Krichevsky AM, Breakefield XO. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma. *Nat Rev Neurol.* agosto de 2018;14(8):482–95.
5. Câncer do sistema nervoso central [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado 31 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central>
6. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 20 de julho de 2017;35(21):2402–9.
7. E LR, M P, P R, Da R, M van den B, P W, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer treatment reviews* [Internet]. novembro de 2019 [citado 31 de outubro de 2022];80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31541850/>
8. Watts C, Sanai N. Surgical approaches for the gliomas. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:51–69.
9. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* agosto de 2018;36(3):395–419.
10. Ou A, Yung WKA, Majd N. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 31 de dezembro de 2020;22(1):E351.
11. Carrasco-Garcia E, Sampron N, Aldaz P, Arrizabalaga O, Villanua J, Barrena C, et al. Therapeutic strategies targeting glioblastoma stem cells. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* setembro de 2013;8(3):216–27.

12. Louie BH, Kurzrock R. BAP1: Not just a BRCA1-associated protein. *Cancer Treat Rev.* novembro de 2020;90:102091.
13. Wang A, Papneja A, Hycza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *J Clin Pathol.* setembro de 2016;69(9):750–3.
14. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology.* fevereiro de 2013;45(2):116–26.
15. Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, Ly-Hartig N, McGinty RK, Fraterman S, et al. Histone H2A deubiquitinase activity of the Polycomb repressive complex PR-DUB. *Nature.* 13 de maio de 2010;465(7295):243–7.
16. Campagne A, Lee MK, Zielinski D, Michaud A, Le Corre S, Dingli F, et al. BAP1 complex promotes transcription by opposing PRC1-mediated H2A ubiquitylation. *Nat Commun.* 21 de janeiro de 2019;10(1):348.
17. Wu J, Lu LY, Yu X. The role of BRCA1 in DNA damage response. *Protein Cell.* fevereiro de 2010;1(2):117–23.
18. Meas R, Mao P. Histone ubiquitylation and its roles in transcription and DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* dezembro de 2015;36:36–42.
19. Nishikawa H, Wu W, Koike A, Kojima R, Gomi H, Fukuda M, et al. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 RING heterodimer activity. *Cancer Res.* 1º de janeiro de 2009;69(1):111–9.
20. 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.* 15 de agosto de 2014;74(16):4282–94.
21. 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.* 7 de janeiro de 2014;111(1):285–90.
22. Machida YJ, Machida Y, Vashisht AA, Wohlschlegel JA, Dutta A. The deubiquitinating enzyme BAP1 regulates cell growth via interaction with HCF-1. *J Biol Chem.* 4 de dezembro de 2009;284(49):34179–88.
23. Tyagi S, Chabes AL, Wysocka J, Herr W. E2F activation of S phase promoters via association with HCF-1 and the MLL family of histone H3K4 methyltransferases. *Mol Cell.* 6 de julho de 2007;27(1):107–19.
24. Pan H, Jia R, Zhang L, Xu S, Wu Q, Song X, et al. BAP1 regulates cell cycle progression through E2F1 target genes and mediates transcriptional silencing via H2A monoubiquitination in uveal melanoma cells. *Int J Biochem Cell Biol.* março de 2015;60:176–84.
25. Bononi A, Giorgi C, Patergnani S, Larson D, Verbruggen K, Tanji M, et al. BAP1 regulates IP3R3-mediated Ca²⁺ flux to mitochondria suppressing cell transformation. *Nature.* 22 de junho de 2017;546(7659):549–53.
26. 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.* outubro de 2018;20(10):1181–92.
27. Shrestha R, Nabavi N, Lin YY, Mo F, Anderson S, Volik S, et al. BAP1 haploinsufficiency predicts a distinct immunogenic class of malignant peritoneal mesothelioma. *Genome Med.* 18 de fevereiro de 2019;11(1):8.

28. Ladanyi M, Sanchez Vega F, Zauderer M. Loss of BAP1 as a candidate predictive biomarker for immunotherapy of mesothelioma. *Genome Med.* 26 de março de 2019;11(1):18.
29. Bonilla B, Hengel SR, Grundy MK, Bernstein KA. RAD51 Gene Family Structure and Function. *Annu Rev Genet.* 23 de novembro de 2020;54:25–46.
30. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res.* 1º de setembro de 2008;68(17):6953–62.
31. Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci.* junho de 2016;73(11–12):2195–209.
32. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood).* fevereiro de 2018;243(3):213–21.
33. M C, Se M, Ja J, F GS, A C, S D. Testing for BAP1 loss and CDKN2A/p16 homozygous deletion improves the accurate diagnosis of mesothelial proliferations in effusion cytology. *Cancer cytopathology [Internet].* dezembro de 2020;128(12).