



HAL
open science

Mésothéliomes malins et mutations constitutionnelles du gène BAP1

Z. Nevriere, P. Berthet, F. Polycarpe, C. Dubos-Arvis, P. Dô, R. Gervais

► **To cite this version:**

Z. Nevriere, P. Berthet, F. Polycarpe, C. Dubos-Arvis, P. Dô, et al.. Mésothéliomes malins et mutations constitutionnelles du gène BAP1. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36, pp.241 - 248. 10.1016/j.rmr.2017.11.014 . hal-03486062

HAL Id: hal-03486062

<https://hal.science/hal-03486062>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Rmr170086 – R1

Maquette rouge
Revue générale

Mésothéliomes malins et mutations constitutionnelles du gène BAP1

Malignant mesothelioma and constitutional BAP1 gene mutations

Neviere Z (1) , Berthet P (1), Polycarpe F (1) , Dubos-Arvis C(1) , Do P (1), Gervais R(1)

(1)Centre François Baclesse, Caen.

Titre court :

Mésothéliomes malins et mutations constitutionnelles du gène BAP1

Auteur correspondant :

Zoé NEVIÈRE, interne du service d'oncogénétique

Centre François Baclesse avenue de général Harris, 14076 Caen Cedex5

Téléphone : 0231455165-Fax : 0231454015. E.Mail : zoe.neviere@hotmail.fr

Reçu le : 28.03.17

Accepté le : 14.11.17

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt

Résumé

Mésothéliomes malins et mutations constitutionnelles du gène BAP1

Le mésothéliome malin est un cancer rare, favorisé par une exposition à l'amiante. Quelques cas d'agrégation familiale de mésothéliomes malins ont été rapportés et récemment mis en relation avec des mutations constitutionnelles du gène BAP1.

BAP1 est une protéine désubiquitynilase impliquée dans différents mécanismes cellulaires comme la réparation de l'ADN ou la différenciation.

Environ la moitié des mésothéliomes malins présente une inactivation somatique bi-allélique de BAP1, objectivée par une extinction nucléaire en immunohistochimie. Les altérations constitutionnelles de BAP1 sont beaucoup plus rares. Présentes à l'état hétérozygote, elles sont de transmission autosomique dominante. Elles sont associées au risque de développer d'autres tumeurs comme des mélanomes uvéaux et cutanés, des tumeurs mélanocytaires bénignes (melanocytic BAP1-mutated atypical intradermal tumor ou MBAITS) et des carcinomes rénaux à cellules claires. Le lien de causalité entre les mésothéliomes et les mutations germinales de BAP1 n'a pas été encore clairement précisé. Il n'existe pas actuellement de consensus sur les recommandations de prise en charge des personnes porteuses de ces mutations, en France.

Cet article est une synthèse de la littérature sur les fonctions du gène BAP1, les risques tumoraux liés à son altération et le suivi des patients porteurs d'une altération constitutionnelle.

Mots MESH : mesothelioma / BAP1/ germline mutation/ melanoma/ carcinoma, renal cell

Malignant mesothelioma and constitutional BAP1 gene mutations

Abstract

Malignant mesothelioma is a rare tumour, usually the result of asbestos exposure. Several cases of familial aggregation have been reported and recently shown to be associated with constitutional mutations of the BAP1 gene.

BAP1 is a deubiquitinating enzyme implicated in several different cellular mechanisms such as the repair or differentiation of DNA.

About a half of malignant mesotheliomas present a somatic, bi-allelic inactivation of BAP1, demonstrated by nuclear extinction on histochemistry. Constitutional alterations of BAP1 are extremely rare. Present in the heterozygous state they are transmitted as an autosomal dominant. They are associated with a risk of developing other tumours such as uveal and cutaneous melanomas, benign melanocytic tumours (melanocytic BAP1-mutated atypical intradermal tumour or MBAITS) and clear cell renal carcinomas. The causal link between mesothelioma and germinal mutations of BAP1 has still not been clearly identified. At present there is, in France, no consensus on recommendations for the management of patients with these mutations. This article is a synthesis of the literature on the functions of the BAP1 gene, the tumour risks related to its alteration and the follow up of patients bearing a constitutional mutation.

Key words: mesothelioma; BAP1; germline mutation; melanoma; renal cell carcinoma.

Introduction :

Le mésothéliome malin est un cancer rare, avec une incidence de 900 nouveaux cas estimés en France par an, selon l'HAS. Il existe différentes formes histologiques de mésothéliomes : essentiellement épithélioïde, sarcomatoïde et mixte. Leur pronostic varie en fonction du type histologique

Le mésothéliome est le plus souvent dû à une exposition à l'amiante. Il peut se développer au niveau pleural, péritonéal dans 10 à 15% des cas (1), et plus rarement au niveau péricardique ou de la vaginale testiculaire.

Cependant, depuis quelques années, l'idée d'une prédisposition génétique émerge lentement avec la mise en évidence d'agrégations familiales de mésothéliomes.

Dans une étude italienne, les mésothéliomes familiaux représenteraient 3.4% de l'ensemble des mésothéliomes (2).

Des mutations constitutionnelles du gène *BAP1* ont été récemment décrites dans des formes familiales de mésothéliome (3).

1. Les prédispositions génétiques liées à une mutation constitutionnelle du gène *BAP1*

a. *BAP 1* et ses rôles:

BRCA1-associated protein-1 (BAP 1) est un gène situé sur le bras court du chromosome 3 (3p21.1) et composé de 17 exons. Il agit comme un gène suppresseur de tumeur.

Sa protéine, portant le même nom, est une protéine nucléaire de type désubiquitinyrase de 90 kDa. L'ubiquitinylation et la désubiquitinylation sont des modifications post-traductionnelles réversibles et un processus clé de la régulation de nombreuses voies

cellulaires. BAP1 interagit donc dans différentes voies, mais ses rôles exacts ne sont encore pas clairement établis. Ses principaux rôles sont illustrés dans la figure 1.

La protéine BAP1 a été découverte *via* son interaction avec BARD1 (BRCA1 Associated RING domain 1). BARD1 se lie à BRCA1 (Breast Cancer 1) *via* son RING domain. Cet hétérodimère est un régulateur de la recombinaison homologue par son rôle d'ubiquitine ligase, et est donc considéré comme suppresseur de tumeur. BAP1, intégré dans ce complexe, jouerait le rôle contraire de désubiquitylation (5). La recombinaison homologue correspond à un des deux systèmes de réparation des cassures doubles brins de l'ADN. Elle implique notamment les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, qui sont, par ailleurs, des gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire.

La protéine BAP1 agit aussi sur Host Cell Factor C1 (HCF1), modulateur de l'architecture chromatinienne, ainsi que sur O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT), protéine activant HCF1. Le sens de son implication dans la prolifération cellulaire est donc controversé : selon les situations, elle favoriserait ou inhiberait cette prolifération (3).

De plus, il semblerait que la protéine BAP1 prenne part à la différenciation cellulaire *via* son association à ASLX1/2. En effet, l'interaction de ces deux protéines permettrait la formation d'un complexe de désubiquitination polycomb, permettant la désubiquitylation de l'histone H2A. Le déficit de BAP1 ne permet donc plus cette désubiquitylation. De plus, il serait relié à une augmentation de l'expression de Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) (Figure 2) (6). EZH2 catalyse la méthylation de l'histone H3 qui favorise la formation la condensation de chromatine, dite hétérochromatine et inhibant ainsi la transcription du gène. Cette protéine représente une cible thérapeutique d'avenir 1.

b. Les altérations moléculaires de BAP1 :

Les altérations somatiques de *BAP1* sont fréquentes dans différents types de cancers (cf. Tableau 1). Elles sont hétérogènes (insertions, délétions, non-sens, faux sens, frameshift (7)). Elles altèrent l'activité désubiquitynalase et entraînent une agrégation de la protéine dans le cytoplasme.

Dans l'étude de Lu *et al.*, la perte d'expression somatique de BAP1 est rapportée dans 62,5% des cas de mésothéliomes (16). Elle s'identifie par immunohistochimie, à la demande du praticien ou dans le cadre de protocole de recherche ciblant les patients avec altération, somatique ou constitutionnelle, de BAP1.

La valeur prédictive positive de l'existence d'une altération constitutionnelle de *BAP1* reste à préciser. L'altération bi-allélique au sein de la tumeur du gène *BAP1* s'exprime par l'extinction nucléaire de BAP1 visible en immunohistochimie mais dont la valeur prédictive positive reste à préciser. L'utilité de cette étude immuno-histochimique est en cours de validation par le réseau français de relecture centralisée MESOPATH. En pratique, la perte de l'expression nucléaire de BAP1, seule ou associée à la délétion homozygote de *p16/CDKN2A*, est un critère de distinction entre les hyperplasies mésothéliales, les mésothéliomes biphasiques et malins, et enfin les formes sarcomatoïdes dans lesquels BAP1 reste toujours exprimée (8–10).

Les mutations constitutionnelles de *BAP1* sont présentes à l'état hétérozygote et se transmettent sur un mode autosomique dominant. Il existe donc un risque de transmission de 50% pour les apparentés au premier degré d'une personne porteuse.

c . Conséquences de la présence d'une mutation constitutionnelle du gène BAP1 :

Quel est le sur-risque de cancers pour une personne porteuse d'une mutation *BAP1* ? Il n'est actuellement pas possible de répondre précisément à cette question.

Différentes études ont montré que la présence d'une mutation germinale de *BAP1* est associée à l'apparition de différentes tumeurs comme le mélanome uvéal, le mélanome cutané, le mésothéliome pleural ou péritonéal, ou encore le carcinome rénal à cellules claires. Un autre type de tumeur cutanée avec un potentiel évolutif réduit est également décrit: les tumeurs de Spitz atypiques ou melanocytic *BAP1*-mutated atypical intradermal tumor (MBAITS) (cf Tableau 1).

Les MBAITS sont des tumeurs bénignes d'allure épithéloïde et spitzoïde, localisées pour la plupart en intradermique, présentant une infiltration lymphocytaire intra-tumorale et une composante de nævus. Ce sont des tumeurs non invasives.

Dans certaines familles porteuses d'une mutation du gène *BAP1*, il est rapporté l'existence d'autres types de cancers comme les cholangiocarcinomes (dont le pronostic semble plus péjoratif dans le contexte de cette prédisposition (11)), les paragangliomes, les sarcomes, les cancers du pancréas, du poumon, de l'ovaire, du sein, des méningiomes (4,12), ou encore des carcinomes basocellulaires (13) ... Mais l'association directe entre la survenue de ces tumeurs et la présence d'une altération *BAP1* n'est pas prouvée à l'heure actuelle.

En ce qui concerne l'âge d'apparition des cinq tumeurs initialement rapportées dans les familles qui présentent des mutations constitutionnelles de *BAP1*, l'âge le plus précoce du développement des différentes pathologies s'étalonne entre 16 ans pour le mélanome uvéal et 36 ans pour le cancer du rein (cf. Tableau 1) (14).

L'exposition à l'amiante, dans les premières familles décrites a été rapportée, notamment en Turquie. La présence d'une mutation constitutionnelle de *BAP1* potentialiserait l'impact de l'amiante sur la carcinogénèse en lien avec une exposition à de faibles doses.

L'analyse rétrospective de familles présentant une mutation au niveau du gène *BAP1* par l'équipe de Carbone est une méta-analyse des différentes familles publiées dans la littérature (5). Dans cette étude, 53/76 des personnes porteuses d'une mutation

constitutionnelle ont développé un cancer c'est à dire environ 69,7% et 13 d'entre elles, soit 17%, ont développé deux cancers.

Dans cette méta-analyse, il est mis en évidence le fait que la très grande majorité des personnes indemnes ont moins de 55 ans. La pénétrance dans cette méta-analyse serait donc assez élevée à partir de cet âge. Toutefois le relativement petit nombre de cas et le caractère rétrospectif de cette étude induisent des biais qui ne permettent pas une évaluation précises des risques.

L'équipe de Wang (7) a étudié la plus grande cohorte de personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle de *BAP1* soit 174 patients : 75 % ont développé un cancer, 31 % de mélanomes uvéaux, 22% de mésothéliomes malins, 18% de MIBITS, 13% de mélanomes cutanés et 10% de carcinomes à cellules rénales.

De plus, Wang constate que 90 % des patients ayant présenté un cancer, ont, soit développé un second cancer du spectre, soit ont un apparenté au premier ou deuxième degré qui a développé un cancer de ce même spectre.

Le tableau 2 reprend les différentes études de la littérature analysant des populations de patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *BAP1*.

Ces premières observations sur les risques tumoraux rapportés pour les personnes porteuses d'une mutation du gène *BAP1*, sont intéressantes mais à nuancer du fait du biais de recrutement des familles. En effet, les familles incluses dans ces études ont été recrutées sur leur phénotype. Il se peut que la pénétrance soit donc moins élevée lorsque l'ensemble des données familiales sera pris en compte dans l'évaluation des risques.

d. Mésothéliomes et altérations du gène *BAP1* :

Les mésothéliomes sont des tumeurs malignes des séreuses, situées le plus souvent au niveau pleural (85%), dans 10 à 15 % au niveau péritonéal, et dans de rares cas au niveau

péricardique ou testiculaire (1). Le pronostic est statistiquement meilleur pour les patients qui présentent un mésothéliome pleural, sauf dans le cas des patients présentant une mutation du gène *BAP1* où le rapport est inversé (17). Celui des mésothéliomes péritonéaux reste très hétérogène en fonction notamment du type histologique et du sexe des patients. Leur prise en charge comporte beaucoup de similitudes (1). Le principal facteur de risque des mésothéliomes malins pleuraux ou péritonéaux le plus connu est l'exposition à l'amiante. Cependant, une partie des histoires familiales de ces mésothéliomes ont été reliée à des altérations constitutionnelles du gène *BAP1* (15). Certaines de ces familles présentent donc une altération constitutionnelle de *BAP1* sans exposition connue à l'amiante. Cependant une exposition à faible dose non reconnue ne peut être exclue.

Le mésothéliome semble avoir un meilleur pronostic chez les personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle sur le gène *BAP1* avec une survie à 5 ans de 47% contre 6.7% chez les personnes non porteuses. Cette survie est d'autant plus prolongée qu'il s'agit d'une femme ou qu'il existe un antécédent personnel d'autres cancers : 56,5% des patients de la cohorte ont présenté un autre cancer et dans ce cas, la survie moyenne est de 10 ans contre 3 ans pour les 10 patients qui ont présenté seulement un mésothéliome (17). Ce résultat peut être expliqué par le fait que seuls les survivants peuvent présenter de nouvelles tumeurs. Ces données nécessitent toutefois d'être confirmées, sur de plus larges séries.

Comparativement aux cohortes classiques de patients, ayant développé un mésothéliome, les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *BAP1* sont majoritairement de sexe féminin, et ont un âge au diagnostic plus précoce. De plus, la tumeur exprime plus fréquemment une différenciation épithélioïde (17,18).

L'impact de la présence d'une mutation *BAP1* sur une population exposée à l'amiante n'a été étudié que sur le modèle animal (19,20) : il semble exister une potentialisation entre la présence d'une mutation constitutionnelle de *BAP1* et l'exposition à l'amiante. L'incidence et l'agressivité des mésothéliomes augmentent de manière non linéaire en présence des deux facteurs, synonyme de potentialisation. Ohar *et al.* ont rapporté cette possible coexistence et donc l'intérêt d'une analyse génétique dans la population des patients exposés à l'amiante (21).

De plus, il semble exister une forte corrélation entre le risque de survenue d'un mélanome uvéal et d'un mésothéliome (22) : sur une cohorte de patients présentant un mésothéliome, seuls les patients présentant une mutation du gène *BAP1* de manière constitutionnelle, et seulement ceux-là, ont présenté un mélanome uvéal. Les résultats de la méta-analyse de Baumann *et al.* (17), montrent que 64 % des mésothéliomes mutés *BAP1* sont associés à au moins un autre cancer et pas seulement les mélanomes uvéaux.

Enfin, le fait que le déficit de *BAP1* soit corrélé à une augmentation de la protéine *EZH2* permettrait de sensibiliser les mésothéliomes concernés aux thérapies anti-*EZH2* (23). Différents inhibiteurs d'*EZH2* sont en cours de développement et notamment chez des patients présentant un mésothéliome avec un déficit de *BAP1*. Les résultats d'essais de phases 2 sont en attente (comme NCT02860286 et NCT02875548).

e . Quand adresser un patient en oncogénétique ?

A l'heure actuelle, il n'y a pas de critères définis pour envisager la recherche d'une altération constitutionnelle du gène *BAP1*.

Cette recherche d'altération du gène *BAP1* se fait, après discussion, au cas par cas chez des patients avec un mésothéliome malin et une histoire familiale évocatrice : antécédents

personnels et/ou familiaux au premier voire deuxième degré, et d'une ou plusieurs des cinq tumeurs principales du spectre (mésothéliome malin, mélanome uvéal, mélanome cutané, MIBITS, cancer du rein), et ce quel que soit la notion d'exposition à l'amiante. Une étude immuno-histochimique à la recherche d'une extinction nucléaire de BAP1 est systématiquement réalisée.

Il est donc conseillé d'adresser les personnes en consultation d'oncogénétique en ayant préalablement demandé une étude somatique de BAP1 *via* une IHC. L'indication d'une analyse constitutionnelle sera alors discutée avec les équipes référentes et les prélèvements seront réalisés si l'indication est retenue. La recherche de mutation se fait par séquençage Sanger et PCR quantitative pour les grands réarrangements (35).

Si une mutation constitutionnelle du gène *BAP1* est caractérisée chez un patient, la réalisation d'une analyse génétique chez ses apparentés et la surveillance proposée pour les personnes porteuses de cette mutation, seront discutées au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

f . Les recommandations de surveillance :

Dans la littérature , les équipes de Carbone et de Yang ont proposé des recommandations pour la surveillance des personnes porteuses d'une mutation. Les différentes recommandations existantes dans la littérature sont reportées dans le Tableau 3.

Mis à part pour la surveillance cutanée, il n'y a actuellement en France pas de consensus sur les modalités de surveillance des personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène *BAP1*. Dans ce contexte nous proposerions :

- une surveillance cutanée et oculaire :l'examen cutané peut être réalisé tous les 6 mois par vidéodermoscopie ou photographies corporelles selon les recommandations de la société française de dermatologie ;l'examen ophtalmologique avec fond d'œil tous les

ans à partir de l'âge de 20 ans (âge à adapter s'il existe un antécédent familial précoce de mélanome uvéal).

en l'absence de données sur les modalités et la pertinence du dépistage éventuel d'un mésothéliome, la surveillance proposée en cas d'abestose reste recommandée. L'intérêt d'une surveillance par scanner low-dose est à réfléchir, ainsi que l'âge de début de prise en charge et la fréquence des examens. Des recommandations adaptées au phénotype familial en fonction de la présence éventuelle d'autres tumeurs du spectre après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours, notamment.

◆ une imagerie abdominale annuelle (IRM et échographie en alternance) en cas d'antécédent de cancer rénal, ou autres.

Des recommandations sont en cours de réflexion au niveau français.

2. Autres gènes pouvant être impliqués dans une prédisposition génétique aux mésothéliomes

Une mutation d'un autre gène, *CDKN2A*, connu pour être un gène majeur de prédisposition au mélanome, a été rapportée comme pouvant être associée à la survenue de mésothéliomes dans une même famille. La causalité n'en a pas été clairement établie (24).

En conclusion, l'association d'un mésothéliome malin à une autre tumeur du spectre : mélanome uvéal, mélanome cutané, MIBITS et/ou cancer du rein, chez le même patient ou un de ses apparentés au premier voire deuxième degré doit faire évoquer l'existence d'une mutation constitutionnelle de *BAP1*.

La première étape est d'établir le statut somatique de *BAP1* via une IHC. En cas de perte d'expression nucléaire de *BAP1*, une consultation d'oncogénétique est recommandée.

Cependant, les indications de rechercher une inactivation de BAP1 au niveau somatique et de mutation constitutionnelle de *BAP1* restent à discuter au cas par cas et seront évolutives en fonction de l'avancée de nos connaissances.

Au-delà de son intérêt préventif, diagnostique, et pronostique, la recherche des altérations somatiques et constitutionnelles du gène *BAP1* présente un intérêt théranostique très prometteur dans le développement de thérapies ciblées. En effet, les inhibiteurs d'EZH2 ou de PARP sont une voie d'avenir pour la prise en charge de ces patients.

Références

1. Kindler HL. Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *Am Soc Clin Oncol Educ Book ASCO Am Soc Clin Oncol Meet* 2013;182-8.
2. Ascoli V, Romeo E, Carnovale Scalzo C, Cozzi I, Ancona L, Cavariani F, et al. Familial malignant mesothelioma: a population-based study in central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol* 2014;38:273-8.
3. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Gene* 2011;43:1022-5.
4. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:153-9.
5. 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* 2009;69:111-9.
6. LaFave LM, Béguelin W, Koche R, Teater M, Spitzer B, Chramiec A, et al. Loss of BAP1 function leads to EZH2-dependent transformation. *Nat Med* 2015;21:1344-9.
7. Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *J Clin Pathol* 2016;69:750-3.
8. Wu D, Hiroshima K, Yusa T, Ozaki D, Koh E, Sekine Y, et al. Usefulness of p16/CDKN2A fluorescence in situ hybridization and BAP1 immunohistochemistry for the diagnosis of biphasic mesothelioma. *Ann Diagn Pathol* 2017;26:31-7.
9. McGregor S, McElherne J, Minor A, Keller-Ramey J, Dunning R, Husain AN, et al. BAP1 immunohistochemistry has limited prognostic utility as a complement of CDKN2A (p16) fluorescence in situ hybridization in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol* 2017;60:86-94.
10. McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, Vigneswaran W, Husain AN, Krausz T. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol* 2015;46:1670-8.
11. Al-Shamsi HO, Anand D, Shroff RT, Jain A, Zuo M, Conrad C, et al. BRCA-associated protein 1 mutant cholangiocarcinoma: an aggressive disease subtype. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:556-61.
12. 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.
13. Mochel MC, Piris A, Nose V, Hoang MP. Loss of BAP1 Expression in Basal Cell Carcinomas in Patients With Germline BAP1 Mutations. *Am J Clin Pathol* 2015;143:901-4.
14. 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;89:285-94.
15. 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;36:76-81.
16. Lu YY, Jhanwar SC, Cheng JQ, Testa JR. Deletion mapping of the short arm of chromosome 3 in human malignant mesothelioma. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;9:76-80.
17. 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;36:76-81.

18. Farzin M, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Watson N, Andrici J, et al. Loss of expression of BAP1 predicts longer survival in mesothelioma. *Pathology (Phila)* 2015;47:302-7.
19. Kadariya Y, Cheung M, Xu J, Pei J, Sementino E, Menges CW, et al. Bap1 Is a Bona Fide Tumor Suppressor: Genetic Evidence from Mouse Models Carrying Heterozygous Germline Bap1 Mutations. *Cancer Res* 2016;76:2836-44.
20. Napolitano A, Pellegrini L, Dey A, Larson D, Tanji M, Flores EG, et al. Minimal asbestos exposure in germline BAP1 heterozygous mice is associated with deregulated inflammatory response and increased risk of mesothelioma. *Oncogene* 2016;35:1996-2002.
21. Ohar JA, Cheung M, Talarchek J, Howard SE, Howard TD, Hesdorffer M, et al. Germline BAP1 Mutational Landscape of Asbestos-Exposed Malignant Mesothelioma Patients with Family History of Cancer. *Cancer Res* 2016;76:206-15.
22. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Savès M, de Quillacq A, et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 2006;63:390-5.
23. Kemp CD, Rao M, Xi S, Inchauste S, Mani H, Fetsch P, et al. Polycomb repressor complex-2 is a novel target for mesothelioma therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:77-90.
24. Betti M, Aspesi A, Biasi A, Casalone E, Ferrante D, Ogliara P, et al. CDKN2A and BAP1 germline mutations predispose to melanoma and mesothelioma. *Cancer Lett* 2016;378:120-30.
25. Kato S, Tomson BN, Buys TPH, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. Genomic Landscape of Malignant Mesotheliomas. *Mol Cancer Ther* 2016
26. Wang C, Luo Z, Chen J, Zheng B, Zhang R, Chen Y, et al. Target Therapy of Unresectable or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans With Imatinib Mesylate: An Analysis on 22 Chinese Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e773.
27. Wiesner T, Obenauf AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43:1018-21.
28. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010;330:1410-3.
29. Njauw C-NJ, Kim I, Piris A, Gabree M, Taylor M, Lane AM, et al. Germline BAP1 inactivation is preferentially associated with metastatic ocular melanoma and cutaneous-ocular melanoma families. *PloS One* 2012;7:e35295.
30. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, Christopher BN, Boru G, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet* 2011;48:856-9.
31. Aoude LG, Vajdic CM, Kricker A, Armstrong B, Hayward NK. Prevalence of germline BAP1 mutation in a population-based sample of uveal melanoma cases. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26:278-9.
32. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:1201-10.
33. 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;10:179.
34. Avril MF et al. Recommendations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. *Ann Dermatol Venerol* 2015;142:26-36

35. Cabaret O, Perron E, Bressac-De PB, Soufir N, de la Fouchardiere A. Occurrence of BAP1 germline mutations in cutaneous melanocytic tumors with loss of BAP1-expression: A pilot study. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; 56:691-4.
36. Haugh AM, Njauw CN, Bublely JA, Verzi AE, Zhang B, Kudalkar E et al. Genotypic and Phenotypic Features of BAP1 Cancer Syndrome: A Report of 8 New Familie and Review of Cases in the Literature. *JAMA Dermatol* 2017.

Légende des figures

Figure 1 - (a) Illustration des différents partenaires potentiels de BAP1 (b) le premier schéma, situé en haut, illustre l'implication de BAP1 dans la régulation de Polycomb. Le second illustre la fonction de régulation dans la transcription. (c) Le troisième explique l'implication du complexe BAP1-HCF1-OGT dans la stabilité du peroxisome proliferator activated receptor γ co-activator 1 α (PGC1 α) - Schéma issu de Nature (4)

Figure 2 - Corrélation entre les expressions de BAP1 et d'EZH2 - inspiré de LaFave et al.(6)

Tableau 1 - Taux de mutations somatiques, constitutionnelles, âges d'apparition des cancers et impact pronostic en fonction des différents types de tumeurs

Types de Cancers	Proportions de mutations somatiques <i>BAP1</i>	de	Proportion de mutation constitutionnelle de <i>BAP1</i>	de	Age le plus précoce ayant été rapporté	Impact pronostic de la présence de la mutation de <i>BAP1</i>
Mésothéliomes	47 % (25) 50% (18) à 62,5 % (16)		2/26 (22) 1à 2%(26)		34 ans	Facteur de bon pronostic
Tumeurs de Spitz	9/32 (dont 8 présentant aussi une mutation BRAF) (27)24% (35)		20 ans	-		
Mélanomes cutanés	30 à 60 %		-		25 ans	Facteur pronostic péjoratif
Mélanomes uvéaux	26/31 des MU (28) 85 % des métastatiques		8% des MU métastatiques (29) 0% pour les MU no métastatiques (29) 1/26 (28) 1/53 (30) 2/66 (31)		16 ans	Facteur pronostic péjoratif
Carcinomes à cellules rénales	6 à 16%(32)		-		36 ans	Facteur pronostic péjoratif

Tableau 2 - Revue de la littérature reprenant les cohortes de patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *BAP1*

Références	Nombres de patients porteurs d'une altération de <i>BAP1</i>	Risque de mésothéliomes malins	Risques de mélanomes uvéaux	Risques Mélanomes cutanés	Risques cancer du rein	Risques MIBAIT S	Présentant au moins deux cancers
Bauman <i>et al.</i> - 2015 (15)	Mésothéliomes familiaux	23	-	-	-	-	56,50%
Carbone <i>et al.</i> - 2013 (4)	76	28,95%	27,63%	14,47%	2,64	54,69%	14,53%
Carbone <i>et al.</i> - 2012 (33)	63	21,00%	17,70%	12,90%	3,3% (NS)	66,70%	-
Rai <i>et al.</i> - 2016 (14)	6	-	- (cohorte de mélanome uvéaux)	-	-	-	-
Wang <i>et al.</i> -2016 (26)	174	22,00%	31,00%	13,00%	10,00%	18,00%	-
Haugh <i>et al.</i> -2017 (36) <i>et al</i>	215	22,00%	28,00%	18,00%	9,00%	75,00%	-

Tableau 3 - Recommandations de surveillance dans la littérature en fonction des tumeurs

Articles	L'équipe de WANG (7)	L'équipe de Carbone (33)Recommandations de la société française de dermatologie (34)	Syndicat National des Ophtalmologistes de France (35)
Mélanome de l'uvée	Examen ophtalmologique dès 11 ans. Bilan d'extension systématique si cas avéré.	Début de la surveillance à l'âge adulte	- - Patients présentant un antécédent de MU, un examen ophtalmologique tous les trois mois pendant deux ans puis tous les 6 mois avec échographie de l'œil tous les six mois. - Non déterminée pour les patients porteur d'une prédisposition ou asymptomatique.
Mélanome cutané	Examen cutané annuel dès 20 ans.	Surveillance cutanée à partir de l'âge de 10 ans.	Surveillance cutanée tous les 6 mois soit par vidéodermoscopie numérique initiale à M0 M3 M6 puis semestrielle soit par photographie corporelle totale tous les 6 mois.
Tumeur de Spitz Atypique ou MBAITS	Examen cutané annuel dès 20 ans.		-
Mésothéliome malin	Non établie. Par imagerie périodique.		-
Cancer à cellules rénales	Non établie. Par imagerie périodique.		-

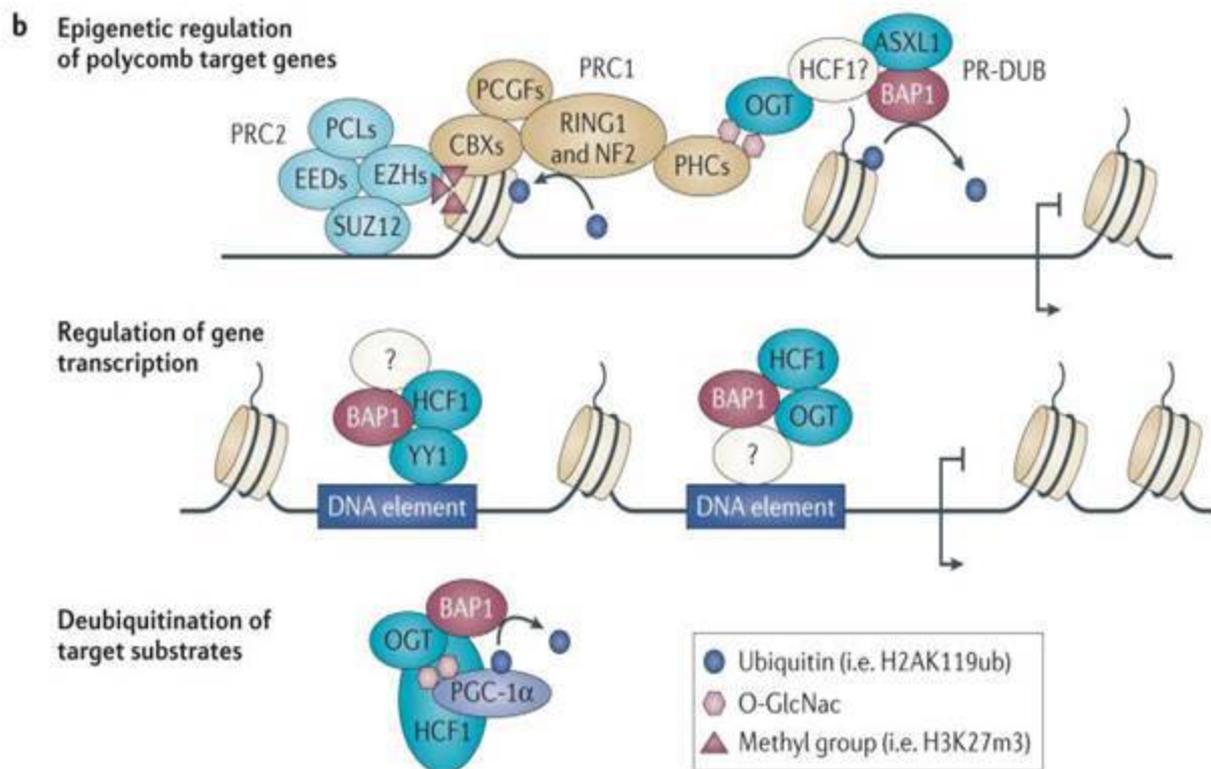


Figure 1 - (a) Illustration des différents partenaires potentiels de BAP1 (b) le premier schéma, situé en haut, illustre l'implication de BAP1 dans la régulation de Polycomb. Le second illustre la fonction de régulation dans la transcription. (c) Le troisième explique l'implication du complexe BAP1-HCF1-OGT dans la stabilité du peroxisome proliferator activated receptor γ co-activator 1 α (PGC1 α) - Schéma issu de Nature (4)

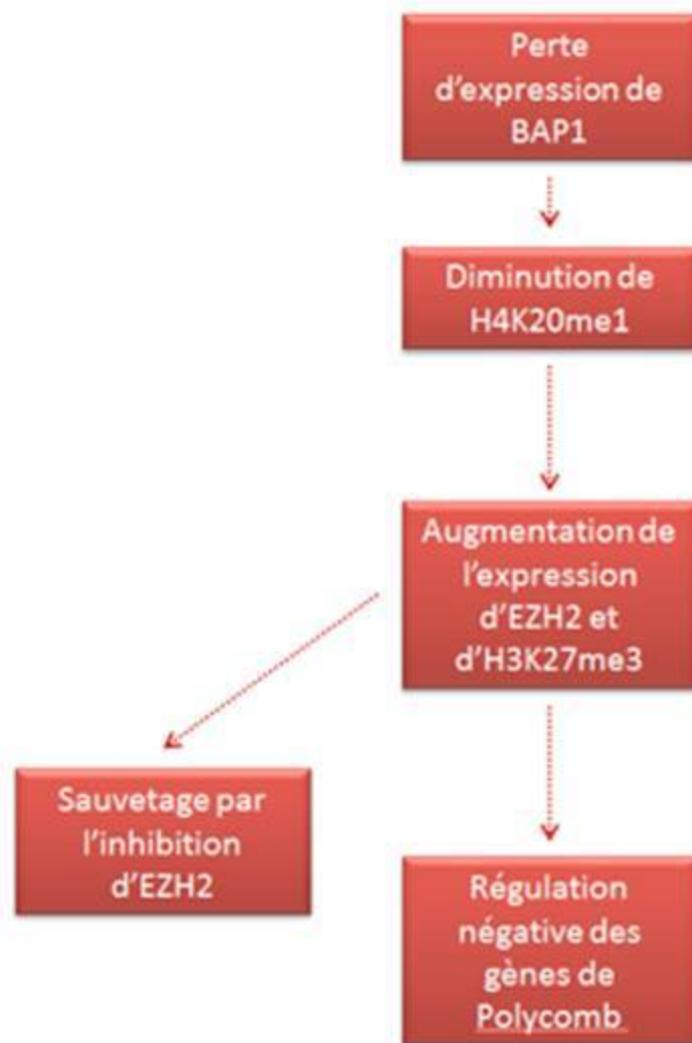


Figure 2 - Corrélation entre les expressions de BAP1 et d'EZH2 - inspiré de LaFave et al.(6)