

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 09/02/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Carlos Mario González-Zambrano

Análises da expressão de *P53*, *CXCL8* e das mutações de *TP53* no tumor venéreo transmissível canino, relacionado ao comportamento biológico.

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Noeme Sousa Rocha

Botucatu

2024

Carlos Mario Gonzalez-Zambrano

Análises da expressão de *P53*, *CXCL8* e das mutações de *TP53* no tumor venéreo transmissível canino relacionado ao comportamento biológico.

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia

Orientadora: Profa. Dra. Noeme Sousa Rocha

Botucatu

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

González-Zambrano, Carlos Mario.

Análises da expressão de P53, CXCL8 e das mutações de TP53 no tumor venéreo transmissível canino, relacionado ao comportamento biológico / Carlos Mario González-Zambrano.
- Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Noeme Sousa Rocha

Capes: 50503006

1. Tumores Venéreos Veterinários. 2. Mutação. 3. Genes p53. 4. Genes p53. 5. Interleucina-8.

Palavras-chave: CXCL8; Mutações; P53; TP53; TVT.

Impacto científico esperado: Entendimento de como uma célula tumoral milenar conseguiu evitar a extinção, transmitindo-se entre indivíduos da mesma espécie com o comportamento semelhante ao parasitário, inclusive superando os mecanismos de imunovigilância, além da evasão dos mecanismos mediados pelo guardião do genoma, gene *TP53*.

Impacto social: Em 2020, a OMS registrou 10 milhões de mortes global pelo câncer. A compreensão da evolução e dos mecanismos de transmissão do Tumor Venéreo Transmissível Canino contribuirá para o desenvolvimento de terapias direcionadas a evitar o estabelecimento de tumores primários e suas metástases.

Impacto econômico: A revista Forbes estimou globalmente que 25,2 bilhões de dólares são investidos em tratamentos, sem considerar as perdas humanas. Esforços para controlar esse tipo de doença reduzirão essas perdas. Os resultados desta pesquisa sugerem alto potencial, do ponto de vista da bioengenharia, para o desenvolvimento de modelos de estudo e terapias direcionadas a partir de cultivo de TVT.

Sumário

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
RESUMO:	15
Apresentação	17
CAPÍTULO 1.....	18
1. Introdução	18
2. Revisão de literatura.....	19
3. Objetivo.....	30
4. Material e Métodos	31
5. Resultado	37
6. Discussão.....	43
8. Conclusão	46
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA*	48
7. Artigo científico.....	57
Anexos	61

Análises da expressão de *P53*, *CXCL8* e das de *TP53* no tumor venéreo transmissível canino relacionado ao comportamento biológico.

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia.

Orientadora: Profa. Assoc. Noeme Sousa Rocha

Coautor: Prof. Dr. Luis Mauricio Montoya Flórez

Parcerias: Laboratório de Virologia e Diagnóstico Molecular (IBTEC–UNESP), Laboratório de Carcinogênese Química e Experimental (LCQE–IBB–UNESP), e Grupo de Pesquisa em Patologia da Universidade de Caldas, Colômbia.

Comissão examinadora: Noeme Sousa Rocha, Luís Fernando Barbisan, Juan Carlos González Corrales, Guilherme Ribeiro Romualdo, Francisco Javier Pedraza Ordoñez

Botucatu, 09 fevereiro de 2024

Dedicatória

Dedico

A Deus; aos meus pais, Mário e Olga, por me ensinarem que só o amor pelo que fazemos transforma a escravidão em liberdade. À minha alma gêmea Juliana, por me apoiar nos bons e maus momentos, por acreditar em mim e me ensinar a sonhar. À minha avó, tios e tias que sempre me apoiaram.

Agradecimentos

Agradeço

A minha orientadora Noeme Sousa Rocha e os professores Francisco Pedraza, Mauricio Montoya. Pela paciência, confiança e aconselhamento nos objetivos traçados.

À Universidade Estadual Paulista UNESP. Principalmente a equipe de Patologia da FMB e FMVZ. Desde os funcionários da limpeza, segurança, administrativos, pós-graduados, estudantes e professores maravilhosos.

Aos professores Luís Fernando Barbisan e Guilherme Ribeiro Romualdo e seus alunos de pós-graduação do Laboratório de Carcinogênese e Química Experimental (LCQE).

À Professor João Pessoa, Eliana Hurtado e demais servidores do Instituto de Biotecnologia (IBTEC).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Fundos de pesquisa obtidos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: Processo: 303117/2019-2).

Epígrafe

“A medicina cura o homem, a medicina veterinária
cura a humanidade” Pasteur

Dar sagacidade aos simples e aos jovens
inteligência e conselhos. Provérbios 1:4

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do MAT no TVT

Figura 2. Representação das funções do IL8

Figura 3, 4, 5. Especificidade dos Primers utilizados

Figura 6. Exemplar de Sequências Adquiridas. Não há evidência de mutações missense (A). Mutações sinônimas foram detectadas nos códons 2434, 2439 (B) e 2483 (C), durante a análise minuciosa de sequências utilizando o software Geneious Prime.

Figura 7, 8. Imunofenotipagem para *P53*; observa-se a especificidade da marcação imuno-histoquímica no citoplasma. Microscópio Opticam Vision 2023, Software Mosaic 2.4TM.

Figura 9, 10. Imunofenotipagem para CXCL8 revela alta expressão com marcação citoplasmática. observa se que células imunes e estromais assim como células tumorais em mitose, não apresentam marcação. Microscópio Opticam Vision 2023, Software Mosaic 2.4TM.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Anticorpos Primários Utilizados na Pesquisa.

Tabela 2. Sequências Utilizadas como Referência.

Tabela 3. Primers Utilizados.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS: Organização Mundial da Saúde

DNA: ácido desoxirribonucleico

RNA: ácido ribonucleico

TVT: Tumor venéreo transmissível

MHC: Complexo maior de histocompatibilidade

TGFB-1: Fator de crescimento transformador beta-1

TP53: Proteína 53 associada a tumores

BCLX: Gene da família BCL-2

BCL2: O gene BCL2 codifica a proteína Bcl-2

P21: Proteína 21

IL6: Interleucina 6

NK: Células *Natural Killer*

TILs: Linfócitos infiltrantes do tumor

Ig: Imunoglobulinas

ABCC: Proteínas transportadoras de membrana

P63: Proteína 63

MMP2: Metaloproteinase 2

MMP9: Metaloproteinase 9

MDR1: Gene multidroga resistente

BAX: Proteína associada a Bcl-2 X

MHC: Complexo maior de histocompatibilidade

LAK: Células *Natural Killer* ativadas por linfocinas

SI: Sistema imunológico

MEC: Matriz extracelular

MAT: Microambiente tumoral

MATs: Macrófagos associados ao tumor

HHV8: Herpesvírus humano tipo 8

PTLD: Doença linfoproliferativa pós-transplante

TOS: Transplante de órgãos sólidos

SDT: Síndrome de deficiência de testosterona

EBV: Vírus Epstein-Barr

DBD: Domínios de ligação ao DNA

CDNK1A: Proteína inibidora do ciclo celular p21

mRNA: RNA mensageiro

TECs: Células endoteliais tumorais

CAFs: Fibroblastos associados ao câncer

IARC: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

RTK: Receptor de tirosina quinase

AKT: Proteínas quinases ativadas por fosfatidilinositol

MDM2: Homólogo de Duplo Minuto 2 em Rato

5-FU: 5-fluorouracilo

CXCL8: Quimosina 8

IL8: Interleucina 8

DARC: Receptor de antígeno Duffy para citocinas

GAGs: Glicosaminoglicanos

CRC: Câncer colorretal

PGs: Proteoglicanos

NETs: Armadilhas extracelulares de neutrófilos

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

NLR: Relação Neutrófilo Linfócito

RC: Resposta completa

RP: Resposta Parcial

R: Resistência

NCIB: Centro Nacional de Informações em Biotecnologia

Bp: Pares de bases

LPIC: Laboratório de Patologia Investigativa e Comparada

FMVZ: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

FMB: Faculdade de Medicina

IBTEC: Instituto de Biotecnologia

TE: Tris EDTA

SRD: Sem raça definida

Análises da expressão de *P53*, *CXCL8* e das mutações de *TP53* no tumor venéreo transmissível relacionado ao comportamento biológico e microambiente tumoral.

RESUMO:

Introdução: O tumor venéreo transmissível (TVT) é a neoplasia cuja principal característica reside no fato de que a célula neoplásica não é própria do hospedeiro. Baseia-se na transferência interindividual de clones de células neoplásicas originadas há milhares de anos em um indivíduo canino fundador. Utiliza os mesmos mecanismos envolvidos na metástase, para sua transmissão. Seu comportamento, semelhante às neoplasias malignas, e a capacidade de evasão do sistema imunológico são alvos de pesquisas contínuas. Nesta pesquisa, avaliamos as mutações do gene *TP53* relacionadas à expressão de *P53*. A expressão de *CXCL8* é considerada fundamental na capacidade de modulação da imunovigilância, bem como a interação da célula tumoral com células endoteliais na angiogênese. **Método:** Mutações de *TP53* via Sequenciamento Sanger. Imunofenotipagem para *P53* e *CXCL8* pela Imunohistoquímica para 18 casos da região andina da Colômbia e 17 casos do interior de São Paulo, Brasil. **Resultado:** A sequência do *TP53* exclui mutações não sinônimas. Mesmo assim, o TVT apresentou polimorfismo em nucleotídeos que são aceitos como mutações sinônimas que apresentaram códons de posição diferente nas duas regiões geográficas. A Imunofenotipagem para *P53* apresentou baixa expressão nas células tumorais em ambos grupos, sugerindo baixa taxa apoptótica. A pesquisa determinou alta expressão de *CXCL8*, que gera maior entendimento sobre o perfil de citocinas que esse tumor utiliza para modular sua sobrevivência. **Discussão:** A descoberta de mutações sinônimas no gene *TP53* pode estar relacionada à transcrição e subsequente quantificação de *P53*. No entanto, o modelo estatístico desta pesquisa não encontrou evidências que vinculem a baixa expressão de *P53* à presença ou ausência de mutações. Além disso, o códon de localização das três mutações encontradas, foi diferente de acordo com a região geográfica, e os casos que apresentaram mutação tiveram expressão de *P53* no citoplasma. A alta expressão de *CXCL8* e outras citocinas avaliadas em estudos paralelos sugere que essa célula aproveita a capacidade pleiotrópica e antagônica própria dessas moléculas para garantir sua sobrevivência. **Conclusão:** Mutações sinônimas de *TP53* em TVT apresentam diferenças regionais, indicando a existência de fatores epigenéticos e ambientais que geraram seleções de subclones em diferentes ambientes geográficos. A elevada expressão de *CXCL8*, como parte do perfil de citocinas de TVT e sua correlação com o comportamento biológico, suscita interesse especial para a utilização de TVT como modelo de estudo em carcinogênese e desenvolvimento de tratamentos para doenças autoimunes.

Palavras-chave: TVT, Mutações, *TP53*, *P53*, *CXCL8*.

Analysis of P53, CXCL8 Expression, and TP53 Mutations in Transmissible Venereal Tumor in Relation to Biological Behavior and Tumor Microenvironment.

Abstract:

Introduction: Transmissible venereal tumor (TVT) is a neoplasia characterized by the neoplastic cell not being host-specific. It relies on the interindividual transfer of clones of neoplastic cells originating thousands of years ago in a canine founder individual. It utilizes mechanisms involved in metastasis for its transmission. Its behavior, similar to malignant neoplasms, and its ability to evade the immune system are subjects of ongoing research. In this study, we evaluated TP53 gene mutations related to P53 expression. CXCL8 expression is considered crucial for immunovigilance modulation and the interaction of tumor cells with endothelial cells in angiogenesis. **Methods:** TP53 mutation analysis via Sanger Sequencing. P53 and CXCL8 immunophenotyping via Immunohistochemistry for 18 cases from the Andean region of Colombia and 17 cases from São Paulo, Brazil. **Results:** The TP53 sequence excluded nonsynonymous mutations. Nevertheless, TVT exhibited nucleotide polymorphism accepted as synonymous mutations that presented different codons in the two geographic regions. P53 immunophenotyping showed low expression in tumor cells in both groups, suggesting a low apoptotic rate. The study identified high CXCL8 expression, providing a deeper understanding of the cytokine profile that this tumor employs to modulate its survival. **Discussion:** The discovery of synonymous mutations in the TP53 gene may be related to the transcription and subsequent quantification of P53. However, the statistical model in this study found no evidence linking low P53 expression to the presence or absence of mutations. Additionally, the codon location of the three mutations found was different according to the geographic region, and cases with mutations had P53 expression in the cytoplasm. The high expression of CXCL8 and other cytokines evaluated in parallel studies suggests that this cell leverages the pleiotropic and antagonistic capacity of these molecules to ensure its survival. **Conclusions:** Synonymous mutations in TP53 in TVT exhibit regional differences, indicating the existence of epigenetic and environmental factors that have led to the selection of subclones in different geographic environments. Moreover, mutations are associated with P53 expression in the cytoplasm, possibly due to issues in phosphorylation and protein transport. The elevated expression of CXCL8, as part of TVT's cytokine profile and its correlation with biological behavior, sparks special interest in using TVT as a study model in carcinogenesis and the development of treatments for autoimmune diseases.

Keywords: TVT, Mutations, TP53, P53, CXCL8.

Apresentação

A dissertação foi subdividida em dois capítulos: o primeiro traz a introdução, revisão bibliográfica, objetivos, metodologia, resultados e a discussão. O segundo consiste no manuscrito para submissão no periódico científico *Frontiers in Oncology*, ao final traz as interpretações no item *Conclusão*.

CAPÍTULO 1

1. Introdução

Na Medicina Veterinária e Humana, o diagnóstico, tratamento e controle da progressão do câncer representam expresso desafio técnico devido à complexidade dos mecanismos envolvidos. Análises detalhadas do perfil gênico, transcriptômico e molecular permitem maior abrangência das interações entre o tumor, hospedeiro e o microambiente (Chung, et al 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima mais de 20 milhões de novos casos de câncer para 2025, os quais 80% impactarão os países em desenvolvimento. Em 2018, foram diagnosticados 18 milhões de novos casos. Em razão disso, 10 milhões de mortes projetadas (Bray, F. et al 2018).

Em animais, não se tem conhecimento de dados globais. Estima-se um de cada quatro cães que desenvolvem câncer vem a óbito. Assim, é preciso investigações aprofundadas que permitam compressão dos processos de carcinogênese (Adams, et al 2010; Stromberg, 2017).

No câncer as abordagens de diagnóstico e terapêutica estão em constante evolução; é imprescindível aprofundar a compreensão das etapas da carcinogênese e identificar genes com funções condutoras que atuam na progressão, proliferação e metástase (Youn, A.; Simon, R 2011); da mesma forma, novos genes, bem como a função das sequências de DNA/RNA tornam-se necessários (Passos, G. A.; Bertrand, J. C 2010).

Na pesquisa de eventos relacionados à carcinogênese comparada, o cão é fundamental, por exibir similaridades biológicas, epidemiológicas, clínicas e bioquímicas com os humanos e compartilha ambiente e costumes com seus proprietários. Estudos da carcinogênese nesta espécie, sem dúvidas podem trazer valiosas informações para ambas espécies neste mesmo sentido (Kumaraguruparan, 2006; Casteleyn, 2012; Tae-min, Kim, 2020)

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) é considerado um dos mais antigos, representando o sucesso na evolução do câncer, bem como uma transição biológica incomum de um organismo multicelular para uma forma parasitária coespecífica assexuada. Além disso, ele oferece oportunidades para estudos da carcinogênese. (Ujvari, B., et al. 2016; Baez-ortega. et al 2019; Baez-ortega. et al 2019; Ramirez, RR. et al. 2010).

A assinatura biológica desse tumor contém biomarcadores que permitem avaliar susceptibilidade, resistência e possível prognóstico. Em alguns casos estabelecer o perfil de pacientes que podem responder melhor ao tratamento ou mesmo indicar o comportamento biológico do tumor (Sizova, D, 2007; Penet, 2014).

Pesquisas no TVT poderá trazer compreensão da evolução e do comportamento, inclusive dos aspectos relacionados as neoplasias metastáticas que se desenvolvem nos animais e nos humanos (Pearse, 2012, Belov, K. 2012; Hayes, et al 1983, Rechavi, et al. 1991).

8. Conclusão

A mudança de posição observada nos códons avaliados pode indicar que em sua evolução o TVT desenvolveu uma estratégia diferente da humana para driblar os mecanismos de apoptose mediados pelo *TP53*.

A preservação da sequência de aminoácidos no segmento de interesse do gene *TP53* nos espécimes de estudo e nos controles sem neoplasia sugere que a estrutura do gene nos 4 pontos de união ao DNA avaliados não apresenta alterações. Esse achado indica que a progressão tumoral não depende do *TP53* e poderia ser explicada pelo entendimento dos mecanismos de evasão e modulação do sistema imunológico, os quais incluem a capacidade de secreção de citocinas e fatores de crescimento, além da capacidade de regular a diferenciação das células imunitárias e as células estromais.

A descoberta de uma mutação sinônima no polimorfismo de um único nucleotídeo em TVT, que não compromete a sequência de aminoácidos nos domínios de ligação ao DNA, juntamente com a baixa expressão de *P53* nas amostras avaliadas, sugere que essa mutação compromete a estrutura ou a quantidade da proteína codificada. No entanto, são necessários estudos futuros para avaliar a estrutura dessa proteína e confirmar essa nova hipótese.

As características de sinergismo, antagonismo, redundância e plasticidade de CXCL8 são mecanismos-chave na progressão desta neoplasia. A alta expressão desta

citocina, juntamente com achados de transcriptômica previamente descritos, tornam este tumor um potencial modelo para o estudo da indução de Netose, bem como um modelo *in vitro* para a avaliação de tratamentos de imunoterapia anti-IL8.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA*

- Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, Sharma A, Halawa A. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: current concepts and future therapeutic approaches. *World J Transplant.* (2020) 10(2):29–46. doi: 10.5500/wjt.v10.i2.29
- Adams VJ, Evans KM, Sampson J, Wood JL. Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *J Small Anim Pract.* 2010;51(10):512-524. doi:10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x
- Adeegbe DO, Nishikawa H. Natural and induced T regulatory cells in cancer. *Front Immunol.* 2013;4:190. Published 2013 Jul 11. doi:10.3389/fimmu.2013.00190
- Ahlers, Jeffrey & Belyakov, Igor. (2009). Memories that last forever: Strategies for optimizing vaccine T-cell memory. *Blood.* 115. 1678-89. doi:10.1182/blood-2009-06-227546.
- Ahrim Youn, Richard Simon, Identifying cancer driver genes in tumor genome sequencing studies, *Bioinformatics*, Volume 27, Issue 2, 15 January 2011, Pages 175–181, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq630>
- Akkoc A, Nak D, Demirel A, Şimşek G. Immunohistochemical characterization of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in canine transmissible venereal tumors. *Biotech Histochem.* 2017;92(2):100-106. doi:10.1080/10520295.2016.1259500
- Alzate JM, Montoya-Florez LM, Pérez JE, Rocha NS, Pedraza-Ordóñez FJ. The role of the multi-drug resistance 1, *p53*, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Vet Clin Pathol.* 2019;48(4):730-739. doi:10.1111/vcp.12805
- Amaral AS (2005). Transmissible canine venereal tumor: critérios citológicos de malignidade e caracterização citomorfológica correlacionada a imunocitoquímica e lesões de DNA. (PhD thesis, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu).
- Amaral, A.S., Gaspar, L.F.J., Bassani-Silva, S. and Rocha, N.S. (2004) Cytological Diagnosis of Transmissible Venereal Tumor in the Region of Botucatu, Brazil (Descriptive Study: 1994 to 2003). *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 99, 167-171.
- Baez-Ortega A, Gori K, Strakova A, et al. Somatic evolution and global expansion of an ancient transmissible cancer lineage. *Science.* 2019;365(6452):eaau9923. doi:10.1126/science.aau9923
- Balasundaram A, Doss CGP. Unraveling the Structural Changes in the DNA-Binding Region of Tumor Protein *p53* (*TP53*) upon Hotspot Mutation *p53* Arg248 by Comparative Computational Approach. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(24):15499. <https://doi.org/10.3390/ijms232415499>
- Ballesteros Fêo H, Montoya Flórez L, Yamatogi RS, et al. Does the tumour microenvironment alter tumorigenesis and clinical response in transmissible venereal tumour in dogs? *Vet Comp Oncol.* 2018;16(3):370-378. doi:10.1111/vco.12388
- Ballesteros, F.H.; Montoya, L.M.; Yamatogi, R.S.; Duzannski, A. P.; Araújo, J.P.; Oliveira, R.A.; Rocha, N.S. Does genetic alterations alter tumorigenesis in transmissible venereal tumor in dogs? *Cienc Rural*, in press, 2020. doi.org/10.1590/0103-8478cr20200082
- Barozzi P, Luppi M, Facchetti F, et al. Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors [published correction appears in *Nat Med.* 2003 Jul;9(7):975]. *Nat Med.* 2003;9(5):554-561. doi:10.1038/nm862

*ASSOCIACAO BRASILEIRA DE NORMAS TECNICAS. NBR 10520/2023.

- Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1825(1):29-36. doi:10.1016/j.bbcan.2011.10.001
- Belov K. Contagious cancer: lessons from the devil and the dog. *Bioessays*. 2012;34(4):285-292. doi:10.1002/bies.201100161
- Bendrik C, Dabrosin C. Estradiol increases IL-8 secretion of normal human breast tissue and breast cancer *in vivo*. *J Immunol*. 2009;182(1):371-378. doi:10.4049/jimmunol.182.1.371
- Bièche I, Chavey C, Andrieu C, et al. CXC chemokines located in the 4q21 region are up-regulated in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(4):1039-1052. doi:10.1677/erc.1.01301
- Bode, A., Dong, Z. Cancer prevention research — then and now. *Nat Rev Cancer* 9, 508–516 (2009). <https://doi.org/10.1038/nrc2646>
- Boettcher S, Miller PG, Sharma R, et al. A dominant-negative effect drives selection of *TP53* missense mutations in myeloid malignancies. *Science*. 2019;365(6453):599-604. doi:10.1126/science.aax3649
- Boire A, Covic L, Agarwal A, Jacques S, Sherifi S, Kuliopulos A. PAR1 is a matrix metalloprotease-1 receptor that promotes invasion and tumorigenesis of breast cancer cells. *Cell*. 2005;120(3):303-313. doi:10.1016/j.cell.2004.12.018
- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68, p. 394–424, 2018. doi: 10.3322/caac.21492
- Brosh, R., Rotter, V. When mutants gain new powers: news from the mutant *p53* field. *Nat Rev Cancer* 9, 701–713 (2009). <https://doi.org/10.1038/nrc2693>
- Bullock, A. N., Henckel, J., & Fersht, A. R. (2000). Quantitative analysis of residual folding and DNA binding in mutant *p53* core domain: definition of mutant states for rescue in cancer therapy. *Oncogene*, 19(10), 1245-1256.
- Bullock, A., Henckel, J. & Fersht, A. Análisis cuantitativo del plegamiento residual y la unión del ADN en el dominio central *p53* mutante: definición de estados mutantes para el rescate en la terapia del cáncer. *Oncogen* 19 , 1245–1256 (2000). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203434>
- Bykov, V., Eriksson, S., Bianchi, J. et al. Targeting mutant *p53* for efficient cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 18, 89–102 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.109>
- Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(3):217-251. doi:10.1038/s41423-023-00974-6
- Casteleyn C, Sleenckx N, De Spiegelaere W, Heindryckx F, Coulon S, Van Steenkiste C. New therapeutic targets in veterinary oncology: man and dog definitely are best friends. *Vet J*. 2013;195(1):6-7. doi:10.1016/j.tvjl.2012.06.011
- Chaffer CL, Weinberg RA. How does multistep tumorigenesis really proceed?. *Cancer Discov*. 2015;5(1):22-24. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0788
- Chavey C, Bibeau F, Gourgou-Bourgade S, et al. Oestrogen receptor negative breast cancers exhibit high cytokine content. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R15. doi:10.1186/bcr1648
- Chiang HC, Liao AT, Jan TR, et al. Gene-expression profiling to identify genes related to spontaneous tumor regression in a canine cancer model. *Vet Immunol Immunopathol*. 2013;151(3-4):207-216. doi:10.1016/j.vetimm.2012.11.009
- Chin, K.-V., Ueda, K., Pastan, I., and Gottesman, M. M. (1992). Modulation of Activity of the Promoter

of the Human MDR 1 Gene by Ras and P53. *Science* 255, 459–462. doi:10.1126/science.1346476

Choi YK, Kim CJ. Sequence analysis of canine LINE-1 elements and *p53* gene in canine transmissible venereal tumor. *J Vet Sci.* 2002;3(4):285-292.

Chou PC, Chuang TF, Jan TR, et al. Effects of immunotherapy of IL-6 and IL-15 plasmids on transmissible venereal tumor in beagles. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009;130(1-2):25-34. doi:10.1016/j.vetimm.2009.01.002

Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(1):23-32. doi:10.1016/j.semcancer.2011.12.004

Chung IF, Chen CY, Su SC, et al. DriverDBv2: a database for human cancer driver gene research. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D975-D979. doi:10.1093/nar/gkv1314

Crossin KL, Krushel LA. Cellular signaling by neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. *Dev Dyn.* 2000 Jun;218(2):260-79. doi: 10.1002/(SICI)1097-0177(200006)218:2<260::AID-DVDY3>3.0.CO;2-9. PMID: 10842356.

Davies, O., Szladovits, B., Polton, G., Garden, O. A., Leo, C., & Lara-Garcia, A. (2018). Prognostic significance of clinical presentation, induction and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma in the United Kingdom. *Veterinary and comparative oncology*, 16(2), 276–287. <https://doi.org/10.1111/vco.12378>

de León Joel, Pareja Arturo. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz. Med.* 2018 Jul [citado 2022 Nov 29] ; 18(3): 80-89. Doi: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11>.

Debray D, Baudouin V, Lacaille F, Charbit M, Rivet C, Harambat J, et al. De novo malignancy after solid organ transplantation in children. *Transplant Proc.* (2009) 41(2):674–5. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.12.020

Decker B, Davis BW, Rimbault M, et al. Comparison against 186 canid whole-genome sequences reveals survival strategies of an ancient clonally transmissible canine tumor. *Genome Res.* 2015;25(11):1646-1655. doi:10.1101/gr.190314.115

Devarajan P, Johnston JJ, Ginsberg SS, Van Wart HE, Berliner N. Structure and expression of neutrophil gelatinase cDNA. Identity with type IV collagenase from HT1080 cells. *J Biol Chem.* 1992;267(35):25228-25232.

Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (ptld) in pediatric kidney transplantation: a report of the north American pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS)1. *Transplantation.* (2001) 71(8):1065–8. doi: 10.1097/00007890-200104270-00010

Do Amaral, Anne Santos et al. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Revista Portuguesa de ciências veterinárias*, v. 103, n. 8, p. 253-260, 2007.

Do JH, Oh SH, Song EJ, Chung JS, Kang CD, Lee EY. Treatment Outcome of Multidrug Resistance Related mRNA Expression and c-Jun-N-Terminal Kinase Activity in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Korean J Lab Med.* 2007 Aug;27(4):229-236. Korean. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2007.27.4.229>

Dong F, Qin X, Wang B, et al. ALKBH5 Facilitates Hypoxia-Induced Paraspeckle Assembly and IL8 Secretion to Generate an Immunosuppressive Tumor Microenvironment. *Cancer Res.* 2021;81(23):5876-5888. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-1456

Duncan, A.; Nogueira, D.; Ricks, R.; Kuo, H.-C.; Ravindranath, L.; Dobi, A.; Cullen, J.; Srivastava, S.; Castanha, GT; Petrovics, G.; e outros. Associação de polimorfismos de nucleotídeo único *TP53* com câncer de próstata em uma coorte de homens com diversidade racial. *Biomedicinas* 2023, 11, 1404. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051404>

Ehrlich P. The Collected Papers of Paul Ehrlich. Proc R Soc Med. 1957;50(3):210.

Eisenmann ED, Stromatt JC, Fobare S, Huang KM, Buelow DR, Orwick S, Jeon JY, Weber RH, Larsen B, Mims AS, Hertlein E, Byrd JC, Baker SD. TP-0903 está activo en modelos preclínicos de leucemia mieloide aguda con mutación/deleción de *TP53*. Cánceres _ 2023; 15(1):29. <https://doi.org/10.3390/cancers15010029>

Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1992;20(6):479-489. doi:10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x

Elmira Roshani Asl, Davoud Rostamzadeh, Pascal H.G. Duijf, Sahar Mafi, Behnaz Mansoori, Shirin Barati, William C. Cho, Behzad Mansoori, Mutant *P53* in the formation and progression of the tumor microenvironment: Friend or foe, Life Sciences, 315, 2023, 121361, ISSN 0024-3205, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121361>.

Farawela, H. M., M. El-Ghamrawy, M. S. Farhan, R. Soliman, S. M. Yousry, and H. A. Abdel Rahman, "Association between Duffy antigen receptor expression and disease severity in sickle cell disease patients", Hematology, vol. 21, issue 8: Taylor & Francis, pp. 474-479, 2016.

Flórez MM, Fêo HB, da Silva GN, et al. Cell cycle kinetics, apoptosis rates and gene expressions of MDR-1, *TP53*, BCL-2 and BAX in transmissible venereal tumour cells and their association with therapy response. Vet Comp Oncol. 2017;15(3):793-807. doi:10.1111/vco.12220

Fulchiero R., Amaral S. Doença linfoproliferativa pós-transplante após transplante renal pediátrico. Frontiers in Pediatrics.10-2022. DOI=10.3389/fped.2022.1087864

G. Rechavi, N. Katzir, B. Ramot, Kaposi's sarcoma among AIDS patients: Transmissible venereal tumour by cell engraftment?, Medical Hypotheses, 34, 4, 1991, 338-341, ISSN 0306-9877, [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90051-Y](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90051-Y).

G.J. Graham, M. Locati, A. Mantovani, A. Rot, M. Thelen, The biochemistry and biology of the atypical chemokine receptors, Immunology Letters, Volume 145, Issues 1–2, 2012, Pages 30-38, ISSN 0165-2478, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.04.004>.

Ganguly B, Das U, Das AK. Canine transmissible venereal tumour: a review. Vet Comp Oncol. 2016;14(1):1-12. doi:10.1111/vco.12060

Gao Xiaolei, Zheng Xuan, Zhang Yixin, Dong Liying, Sun Liangjie, Zhao Na, Ding Chong, Ma Zeyun, Wang Yixiang. Deficient or R273H and R248W Mutations of *p53* Promote Chemoresistance to 5-FU via TCF21/CD44 Axis-Mediated Enhanced Stemness in Colorectal Carcinoma. Frontiers in Cell and Developmental Biology-9, 2022 DOI=10.3389/fcell.2021.788331. ISSN=2296-634X

Gaspar LFJ, Ferreira I, Colodel MM, Brandão CVS, Rocha NS. Spontaneous canine transmissible venereal tumor: cell morphology and influence on P-glycoprotein expression. Turk J Vet Anim Sci 2010; 34: 447–454.

Goridis, C, and J F Brunet. "NCAM: structural diversity, function and regulation of expression." Seminars in cell biology vol. 3,3 (1992): 189-97. doi:10.1016/s1043-4682(10)80015-7

Gujam FJ, McMillan DC, Mohammed ZM, Edwards J, Going JJ. The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer. Br J Cancer. Sep 29;113(7):1066-74. doi: 10.1038/bjc.2015.287. 2015.

Gujam FJA, Edwards J, Mohammed ZMA, Going JJ, McMillan DC. The relationship between the tumour stroma percentage, clinicopathological characteristics and outcome in patients with operable ductal breast cancer. Br J Cancer. Jul 8;111(1):157-65. doi: 10.1038/bjc.2014.279, 2014

Hainaut P, Pfeifer GP. Somatic *TP53* Mutations in the Era of Genome Sequencing. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(11):a026179. Published 2016 Nov 1. doi:10.1101/cshperspect.a026179

Hanel, W., Marchenko, N., Xu, S., Xiaofeng Yu, S., Weng, W., & Moll, U. (2013). Two hot spot mutant *p53* mouse models display differential gain of function in tumorigenesis. *Cell Death & Differentiation*, 20(7), 898-909.

Hayes HM Jr, Biggar RJ, Pickle LW, Hoover R, Toft JD 2nd. Canine transmissible venereal tumor: a model for Kaposi's sarcoma?. *Am J Epidemiol.* 1983;117(1):108-109. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113505

Hlatky L, Hahnfeldt P. Beyond the cancer cell: progression-level determinants highlight the multiscale nature of carcinogenesis risk. *Cancer Res.* 2014;74(3):659-664. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-2508

Ho MM, Hogge DE, Ling V. MDR1 and BCRP1 expression in leukemic progenitors correlates with chemotherapy response in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol.* 2008;36(4):433-442. doi:10.1016/j.exphem.2007.11.014

Hornblum AM. They were cheap and available: prisoners as research subjects in twentieth century America. *BMJ.* 1997;315(7120):1437-1441. doi:10.1136/bmj.315.7120.1437

Hsiao YW, Liao KW, Chung TF, Liu CH, Hsu CD, Chu RM. Interactions of host IL-6 and IFN-gamma and cancer-derived TGF-beta1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunol Immunother.* 2008;57(7):1091-1104. doi:10.1007/s00262-007-0446-5

Hsiao YW, Liao KW, Hung SW, Chu RM. Effect of tumor infiltrating lymphocytes on the expression of MHC molecules in canine transmissible venereal tumor cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2002;87(1-2):19-27. doi:10.1016/s0165-2427(02)00026-0

Hsiao YW, Liao KW, Hung SW, Chu RM. Effect of tumor infiltrating lymphocytes on the expression of MHC molecules in canine transmissible venereal tumor cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2002;87(1-2):19-27. doi:10.1016/s0165-2427(02)00026-0

Huxley-Jones J, Pinney JW, Archer J, Robertson DL, Boot-Handford RP. Back to basics--how the evolution of the extracellular matrix underpinned vertebrate evolution. *Int J Exp Pathol.* 2009;90(2):95-100. doi:10.1111/j.1365-2613.2008.00637.x

Inca. Incidência de cancer no Brasil – Estimativa 2016. Acesso em: 22 jul. 2020. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>>.

J.-M. Schwartzman, P.H. Duijf, R. Sotillo, C. Coker, R. Benezra. Mad2 is a critical mediator of the chromosome instability observed upon Rb and *p53* pathway inhibition. *Cancer Cell*, 19 (2011), pp. 701-714. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.04.017>

Jenkins L, Jungwirth U, Avgustinova A, et al. Cancer-Associated Fibroblasts Suppress CD8+ T-cell Infiltration and Confer Resistance to Immune-Checkpoint Blockade. *Cancer Res.* 2022;82(16):2904-2917. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-4141

Jimbo N, Ohbayashi C, Fujii T, Takeda M, Mitsui S, Tsukamoto R, Tanaka Y, Itoh T, Maniwa Y. Implication of cytoplasmic *p53* expression in pulmonary neuroendocrine carcinoma using next-generation sequencing analysis. *Histopathology.* 2024 Jan;84(2):336-342. doi: 10.1111/his.15059. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37814580.

Joerger, A. C., & Fersht, A. R. (2007). Structural biology of the tumor suppressor *p53* and cancer-associated mutants. *Advances in cancer research*, 97, 1-23.

Jürgensmeier JM, Xie Z, Deveraux Q, Ellerby L, Bredesen D, Reed JC. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(9):4997-5002. doi:10.1073/pnas.95.9.4997

Katzir N, Rechavi G, Cohen JB, et al. "Retroposon" insertion into the cellular oncogene *c-myc* in canine transmissible venereal tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(4):1054-1058. doi:10.1073/pnas.82.4.1054

Ke, CH., Tomiyasu, H., Lin, YL. et al. El tumor venéreo transmisible canino establecido en ratones inmunodeficientes reprograma los perfiles de expresión génica asociados con un microambiente tumoral favorable para permitir la malignidad del cáncer. BMC Vet Res 18 , 4 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03093-4>

Kennedy, M.C., Lowe, S.W. Mutant *p53*: it's not all one and the same. Cell Death Differ 29, 983–987 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00989-y>

Khadiullina R, Mirgayazova R, Davletshin D, Khusainova E, Chasov V, Bulatov E. Evaluación de la estabilidad térmica de las proteínas mutantes *p53* mediante fluorimetría diferencial de barrido. vida _ 2023; 13(1):31. <https://doi.org/10.3390/life13010031>

Kim TM, Yang IS, Seung BJ, et al. Cross-species oncogenic signatures of breast cancer in canine mammary tumors. Nat Commun. 2020;11(1):3616. Published 2020 Jul 17. doi:10.1038/s41467-020-17458-0 (Tae Min)

Kitchlu A, Dixon S, Dirk JS, Chanchlani R, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, et al. Elevated risk of cancer after solid organ transplant in childhood: a population-based cohort study. Transplantation. (2019) 103(3):588–96. doi: 10.1097/TP.0000000000002378

Kumaraguruparan R, Prathiba D, Nagini S. Of humans and canines: Immunohistochemical analysis of PCNA, Bcl-2, *p53*, cytokeratin and ER in mammary tumours. Research in Veterinary Science. 2006 Oct;81(2):218-224. DOI: 10.1016/j.rvsc.2005.08.002.

Lee, J. G., Ahn, J. H., Jin Kim, T., Ho Lee, J., & Choi, J. H. (2015). Mutant *p53* promotes ovarian cancer cell adhesion to mesothelial cells via integrin $\beta 4$ and Akt signals. Scientific reports, 5(1), 1-12.

Liao KW, Hung SW, Hsiao YW, Bennett M, Chu RM. Canine transmissible venereal tumor cell depletion of B lymphocytes: molecule(s) specifically toxic for B cells. Vet Immunol Immunopathol. 2003;92(3-4):149-162. doi:10.1016/s0165-2427(03)00032-1

Liu Q, Li A, Tian Y, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2016;31:61-71. doi:10.1016/j.cytogfr.2016.08.002

Ma X, Yu H. Global burden of cancer. Yale J Biol Med. 2006;79(3-4):85-94.

Manning J, Indrova M, Lubyova B, et al. Induction of MHC class I molecule cell surface expression and epigenetic activation of antigen-processing machinery components in a murine model for human papilloma virus 16-associated tumours. Immunology. 2008;123(2):218-227. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02689.x

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205

Mantovani A, Allavena P, Sica A. Tumour-associated macrophages as a prototypic type II polarised phagocyte population: role in tumour progression. Eur J Cancer. 2004;40(11):1660-1667. doi:10.1016/j.ejca.2004.03.016

Mascarenhas, Mariana B. et al. Immunohistochemical study of genital and extragenital forms of canine transmissible venereal tumor in Brazil. Pesquisa Veterinária Brasileira [online]. 2014, v. 34, n. 3 [Accessed 29 November 2022], pp. 250-254. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000300009>

Mayo, L. D., & Donner, D. B. (2001). A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway promotes translocation of Mdm2 from the cytoplasm to the nucleus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(20), 11598-11603.

Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. Nuevos conocimientos sobre la inmunoección del cáncer y sus tres fases componentes: eliminación, equilibrio y escape. Curr Opin Immunol. 2014; 27 : 16-25. doi: 10.1016 / j.coi.2014.01.004.

- Moore AE, Rhoads CP, Southam CM. Homotransplantation of human cell lines. *Science*. 1957;125(3239):158-160. doi:10.1126/science.125.3239.158
- Mukaratirwa, S.; Gruys, E. Canine transmissible venereal tumour: Cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. *A review. Vet Q.* 25, n.3, p.101-111, 2003.
- Murchison EP, Wedge DC, Alexandrov LB, et al. Transmissible [corrected] dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage [published correction appears in *Science*. 2014 Feb 14;343(6172):730]. *Science*. 2014;343(6169):437-440. doi:10.1126/science.1247167
- Murgia C, Pritchard JK, Kim SY, Fassati A, Weiss RA. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*. 2006;126(3):477-487. doi:10.1016/j.cell.2006.05.051
- Murphy G, Gavrilovic J. Proteolysis and cell migration: creating a path?. *Curr Opin Cell Biol*. 1999;11(5):614-621. doi:10.1016/s0955-0674(99)00022-8
- Opdenakker G, Masure S, Grillet B, Van Damme J. Cytokine-mediated regulation of human leukocyte gelatinases and role in arthritis. *Lymphokine Cytokine Res*. 1991;10(4):317-324.
- Parker, H.G.; Ostrander, E.A. Hiding in plain view—an ancient dog in the modern world. *Sci*. 343, p.376-378, 2014.
- Passos, G. A.; Bertrand, J. C. Projeto Transcriptoma. Análise da Expressão Gênica em Larga Escala Usando DNA – Arrays. *Biotec Ciên Desenv*. P. 34-37, 2010
- Pearse, Anne-Maree & Swift, Kate & Hodson, Pamela & Hua, Bobby & McCallum, Hamish & Pyecroft, Stephen & Taylor, Robyn & Eldridge, Mark & Belov, Katherine. (2012). Evolution in a transmissible cancer: A study of the chromosomal changes in devil facial tumor (DFT) as it spreads through the wild Tasmanian devil population. *Cancer genetics*. 205. 101-12. doi: 10.1016/j.cancergen.2011.12.001.
- Penet, M.F.; Krishnamachary, B.; Chen, Z.; Jin, J.; Bhujwalla, Z.M. Molecular imaging of the tumor microenvironment for precision medicine and theranostics. *Adv Cancer Res*. 124, p.235–56, 2014. doi: 10.1016/B978-0-12-411638-2.00007-0
- Peng, K., Zhang, Y., Liu, D. et al. MMP2 es un biomarcador relacionado con la inmunoterapia y se correlaciona con el infiltrado de fibroblastos asociado al cáncer en el melanoma. *Cancer Cell Int* 23 , 26 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02862-5>
- Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med*. (1990) 323(25):1767–9. doi: 10.1056/NEJM199012203232510
- Penn I. Tumors arising in organ transplant recipients. *Adv Cancer Res*. 1978;28:31-61. doi:10.1016/s0065-230x(08)60645-4
- Pérez, J.; Day, M.J.; Mozos, E. Immunohistochemical study of the local inflammatory infiltrate in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Vet Immunol Immunopathol*. 64, n.2, p.133-147, 1998.
- Petrara MR, Giunco S, Serraino D, Dolcetti R, De Rossi A. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment. *Cancer Lett*. (2015) 369(1):37–44. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.007
- Pukkila MJ, Kumpulainen EJ, Virtaniemi JA, Johansson RT, Halonen PM, Kellokoski JK, Kosunen AS, Nuutinen J, Kosma VM. Nuclear and cytoplasmic p53 expression in pharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic implications. *Head Neck*. 2002 Aug;24(8):784-91. doi: 10.1002/hed.10124. PMID: 12203805.
- Ramírez RR, García JCJA, Nevárez GAM, et al. Transmissible venereal tumor with metastasis to a spleen hemangioma in a bitch. *Vet Mex*. 2010;41(4):305-310.
- Rawlings NG, Simko E, Bebachuk T, Caldwell SJ, Singh B. Localization of integrin alpha(v)beta3 and

vascular endothelial growth factor receptor-2 (KDR/Flk-1) in cutaneous and oral melanomas of dog. *Histol Histopathol.* 2003;18(3):819-826. doi:10.14670/HH-18.819

Rebbeck, C.A.; Thomas, R.; Breen, M.; Leroi, A.M.; Burt, A. Origins and evolution of a transmissible cancer. *Evolution.* 63, n.9, p.2340-2349, 2009.

Rubtsov YP, Rasmussen JP, Chi EY, et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity.* 2008;28(4):546-558. doi:10.1016/j.immuni.2008.02.017

Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, Amaral FA. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(5):593-619. doi:10.1586/1744666X.2014.894886

Sánchez Jiménez, J., Gómez Ángel, D., & Galera Ruiz, H.. (2003). Valor pronóstico del parámetro inmunohistoquímico *p53* en los estadios I y II del carcinoma epidermoide de lengua móvil. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 25(5), 280-287. Recuperado en 29 de noviembre de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582003000500005&lng=es&tlng=es.

Santos, F.G.A.; Vasconcelos, A.C.; Nunes, J.E.S.; Cassali, G.D.; Paixao, T.A.; Moro, L. The canine Transmissible Venereal Tumor – General Aspects and Molecular Approach (Review). *Biosci J.* 21, p. 41-53, 2005.

Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Großhennig A, Hussein K, et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation.* (2013) 95(1):240–6. doi: 10.1097/TP.0b013e318277e344

Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011 Mar 25;331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486. PMID: 21436444.

Schulz-Heddergott R, Stark N, Edmunds SJ, Li J, Conradi LC, Bohnenberger H, et al. Therapeutic Ablation of Gain-of-Function Mutant *P53* in Colorectal Cancer Inhibits Stat3-Mediated Tumor Growth and Invasion. *Cancer Cell* (2018) 34(2):298–314.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.07.004

Sharp N. Mutations matter even if proteins stay the same. *Nature.* 2022 Jun;606(7915):657-659. doi: 10.1038/d41586-022-01091-6. PMID: 35676345.

Shen X, Song S, Li C, Zhang J. Synonymous mutations in representative yeast genes are mostly strongly non-neutral. *Nature.* 2022 Jun;606(7915):725-731. doi: 10.1038/s41586-022-04823-w. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35676473; PMCID: PMC9650438.

Sherborne AL, Lavergne V, Yu K, Lee L, Davidson PR, Mazor T, Smirnoff IV, Horvai AE, Loh M, DuBois SG, Goldsby RE, Neglia JP, Hammond S, Robison LL, Wustrack R, Costello JF, Nakamura AO, Shannon KM, Bhatia S, Nakamura JL. Somatic and Germline *TP53* Alterations in Second Malignant Neoplasms from Pediatric Cancer Survivors. *Clin Cancer Res.* 2017 Apr 1;23(7):1852-1861. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0610. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683180; PMCID: PMC5570538.

Siddle HV, Kaufman J. A tale of two tumours: comparison of the immune escape strategies of contagious cancers. *Mol Immunol.* 2013;55(2):190-193. doi:10.1016/j.molimm.2012.10.017

Siddle HV, Kaufman J. Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology.* 2015;144(1):11-20. doi:10.1111/imm.12377

Sizova, D.; Charbaut, E.; Delalande, F.; Poirier, F.; High, A.A.; Parker, F; Dorsselaer, A.V.; Duchesne, M.; Diu-Hercend, A. Proteomics analysis of brain tissue from an Alzheimer's disease mouse model by two-dimensional difference gel electrophoresis. *Neurobiology of Aging.* 28, p.357-370, 2007

Slapak EJ, Duitman J, Tekin C, Bijlsma MF, Spek CA. Matrix Metalloproteases in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Key Drivers of Disease Progression?. *Biology (Basel).* 2020;9(4):80. Published 2020 Apr 18. doi:10.3390/biology9040080

Sofia Karachrysafi, Polyxeni Georgiou, Dimitrios Kavvadas, Foteini Papafotiou, Sofia Isaakidou, Ioannis E. Grammatikakis & Theodora Papamitsou (2023) Immunohistochemical study of MMP-2, MMP-9, EGFR and IL-8 in decidual and trophoblastic specimens of recurrent pregnancy loss cases, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 36:1, DOI: 10.1080/14767058.2023.2218523

Southam CM. Homotransplantation of human cell lines. Bull N Y Acad Med. 1958;34(6):416-423.

Stockmann D, Ferrari HF, Andrade AL, Cardoso TC, Luvizotto MC. Detection of the tumour suppressor gene *TP53* and expression of *p53*, Bcl-2 and p63 proteins in canine transmissible venereal tumour. Vet Comp Oncol. 2011;9(4):251-259. doi:10.1111/j.1476-5829.2010.00260.x

Strakova A, Ní Leathlobhair M, Wang GD, et al. Mitochondrial genetic diversity, selection and recombination in a canine transmissible cancer. Elife. 2016;5:e14552. Published 2016 May 17. doi:10.7554/eLife.14552

Stromberg, P.C.; Meuten, D.J. Trimming Tumors for Diagnosis and Prognosis. In: Meuten DJ. Tumors in Domestic Animals. Quinta Edição. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc. p. 27-43, 2017.

Su S, Chen J, Yao H, et al. CD10+GPR77+ Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation and Chemoresistance by Sustaining Cancer Stemness. Cell. 2018;172(4):841-856.e16. doi:10.1016/j.cell.2018.01.009

Sullu Y, Demirag GG, Yildirim A, Karagoz F, Kandemir B. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 expression in invasive ductal carcinoma of the breast. Pathol Res Pract. 2011;207(12):747-753. doi:10.1016/j.prp.2011.09.010

Tang, Y., Yao, Y., & Wei, G. (2021). Unraveling the allosteric mechanism of four cancer-related mutations in the disruption of *p53*-DNA interaction. The Journal of Physical Chemistry B, 125(36), 10138-10148.

Taussing. M. J. Neoplasia: Processes in Pathology and Microbiology. Edit. Blackwell Scientific Publications. Second edition. Pag. 689 – 809. 1989.

Teijeira Á, Garasa S, Gato M, et al. CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity. Immunity. 2020;52(5):856-871.e8. doi:10.1016/j.immuni.2020.03.001

Templeton NS, Stetler-Stevenson WG. Identification of a basal promoter for the human Mr 72,000 type IV 636 Role of IL 8 and MMP 2 and 9 in breast cancer collagenase gene and enhanced expression in a highly metastatic cell line. Cancer Res; 51: 6190-3. 1991.

Thompson LR, Oliveira TG, Hermann ER, Chohanadisai W, Clarke SL, Montgomery MR. Distintos tipos de mutación de *TP53* exhiben una mayor sensibilidad a la ferroptosis independientemente de los cambios en la actividad de la proteína reguladora del hierro. Revista Internacional de Ciencias Moleculares. 2020; 21(18):6751. <https://doi.org/10.3390/ijms21186751>

Tiwari KP, Bhaiyat MI, Chikweto A, Inga A, Sharma RN and Pawaiya RVS (2014) Immunohistochemical detection of *p53* tumor suppressor protein in round cell tumors of dogs in grenada, West Indies. Adv. Anim. Vet. Sci. 2 (3S): 23 – 27. <http://dx.doi.org/10.14737/journal.aavs/2014/2.3s.23.27>

Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science. 2015 Jan 2;347(6217):78-81. doi: 10.1126/science.1260825.

Yasuda, K., Kato, S., Sakamoto, Y., Watanabe, G., Mashiko, S., Sato, A., Kakudo, Y., Ishioka, C."Induction of apoptosis by cytoplasmically localized wild-type *p53* and the S121F mutant super *p53*". Oncology Letters 3.5 (2012): 978-982.

Vázquez-Mota, N., Simón-Martínez, J., Córdova-Alarcon, E. et al. The T963C mutation of *TP53* gene does not participate in the clonal origin of canine TVT. Vet Res Commun 32, 187–191 (2008). <https://doi.org/10.1007/s11259-007-9013-y>

- Vilcek, J., & Feldmann, M. (2004). Historical review: Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics. *Trends in pharmacological sciences*, 25(4), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.02.011>
- Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):549-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2.
- Wang, Y. H., and Scadden, D. T. (2015). Harnessing the Apoptotic Programs in Cancer Stem-like Cells. *EMBO Rep*. 16, 1084–1098. doi:10.15252/embr.201439675
- Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1862-1869. doi:10.1245/s10434-010-0953-z
- Wculek SK, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature*. 2015 Dec;528(7582):413-417. DOI: 10.1038/nature16140.
- Welsh JS. Contagious cancer. *Oncologist*. 2011;16(1):1-4. doi:10.1634/theoncologist.2010-0301
- Xie K. Interleucina-8 y biología del cáncer humano. *Factor de crecimiento de citoquinas Rev*. 2001; 12 : 375–391. doi: 10.1016 / S1359-6101 (01) 00016-8
- Yan Stein, Ronit Aloni-Grinstein, Varda Rotter, Mutant *p53*: un actor potencial en la configuración de la diafonía tumor-estroma, *Journal of Molecular Cell Biology* , volumen 11, número 7, julio de 2019, páginas 600–604, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz071>
- Yan Stein, Ronit Aloni-Grinstein, Varda Rotter, Mutant *p53*—a potential player in shaping the tumor–stroma crosstalk, *Journal of Molecular Cell Biology*, Volume 11, Issue 7, July 2019, Pages 600–604, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz071>
- Zhou, X., Hao, Q., and Lu, H. (2019). Mutant *P53* in Cancer Therapy-The Barrier or the Path. *J. Mol. Cel Biol* 11, 293–305. doi:10.1093/jmcb/mjy072