

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/01/2026.

**EXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS RAS, 4E-BP1 E S6K1 EM
CÃES COM LINFOMA MULTICÊNTRICO OU CUTÂNEO E
SUA CORRELAÇÃO COM FATORES CLÍNICO-
PATOLÓGICOS**

Giovanna Gabrielle Cruvinel

Médica Veterinária

Jaboticabal/SP

2025

**Expressão das proteínas RAS, 4E-BP1 e S6K1 em Cães com
Linfoma Multicêntrico ou Cutâneo e sua Correlação com Fatores
Clínico-Patológicos**

Discente: Giovanna Gabrielle Cruvinel

Orientador: Prof. Dr. Andrigo Barboza de Nardi

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre
em Ciências Veterinária.

Jaboticabal/SP

2025

C957e

Cruvinel, Giovanna Gabrielle

Expressão das proteínas RAS, 4E-BP1 e S6K1 em Cães com Linfoma Multicêntrico ou Cutâneo e sua Correlação com Fatores Clínico-Patológicos
Giovanna Gabrielle Cruvinel -- Jaboticabal, 2025

63 p. : il., tabs., fotos
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Andrigo Barboza de Nardi

Coorientador: Carlos Eduardo Fonseca Alves

1. Imunohistoquímica. 2. mTORC1. 3. Neoplasias hematopoiéticas. 4.

Sinalização celular. I. Título.

REGISTRO DE IMPACTO

Este estudo representa um avanço significativo na oncologia veterinária ao destacar os marcadores 4E-BP1, S6K1 e RAS como potenciais alvos biológicos de relevância prognóstica e para a compreensão da biologia dos linfomas caninos. A validação desses achados em estudos futuros, com amostras ampliadas, análises funcionais e integração a abordagens moleculares avançadas, poderá consolidar seu papel como biomarcadores e abrir caminho para terapias mais precisas, com impacto direto não apenas na prática clínica veterinária, mas também na oncologia comparada.

IMPACT STATEMENT

This study represents a significant advance in veterinary oncology by highlighting 4E-BP1, S6K1, and RAS as potential biological targets of prognostic relevance and for understanding the biology of canine lymphomas. The validation of these findings in future studies, with larger sample sizes, functional analyses, and integration with advanced molecular approaches, may consolidate their role as biomarkers and pave the way for more precise therapies, with a direct impact not only on veterinary clinical practice but also on comparative oncology.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS RAS, 4E-BP1, S6K1 EM CÃES COM LINFOMA MULTICÊNTRICO OU CUTÂNEO E SUA CORRELAÇÃO COM FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

AUTORA: GIOVANNA GABRIELLE CRUVINEL

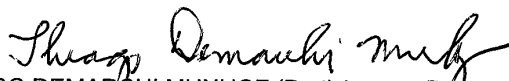
ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

COORIENTADOR: CARLOS EDUARDO FONSECA ALVES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências Veterinárias, área: Saúde Animal pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. CARLOS EDUARDO FONSECA ALVES (Participação Presencial)
Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal / FMVZ UNESP Botucatu



Prof. Dr. THIAGO DEMARCHI MUNHOZ (Participação Presencial)
Departamento de Clínica Veterinária / Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto/SP



Prof. Ass. Dr. IGOR LUZ SALARDANI SENHORELLO (Participação Presencial)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / FMVA UNESP Araçatuba

Jaboticabal, 28 de julho de 2025

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Giovanna Gabrielle Cruvinel, brasileira, nascida no município de São Carlos, Estado de São Paulo, em 19 de janeiro de 1996. Desde muito nova sonhava em contribuir com a ciência e a vida, especialmente retribuindo o amor aos animais. Em 2014 ingressou na Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário Central Paulista, sendo bolsista pelo programa Prouni. Neste período realizou estágio na Embrapa Pecuária Sudeste, com bolsa científica, onde no mesmo local concluiu duas iniciações científicas financiadas pela FAPESP e PIBIC, ambas com duração de um ano, tendo a oportunidade de realizar distintas publicações. Ainda, foi monitora voluntária da disciplina de Patologia Clínica Veterinária e monitora no Parque Ecológico de São Carlos, além de representante discente do Colegiado de Curso da referida instituição. Realizou cursos, estágios e participações em simpósios e congressos em áreas distintas. Além de estágio obrigatório curricular no Instituto Butantan em São Paulo, e na FCAV/UNESP. Em 23 de dezembro de 2018 obteve o grau de Médica Veterinária. Em 2020, ingressou no Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, da Unesp, Câmpus de Jaboticabal, na subárea específica de Patologia Clínica Veterinária, sob orientação do Prof. Tit. Aureo Evangelista Santana. Em agosto de 2023 ingressou no Mestrado acadêmico do Programa de Ciências Veterinárias da FCAV/UNESP, orientada inicialmente pelo Prof. Tit. Aureo Evangelista Santana (*In memoriam*), e posteriormente pelo Prof. Dr. Andriago Barboza de Nardi, além de ser coorientada pelo Prof. Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves, colaborador pela FMVZ/UNESP.

**“Nada na vida deve ser temido,
apenas compreendido. Agora é hora
de compreender mais, para que
possamos temer menos.”**

— *Marie Curie*

Dedicatória

Ao Prof. Dr. Aureo Evangelista Santana (*In memoriam*), gostaria de lhe agradecer por sua paixão pela FCAV/UNESP e pelo LPCV (Laboratório de Patologia Clínica Veterinária) e, acima de tudo, pela sua generosidade em compartilhar conhecimento por tantos anos, e para tantos. Obrigada por ter me recebido de tão bom grado desde a residência, até agora em meu retorno no mestrado. Obrigada por cada oportunidade, por acreditar em mim, e por sempre me incentivar. Talvez o senhor não soubesse, mas era o meu sonho estar aqui. Entendo a sua paixão por esse campus, ele é realmente belíssimo.

O professor Aureo não era apenas um mestre na pesquisa, ele acreditava no potencial de cada aluno, nos guiando e aconselhando com paciência e sabedoria, para àqueles que o procurava. Ele criou os seus filhos científicos livremente, algo que todos os que tiveram a oportunidade de trabalhar com ele sabem muito bem, nos dando independência para alcançarmos nossas metas. A porta de sua sala sempre se manteve semiaberta, de segunda a sexta, e muitas vezes até mesmo aos finais de semana. Para ele não tinha tempo ruim.

Gostaria que o meio acadêmico tivesse sido mais gentil com o senhor nos últimos tempos, por toda a sua trajetória. Que foi lindíssima! Quantas pessoas impactou e continuará ainda impactando, o senhor foi e sempre será pioneiro da Patologia Clínica Veterinária no Brasil.

Obrigada por tudo que nos deixou. Suas contribuições para a ciência e para a formação de tantos profissionais jamais serão esquecidas. Seguiremos em frente, com a sua memória nos guiando, honrando o seu exemplo e o seu compromisso com o conhecimento. Com eterna gratidão, de sua filha científica.

Encerro com um de seus trechos preferidos “*On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux*” - O Pequeno Príncipe.

Agradecimentos

À minha família, especialmente meus pais, Eliana e Jorge, agradeço por todo o incentivo, apoio e amor incondicional. São eles a base de todas as minhas conquistas. Ao meu irmão Guilherme, que desde cedo me inspira e impulsiona na vida acadêmica, e à minha irmã Jhoyce, pelo apoio fraterno que sempre me fortaleceu. São eles que me lembram da força que há em acreditar em si mesma.

Ao meu namorado Henrique, que esteve ao meu lado em cada desafio enfrentado, oferecendo suporte, compreensão e fé inabalável de que tudo daria certo.

Aos amigos que a vida acadêmica me presenteou, em especial aos residentes do LPCV, Gabriel, Eliana e Mariana, sou muito grata por todos os momentos juntos, pela parceria e por tornarem essa caminhada mais leve e memorável.

Às minhas amigas de longa data de São Carlos, Carolina, Karine e Yara agradeço pela amizade sólida e pelo apoio em cada decisão importante, sempre presentes com afeto, ainda que distantes fisicamente.

Agradeço imensamente à Dra. Letícia Abraão Anai, Médica Veterinária do LPCV, pela amizade, orientação e apoio constante ao longo desta jornada. Este trabalho só foi possível graças à base sólida proporcionada por sua pesquisa de doutorado, que certamente continuará gerando frutos relevantes.

Ao Prof. Dr. Andriago Barbosa de Nardi, agradeço o acolhimento e por ter aceitado me orientar neste projeto com tanta receptividade.

Sou igualmente grata ao meu coorientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves, pelo suporte técnico, dedicação e valiosas orientações durante a execução prática deste trabalho.

À Prof.^a Dra. Ana Cláudia, registro minha profunda gratidão pela generosidade em colaborar com as análises estatísticas, mesmo sendo fora de sua linha de pesquisa. Sua disponibilidade reforça que a docência, muitas vezes, se traduz em um gesto altruísta de compartilhar conhecimento.

Ao laboratório de imunohistoquímica do departamento de Patologia Animal da FMVZ/UNESP de Botucatu/SP, agradeço em especial a doutoranda Fernanda pelo treinamento técnico.

À equipe do LPCV da FCAV/UNESP, registro minha eterna gratidão, especialmente à Prof.^a Dra. Márcia Sobreira, por sua incansável dedicação,

generosidade e pelos valiosos conselhos que tanto contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço à todos os animais que fizeram parte deste estudo, e aos seus tutores.

Expresso minha sincera gratidão a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

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

SUMÁRIO

	Página
1.1 Introdução e Revisão de Literatura.....	1
1.2 Linfoma Multicêntrico e Cutâneo.....	1
1.3 Fatores Epidemiológicos e Perspectivas em Oncologia Comparada.....	3
1.4 Apresentações clínicas e ferramentas diagnósticas laboratoriais.....	5
1.5 Alterações laboratoriais em cães com linfoma multicêntrico e cutâneo	7
1.6 Tratamento do linfoma multicêntrico e cutâneo canino	7
1.7 Via de sinalização mTOR.....	8
1.8 4E-BP1 (<i>Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1</i>).....	11
1.9 S6K1 (<i>Ribosomal Protein S6 Kinase 1</i>)	12
1.10 Via de proliferação celular RAS	12
2. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	13
3. REFERÊNCIAS.....	13
<i>O presente capítulo apresenta o artigo científico de acordo com as normas para submissão à revista Research in Veterinary Science.</i>	<i>18</i>
<i>Investigação e Correlação Clínica Preliminar para a Identificação dos Padrões de Expressão das Proteínas da Via mTORC1, 4E-BP1 e S6K1 e da Proteína RAS em Cães com Linfoma Multicêntrico ou Cutâneo.....</i>	<i>19</i>
1. Introdução	20
2. OBJETIVO	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1 Seleção dos animais.....	21
3.2 Análises	23
3.2.1 Exame histopatológico.....	23
3.2.2 Imunohistoquímica.....	23
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5. RESULTADOS.....	27
5.1 Linfoma multicêntrico	27
5.1.2 Expressão proteica	27
5.2 Linfoma cutâneo	29
5.2.1 Expressão proteica	30
5.3 Comparação da expressão dos anticorpos no LM e LC canino.....	32

5.4 Análise de sobrevida associada à expressão dos anticorpos 4E-BP1, S6K1 e RAS.	33
6. <i>DISCUSSÃO</i>	34
7. <i>CONCLUSÃO</i>	38
8. <i>REFERÊNCIAS</i>	38

EXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS RAS, 4E-BP1, S6K1 EM CÃES COM LINFOMA MULTICÊNTRICO OU CUTÂNEO E SUA CORRELAÇÃO COM FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

RESUMO - O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum em cães e gatos, possuindo como apresentações clínicas as formas multicêntricas (LM) e cutânea (LC), entre outras. Pode acometer uma ampla variedade de órgãos como linfonodos, pele, fígado, baço, pulmões, medula óssea, do trato gastrointestinal e do sistema nervoso central. Essa distribuição sistêmica favorece o desenvolvimento de complicações, estando frequentemente associada a prognósticos desfavoráveis. Apesar de sua relevância clínica, ainda há carência de marcadores prognósticos específicos para o linfoma em animais domésticos. Estudos referem o uso de moléculas reguladoras da proliferação celular como possíveis marcadores prognósticos tumorais. A via mTORC1 tem papel central na regulação da proliferação celular e pode estar envolvida na patogênese dos linfomas. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a expressão das proteínas RAS, 4E-BP1 e S6K1 em cães com LM ou LC, através da técnica de imunohistoquímica, visando identificar potenciais alvos terapêuticos e prognósticos. Os resultados demonstraram que houve elevada expressão da proteína 4E-BP1 no grupo dos cães com LM (média de 11%) e naquele de cães com LC (média de 9%). Esses achados sugerem participação relevante dessa proteína e semelhante a da via mTORC1 na patogênese de ambas as formas. Já a proteína S6K1 apresentou expressão mais baixa, com médias de 6% no LM e 5% no LC, indicando ativação modesta da via, com discreta tendência de aumento no LM. A principal diferença foi observada na expressão de RAS, significativamente maior no LM (12%) em comparação ao LC (4%), sugerindo envolvimento diferencial dessa via na progressão do LM. Esses achados contribuem para a compreensão das vias moleculares associadas aos linfomas caninos e fornecem subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas na oncologia veterinária.

Palavras-chave: imunohistoquímica, mTORC1, neoplasias hematopoiéticas, sinalização celular

Expression of RAS, 4E-BP1, S6K1 proteins in dogs with multicentric or cutaneous lymphoma and its correlation with clinicopathological factors

ABSTRACT: Lymphoma is the most common hematopoietic neoplasm in dogs and cats, presenting in various clinical forms, among which the multicentric (ML) and cutaneous (CL) subtypes are the most recognized. It can affect a wide range of organs, including lymph nodes, skin, liver, spleen, lungs, bone marrow, gastrointestinal tract, and central nervous system. This systemic distribution favors the development of complications and is frequently associated with poor prognoses. Despite its clinical relevance, there is still a lack of specific prognostic markers for lymphoma in companion animals. Some studies have proposed that molecules involved in the regulation of cell proliferation may serve as potential prognostic markers in neoplasms. The mTORC1 signaling pathway plays a central role in cell proliferation control and may be implicated in the pathogenesis of lymphomas. Therefore, this study aimed to evaluate the expression of the proteins RAS, 4E-BP1, and S6K1 in dogs diagnosed with ML or CL, using the immunohistochemistry technique, in order to identify potential prognostic and therapeutic targets. The results demonstrated high expression of 4E-BP1 in both groups, with an average of 11% in ML and 9% in CL. These findings suggest a relevant involvement of this protein and indicate a comparable activation of the mTORC1 pathway in the pathogenesis of both subtypes. In contrast, S6K1 expression was lower, with averages of 6% in ML and 5% in CL, indicating modest pathway activation, with a slight tendency toward increased expression in ML. The most prominent difference was observed in RAS expression, which was significantly higher in ML (12%) compared to CL (4%), suggesting a differential involvement of this pathway in ML progression. These findings contribute to a better understanding of the molecular mechanisms underlying canine lymphomas and support the development of more targeted therapeutic strategies in veterinary oncology.

Keywords: Immunohistochemistry, mTORC1, hematopoietic neoplasms, signaling pathway

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Punção por Agulha Fina (PAF) de linfonodo poplíteo.....	6
Figura 2 - Protocolo CHOP de 19 semanas para tratamento de linfoma multicêntrico em cães.....	8
Figura 3 - Esquema das vias de sinalização celular mTORC1.....	20
Figura 4 - Imunohistoquímica de linfoma multicêntrico canino.....	25
Figura 5 - Análise de coloração imunohistoquímica utilizando o software Image J...	25
Figura 6 - Correlação entre os anticorpos analisados e parâmetros hematológicos em cães com linfoma cutâneo.....	28
Figura 7 - Gráfico de dispersão comparando a expressão de três marcadores imunohistoquímicos (4E-BP1, S6K1 e RAS) em casos de linfoma multicêntrico canino.....	29
Figura 8 - Correlação entre a expressão dos anticorpos S6K1 e RAS no LM canino.....	31
Figura 9 - Gráfico de dispersão comparando a expressão de três marcadores imunohistoquímicos (4E-BP1, S6K1 e RAS) em casos de linfoma cutâneo canino.....	32
Figura 10 - Expressão de três marcadores imunohistoquímicos (4E-BP1, P-AKT S6K1 e RAS) em casos de linfoma multicêntrico e linfoma cutâneo canino.....	33
Figura 11 - Curvas de Kaplan-Meier para análise de sobrevida em cães com linfoma multicêntrico e cutâneo, de acordo com os níveis de expressão dos marcadores 4E-BP1, S6K1 e RAS.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento do linfoma canino, de acordo com o proposto pela OMS.....	2
Tabela 2 - Imunofenótipo dos Linfomas Multicêntrico e Cutâneo Canino.....	3
Tabela 3 – Principais fármacos em estudo experimental na medicina veterinária que atuam na via mTOR.....	11
Tabela 4 – Anticorpos monoclonais, 4E-BP1, P-AKT S6K1 e RAS.....	23
Tabela 5 - Expressão dos marcadores 4E-BP1, S6K1 e RAS em cães com linfoma multicêntrico.....	28
Tabela 6 - Expressão dos marcadores 4E-BP1, S6K1 e RAS em cães com linfoma cutâneo.....	30
Tabela 7 - Expressão dos anticorpos anti-4E-BP1, anti-S6K1 e anti- RAS, em cães com linfoma multicêntrico (LM) ou cutâneo (LC). Jaboticabal (SP), 2025.....	41
Tabela 8 - Características epidemiológicas de 20 cães com linfoma multicêntrico. Jaboticabal (SP), 2025.....	42
Tabela 9 – Características hematológicas e bioquímico-séricas de 12 cães com linfoma multicêntrico. Jaboticabal (SP), 2025.....	43
Tabela 10 - Características epidemiológicas de 15 cães com linfoma cutâneo. Jaboticabal (SP), 2025.....	44
Tabela 11 – Características hematológicas e bioquímico-séricas de 15 cães com linfoma cutâneo. Jaboticabal (SP), 2025.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

AKT - Quinase de Proteína B

ALT – Alanina aminotransferase

Creat – Creatinina

4E-BP1 – Proteína de ligação ao eIF4E-1 (*Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1*)

EOS – Eosinófilos

ERK – Quinase Regulada por Sinal Extracelular

FA – Fosfatase alcalina

FCAV – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias

Hb – Hemoglobina

Ht – Hematócrito

LT – Leucócitos totais

LCE – Linfoma cutâneo epiteliotrópico

LCNE – Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico

LF – Linfócitos

MEK – Quinase Quinase Ativada por Proteína de Sinal Mitogênico

MON – Monócitos

mTOR – Alvo mecanicista da rapamicina (*Mechanistic Target of Rapamycin*)

NS – Neutrófilos Segmentados

PARR – PCR para Rearranjo do Receptor de Antígeno

PI3K - Fosfoinosítideo 3-quinase

RAF – Fibrossarcoma de Aceleração Rápida

RAS – Família de proteínas G ligadas ao GTP

S6K1 – Quinase ribossomal S6

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**DECLARAÇÃO**

Declaramos que o trabalho de pesquisa intitulado “**Avaliação da Expressão de Caspase-6, Caspase-7 e da proteína BAX, em pacientes com linfoma multicêntrico e linfoma cutâneo**”, sob orientação do Prof. Dr. AUREO EVANGELISTA SANTANA e Certificado CEUA protocolo nº 1625/2024, aprovado em reunião ordinária em 17 de abril de 2024, teve alteração em seu título para: “**Expressão das proteínas RAS, 4E-BP1 e S6K1 em cães com linfoma multicêntrico ou cutâneo e sua correlação com fatores clínico-patológicos**”, assim como, alteração na orientação do referido projeto, que passou a ser conduzido pelo Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI, com aprovação das alterações em reunião ordinária de 20 de agosto de 2025.

Jaboticabal, 20 de agosto de 2025.



Assinado de forma digital por
HELENA CRISTINA DELGADO
BRITO:10199881774
Dados: 2025.08.22 13:38:37 -03'00'

Helena Cristina Delgado Brito

Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias

Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal - SP

(16) 3209-7100 www.fcav.unesp.br

1. CAPÍTULO - Considerações gerais

1.1 Introdução e Revisão de Literatura

O linfoma multicêntrico e cutâneo configura-se como uma das neoplasias hematopoiéticas mais frequentes na medicina veterinária, caracterizando-se por ampla heterogeneidade clínica, histopatológica e prognóstica (Dobson et al., 2002; Ponce et al., 2010; Azuma et al., 2022). Apesar da ampla utilização de métodos diagnósticos convencionais, como a citologia, histopatologia, e a imunofenotipagem, o conhecimento acerca dos mecanismos moleculares envolvidos em sua patogênese permanece limitado (Ruiz et al., 2005; Cora et al., 2017).

Nesse cenário, destaca-se a importância da investigação de vias de sinalização celular, como PI3K/AKT/mTOR e RAS/MAPK, as quais regulam processos fundamentais à biologia tumoral, como crescimento celular, proliferação, apoptose e resistência terapêutica (Lapante; Sabatini, 2012; Xu; Liu; Wei, 2014).

A identificação de biomarcadores moleculares representa um potencial avanço para o diagnóstico, prognóstico, e o desenvolvimento de terapias-alvo, favorecendo uma abordagem terapêutica mais precisa e individualizada (Aresu et al., 2014; Zhang et al., 2022;). A literatura evidencia a elevada aplicabilidade científica dos estudos na área, destacando-se a utilidade do modelo canino em investigações direcionadas à oncologia comparada (Kol et al., 2015; Zandvliet, 2016).

7. CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou diferenças significativas na expressão de RAS, 4E-BP1 e S6K1 entre linfomas multicêntricos e cutâneos caninos, indicando ativação preferencial da via RAS-MAPK e envolvimento secundário, porém relevante, da via PI3K/AKT/mTOR. A ausência de correlações consistentes com parâmetros hematológicos sugere que esses marcadores atuam principalmente em processos intracelulares da biologia tumoral. A elevada expressão de RAS, associada à heterogeneidade de 4E-BP1 e à baixa ativação de S6K1, reforça seu potencial como biomarcadores diferenciais e alvos terapêuticos em cães com linfoma.

Tais achados ampliam a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese dos linfomas caninos e ressaltam a importância da integração da caracterização molecular ao diagnóstico e à definição prognóstica. Além disso, apontam para a possibilidade de desenvolver terapias mais direcionadas, baseadas no perfil individual de expressão tumoral. Espera-se que, com o avanço das pesquisas em oncologia veterinária, essas informações possam ser traduzidas em aplicações clínicas práticas, contribuindo para desfechos terapêuticos mais favoráveis, monitoramento mais preciso da resposta ao tratamento e melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos.

8. REFERÊNCIAS

- [1] Dobson, J. M. et al. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**, [S.l.], v. 43, n. 6, p. 240-246, 2002.

- [2] Ponce, F. et al. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 414-433, 2010.
- [3] Azuma, K. et al. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. **Veterinary and Comparative Oncology**, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 118-126, 2022.
- [4] Cora, R. et al. **Immunohistochemical characterization of canine lymphomas**. [S.l.: s.n.], 2017.
- [5] Ruiz, FS. et al. Imuno-histoquímica na patologia veterinária diagnóstica: uma revisão crítica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.l.], v. 41, p. 263-270, 2005.
- [6] Laplante, M.; Sabatini, D. M. mTOR signaling in growth control and disease. **Cell**, [S.l.], v. 149, n. 2, p. 274-293, 2012.
- [7] Xu, K.; Liu, P.; Wei, W. mTOR signaling in tumorigenesis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, [S.l.], v. 1846, n. 2, p. 638-654, 2014.
- [8] Zhang, Y. et al. Diagnosis of Canine Multicentric Lymphoma in Dog. **Pakistan Journal of Zoology**, [S.l.], v. 54, n. 2, p. 957-960, 2022.
- [9] Aresu, L. et al. Minimal residual disease detection by flow cytometry and PARR in lymph node, peripheral blood and bone marrow, following treatment of dogs with diffuse large B-cell lymphoma. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 200, n. 2, p. 318-324, 2014.
- [10] Kol, A. et al. Serial haemostatic monitoring of dogs with multicentric lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, [S.l.], v. 13, n. 3, p. 255-266, 2015.
- [11] Zandvliet, M. Canine lymphoma: a review. **Veterinary Quarterly**, [S.l.], v. 36, n. 2, p. 76–104, 2016.
- [12] Jark, P. C.; Rodrigues, L. C. S. **Neoplasias hematopoiéticas em cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2021. 800 p. ISBN 9786587442143.

- [13] Pearce, L. R.; Komander, D.; Alessi, D. R. The nuts and bolts of AGC protein kinases. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 9-22, 2010.
- [14] Panwar, V. et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 375, 2023.
- [15] Torres Neto, R. et al. Linfoma cutâneo de células t canino: estudo anatomoclínico de 57 casos (2013-2015). **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 3, p. 59-60, 18 jan. 2016.
- [16] Nepstad I. et al. The PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in human acute myeloid leukemia (AML) cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2907.
- [17] Elvers I. et al. Gene expression profiling in canine B-cell lymphoma. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214713.
- [18] Allegra A. et al. RAS mutations and their role in lymphoid malignancies. *Cancer Biol Ther.* 2017;18(5):383–392.
- [19] Carvalho MI. et al. Molecular markers of the MAPK pathway in canine lymphomas. *Vet Comp Oncol.* 2021;19(3):375–382.
- [20] Witzig TE. et al. The mTOR pathway in lymphoma: biologic and therapeutic implications. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(4):472–479.
- [21] Gordon I. et al. The role of mTOR pathway in canine B-cell lymphoma. *Vet Pathol.* 2009;46(6):1190–1198.
- [22] Kobayashi PE. et al. Canine prostate cancer cell transcriptome reveals important dysregulation in PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Comp Pathol.* 2025;219:52–58.
- [23] Rivera-Calderon LG. et al. p-mTOR, p-4EBP-1 and eIF4E expression in canine prostatic carcinoma. *Res Vet Sci.* 2019;122:86–92.
- [24] LeBlanc, A. K. et al. Adjuvant sirolimus does not improve outcome in pet dogs receiving standard-of-care therapy for appendicular osteosarcoma: a prospective, randomized trial of 324 dogs. *Clin Cancer Res.* 2021;27(11):3005–3016.