

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/07/2027.

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

Juliana Jurado-Jimenez

**Expressão da interleucina 31 (IL-31) receptor Alpha (IL-31RA)
e JAK2 no microambiente tumoral do linfoma cutâneo canino.**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista Júlio de Mesquita Filho,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Noeme Sousa Rocha
Coorientador: Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Botucatu

2025

Juliana Jurado-Jimenez

**Expressão da interleucina 31 (IL-31) receptor Alpha (IL-31RA)
e JAK2 no microambiente tumoral do linfoma cutâneo canino.**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em patologia.**

Orientadora: Profa. Dra. Noeme Sousa Rocha

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Botucatu

2025

J61e Jiménez, Juliana Jurado
Expressão da interleucina 31 (IL-31) receptor Alpha (IL-31RA) e JAK2 no microambiente tumoral do linfoma cutâneo canino. / Juliana Jurado Jiménez. -- Botucatu, 2025
50 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Noeme Sousa Rocha
Coorientador: Luiz Henrique de Araújo Machado

1. Linfoma cutâneo. 2. Interleucina 31 (IL-31). 3. Interleucina 31 receptor alfa (IL-31ra). 4. JAK2. 5. Biomarcadores tumorais. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Impacto Médico e Científico

Esta pesquisa traz descobertas significativas para a patologia humana e animal ao avaliar a expressão de IL-31, IL-31RA e JAK2, moléculas chave na fisiopatologia de doenças inflamatórias e neoplásicas, como o linfoma cutâneo. A identificação desses biomarcadores e sua correlação com a agressividade tumoral no modelo canino ajuda à compreensão mais profunda dos mecanismos de progressão tumoral relevantes para humanos, e assim facilitar o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e terapêuticas aplicáveis a ambas as espécies.

Adicionalmente, foi padronizado o uso de anticorpos monoclonais dirigidos originalmente para a patologia humana, em tecidos caninos, permitindo uma extrapolação mais eficiente de metodologias entre espécies no campo da oncologia comparada.

Impacto Econômico

A padronização do uso de anticorpos humanos em tecidos caninos oferece ferramentas diagnósticas mais precisas e econômicas. Consequentemente, o desenvolvimento de terapias dirigidas contra IL-31 e sua via de sinalização não apenas impulsiona a indústria farmacêutica veterinária, mas também poderia reduzir os custos de tratamento de doenças inflamatórias e neoplásicas humanas, promovendo uma sinergia entre a saúde animal e humana, e otimizando recursos no contexto de Uma Saúde.

Impacto social

A inter-relação entre a saúde animal e humana facilitar os avanços terapêuticos e diagnósticos entre ambas as áreas, contribuindo para o bem-estar animal, mas também para a melhoria da saúde pública. Este enfoque integrador promove uma conscientização mais ampla sobre os benefícios de abordar as doenças como o linfoma cutâneo e seu impacto na saúde coletiva, favorecendo o acesso equitativo a tecnologias avançadas em saúde animal e humana.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de JULIANA JURADO JIMENEZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de julho do ano de 2025, às 9h30min, no(a) Sala de Reuniões 01 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE Mestrado de JULIANA JURADO JIMENEZ, intitulada **Expressão da Interleucina 31 (IL-31) receptor Alpha (IL31RA) e JAK no microambiente tumoral do linfoma cutâneo canino.**, sob orientação da Profa. Dra. Noeme Sousa Rocha. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. NOEME SOUSA ROCHA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Veterinária / FMVZ/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARIA APARECIDA CUSTODIO DOMINGUES (Participação Presencial) do(a) Depto. de Patologia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JUAN CARLOS GONZÁLEZ CORRALES (Participação Virtual) do(a) Universidade de Caldas. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. NOEME SOUSA ROCHA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de mestrado à minha mãe, Luz Mary, que me ensinou sobre fortaleza e nobreza; ao meu pai, José Alain, por transmitir-me disciplina e perseverança; às minhas irmãs, Ângela e Carolina, e aos meus dois lindos sobrinhos Jerônimo e Jacobo, que são minha inspiração para seguir adiante.

Aos meus amigos, tanto os de longa data quanto aqueles que se tornaram especiais durante este processo, pela motivação constante.

A Carlos, obrigada pela dedicação, paciência e amor com que me acompanhaste ao longo deste caminho.

E à minha orientadora, por me acolher e ajudar a fortalecer meu potencial

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora, **Profa. Dra. Noeme Sousa Rocha**, por sua dedicação, paciência e valiosa orientação, transmitindo o amor e o respeito pela pesquisa. Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Luiz Henrique de Araujo Machado**, pelo apoio e motivação em cada etapa deste projeto.

À **Universidade Estadual Paulista (UNESP)**, campus Botucatu, às **Faculdades de Medicina (FMB)** e **Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ)** no **Departamento de Patologia**, e a toda a equipe institucional – professores, secretarias, técnicos, equipe de limpeza e demais colaboradores, cujo trabalho é fundamental tanto para a realização das investigações quanto para o bem-estar da vivência acadêmica.

Este trabalho foi financiado pela **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)**, por meio da concessão de bolsa de estudos, sob o **Código de Financiamento 001**, cujo suporte foi fundamental para a realização desta pesquisa e **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** sob o processo **303117/2019-2**

"A sorte é o que acontece quando a preparação encontra a oportunidade."

(Sêneca)

RESUMO

Na medicina humana, os avanços na compreensão dos linfomas cutâneos permitiram melhor classificação, prognóstico e desenvolvimento de terapias direcionadas, baseadas na expressão de citocinas e biomarcadores. No entanto, na medicina veterinária, o linfoma cutâneo canino (LCC) ainda representa um desafio, devido à escassez de informações sobre seus mecanismos moleculares, o que dificulta estratégias diagnósticas e prognósticas. A interleucina 31 (IL-31), seu receptor (IL-31RA) e a Janus quinase 2 (JAK2) têm sido associados à progressão tumoral em diversas patologias humanas. Estudos prévios indicam que a IL-31 desempenha um papel na inflamação e prurido em doenças dermatológicas, enquanto a JAK2 está envolvida na proliferação e sobrevivência celular em tumores hematopoiéticos. Este estudo teve como objetivo avaliar a expressão de IL-31, IL-31RA e JAK2 em biópsias cutâneas de cães com LCC e correlacioná-la com o estágio da doença. Foram analisadas 23 amostras extraídas do repositório, sendo 19 provenientes do interior do estado de São Paulo, Brasil, e 4 da região central da Colômbia. As amostras foram submetidas ao diagnóstico histopatológico e, posteriormente, à imunofenotipagem com anticorpos policlonais de coelho anti IL-31, IL-31RA e JAK2 (*ThermoFisher*TM) por meio da técnica de imunohistoquímica, além da avaliação de parâmetros clínicos e hematológicos. A expressão das proteínas foi avaliada de forma qualitativa e semiquantitativa, considerando a intensidade e porcentagem da marcação, sendo os dados correlacionados com variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas. A análise revelou variação na expressão de IL-31, IL-31RA e JAK2 entre os casos de linfoma cutâneo canino avaliados. Não foram identificadas associações estatisticamente significativas entre a expressão desses marcadores e variáveis individuais, como idade, raça ou sexo dos animais. Esses achados sugerem que a modulação da via IL-31/IL-31RA/JAK2 pode estar relacionada a mecanismos biológicos intrínsecos à neoplasia, independentemente de fatores demográficos. A identificação de padrões diferenciais de expressão reforça o potencial desses biomarcadores na estratificação dos casos e destaca a necessidade de investigações adicionais com maior número amostral e integração com parâmetros hematológicos e clínicos, a fim de elucidar seu papel prognóstico e sua aplicabilidade em abordagens terapêuticas mais direcionadas.

Palavras-chave: Linfoma cutâneo; IL-31; IL-31RA; JAK2; Biomarcadores tumorais; citocinas

ABSTRACT

In human medicine, advances in the understanding of cutaneous lymphomas have led to improved classification, prognostic accuracy, and the development of targeted therapies based on cytokine and biomarker expression. However, in veterinary medicine, canine cutaneous lymphoma (CCL) remains a challenge due to the scarcity of information regarding its molecular mechanisms, which hinders the implementation of diagnostic and prognostic strategies. Interleukin 31 (IL-31), its receptor (IL-31RA), and Janus kinase 2 (JAK2) have been associated with tumor progression in several human pathologies. Previous studies suggest that IL-31 plays a role in inflammation and pruritus in dermatological conditions, whereas JAK2 is involved in cell proliferation and survival in hematopoietic tumors. This study aimed to evaluate the expression of IL-31, IL-31RA, and JAK2 in skin biopsies from dogs with CCL and to correlate these findings with disease stage. A total of 23 archived samples were analyzed, 19 of which originated from the countryside of São Paulo State, Brazil, and 4 from the central region of Colombia. The samples underwent histopathological diagnosis, followed by immunophenotyping using rabbit polyclonal antibodies against IL-31, IL-31RA, and JAK2 (ThermoFisher™) through immunohistochemistry, in addition to the assessment of clinical and hematological parameters. Protein expression was evaluated qualitatively and semi-quantitatively, considering both staining intensity and the percentage of positive cells. The analysis revealed variation in the expression of IL-31, IL-31RA, and JAK2 among the evaluated cases of canine cutaneous lymphoma. No statistically significant associations were identified between the expression of these markers and individual variables such as age, breed, or sex of the animals. These findings suggest that modulation of the IL-31/IL-31RA/JAK2 pathway may be related to intrinsic biological mechanisms of the neoplasm, regardless of demographic factors. The identification of differential expression patterns reinforces the potential of these biomarkers in case stratification and highlights the need for further investigations with larger sample sizes and integration with hematological and clinical parameters, to elucidate their prognostic role and applicability in more targeted therapeutic approaches.

Keywords: Cutaneous lymphoma; IL-31; IL-31RA; JAK2; Tumor biomarkers; cytokines.

LISTA DE FIGURA

Figura 1 Esquema sinalização da IL-31 via IL-31RA - JAK/STAT	21
<i>Figura 2</i> Imuno-histoquímica de tecido pulmonar canino utilizado como controle positivo para marcação de IL-31.....	26
Figura 3 -Imuno-histoquímica de tecido pulmonar canino utilizado como controle positivo para marcação de IL-31RA.....	27
<i>Figura 4</i> -Imuno-histoquímica de linfonodo canino utilizado como controle positivo para marcação de JAK2.....	27
Figura 5 -Histopatologia Linfoma cutâneo canino. H &E	32
Figura 6 -Imuno-histoquímica de LCC imunomarcação IL-31.....	32
Figura 7 -Imuno-histoquímica de LCC imunomarcação IL-31RA.....	33
Figura 8 -Imuno-histoquímica de LCC imunomarcação JAK2.	34
Figura 9 -Avaliação histológica e imunohistoquímica da pele saudável de IL-31, IL-31RA e JAK2.....	38

LISTA DE TABELA

Tabela 1	Anticorpos primários utilizados na pesquisa	28
Tabela 2	Correlações de Spearman estatisticamente significativas entre biomarcadores teciduais e índices hematológicos em linfoma cutâneo canino (LCC).....	36
Tabela 3	Comparação entre linfomas cutâneos segundo a classificação WHO-EORTC/ICC 2022–2025 (humanos) e suas possíveis correspondências em cães ..	40
Tabela 4	critérios de avaliação semiquantitativa da imunohistoquímica	49

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLA

IL-31: Interleucina 31

IL-31RA: Receptor Alpha da interleucina 31

JAK2: Janus quinases 2

STAT: Transdutores de sinal e ativadores da transcrição

OMS: Organização Mundial da Saúde

LC: Linfoma cutâneo

LCCT: Linfoma cutâneo de células T

LCCB: Linfoma cutâneo de células B

LCC: Linfoma cutâneo canino

MAT: Microambiente tumoral

MAPK: Proteínas quinases ativadas por mitógenos

MDSC: Células supressoras derivadas de mielóide

NK: Natural killer

IL-4: Interleucina 4

SUMÁRIO

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA.....	4
DEDICATÓRIA	6
AGRADECIMENTOS.....	7
"A sorte é o que acontece quando a preparação encontra a oportunidade."	8
(Sêneca).....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	13
SUMÁRIO.....	14
CAPÍTULO I	15
1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3 OBJETIVO	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	23
5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	30
6 RESULTADOS.....	31
7 DISCUSSÃO	38
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	41
CAPÍTULO II.....	46
8. CONCLUSÃO	47

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

O termo linfoma cutâneo (LC) refere-se a um grupo diversificado de neoplasias de células T, B e NK que se apresentam no sistema tegumentar sem manifestações extra cutâneas no momento do diagnóstico (primários). Para a espécie humana, a Organização Mundial da Saúde (OMS 2022) possui um sistema de classificação recente, que permite o uso de painéis de diagnósticos moleculares, a classificação ou consenso desta entidade ainda não foi estabelecida na medicina veterinária (Willemze et al., 2019; Sernicola et al., 2023).

Os linfomas cutâneos primários em humanos são predominantemente de células T (75–80%) e, em menor proporção, de células B (20–25%). A distinção em relação aos linfomas sistêmicos com acometimento cutâneo secundário é essencial, uma vez que apresentam prognóstico distinto e requerem estratégias terapêuticas diferenciadas. Apesar dos avanços nas técnicas diagnósticas, as características clínicas e histopatológicas permanecem como os principais critérios para definição do manejo, permitindo correlação com os perfis imunofenotípico e genético da doença. (Melchers et al., 2024; Willemze et al., 2018).

É importante destacar que os linfomas cutâneos em cães são divididos em dois tipos, de acordo com suas células precursoras e localização na pele: linfoma cutâneo epiteliotrópico e linfoma cutâneo não epiteliotrópico. O linfoma cutâneo epiteliotrópico apresenta tropismo pela epiderme e/ou epitélio anexial, originando-se exclusivamente de linfócitos T e compreendendo as apresentações mais comuns: micose fungoide. (Niebauer et al., 2005; Mazaro et al., 2020)

Por outro lado, o linfoma cutâneo canino não epiteliotrópico, embora predominantemente de linfócitos T, também pode originar-se de linfócitos B e células NK (natural killer), apresentando tropismo pela derme e/ou tecido subcutâneo, mas sem o epiteliotropismo característico, sendo em relação à apresentação de células B extremamente escassa tanto em humanos, quanto em animais (Mazaro et al., 2020; Antognoni et al., 2021).

Conforme na prática veterinária o linfoma cutâneo canino (LCC) as dividem-se principalmente em linfoma cutâneo de células T (LCCT) e o linfoma cutâneo de células B

(LCCB) entidades que possuem comportamento e prognóstico diferentes. Também diferem dos linfomas multicêntricos que afetam a pele de forma secundária (Willemze et al., 2019; Sernicola et al., 2023).

À medida que avançam os métodos diagnósticos e de classificação dos linfomas cutâneos em medicina veterinária, torna-se essencial investigar alternativas terapêuticas eficazes. Considerando o prognóstico geralmente reservado dos linfomas cutâneos caninos (LCC), destaca-se a necessidade de incorporar abordagens baseadas em biomarcadores imunológicos. Nesse contexto, o estudo de citocinas tem ganhado relevância por seu envolvimento em manifestações clínicas como a inflamação e prurido, comuns da doença (Gonzales et al., 2013)

A interleucina-31 (IL-31) e seu receptor (IL-31RA) desempenham papéis cruciais na fisiopatologia de doenças inflamatórias e neoplásicas em cães, incluindo o linfoma cutâneo. A ligação da IL-31 ao complexo receptor IL-31RA/OSMR β ativa vias intracelulares, como JAK/STAT, influenciando a proliferação celular, a resposta inflamatória e o microambiente tumoral. Estudos indicam que a superexpressão de IL-31 e IL-31RA está associada à progressão tumoral e ao prurido paraneoplásico, afetando negativamente a qualidade de vida dos pacientes caninos (Gonzales et al., 2013; Biazus et al., 2024).

Inibidores da via JAK, como o oclacitinib, têm demonstrado eficácia na modulação da resposta inflamatória e na redução de sintomas associados a doenças neoplásicas e inflamatórias em cães. A integração de terapias direcionadas contra IL-31 e inibidores de JAK como adjuvantes ao tratamento convencional do linfoma cutâneo canino pode oferecer uma abordagem inovadora para controlar a progressão tumoral e melhorar o bem-estar dos pacientes, justificando investigações adicionais sobre seu potencial terapêutico e impacto prognóstico (Hu et al., 2023; 2024).

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AIERKEN, Yeerfan *et al.* Prognosis and immune infiltration prediction in neuroblastoma based on neutrophil extracellular traps-related gene signature. *Scientific Reports*, v. 15, p. 5343, 13 fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88608-x>.

ANTOIGNONI, M. T.; MISIA, A. L.; BRACHELENTE, C.; MECHELLI, L.; PAOLINI, A.; MIGLIO, A. Non epitheliotropic B-cell lymphoma with plasmablastic differentiation vs. cutaneous plasmacytosis in a 12-years-old Beagle: case presentation and clinical review. *Veterinary Sciences*, v. 8, n. 12, p. 317, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vetsci8120317>.

AZUMA, K. *et al.* Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 20, n. 1, p. 118–126, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12752>.

BENCZE, János *et al.* Comparison of semi-quantitative scoring and artificial intelligence aided digital image analysis of chromogenic immunohistochemistry. *Biomolecules*, v. 12, n. 1, p. 19, 23 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom12010019>.

BERMÚDEZ-MORALES, V. H.; PERALTA-ZARAGOZA, O.; MADRID-MARINA, V. Terapia génica con citocinas contra cáncer cervicouterino. *Salud Pública de México*, v. 47, n. 6, p. 458–468, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0036-36342005000600011>.

BIAZUS SOARES, G.; GUITART, J.; YOSIPOVITCH, G. What's new in cutaneous T-cell lymphoma-associated pruritus. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 25, n. 1, p. 67–77, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00823-2>.

CAMPO, E. *et al.* The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, v. 140, n. 11, p. 1229–1253, 2022. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.

CASADO-GARCÍA, A. *et al.* Transient inhibition of the JAK/STAT pathway prevents B-ALL development in genetically predisposed mice. *Cancer Research*, [S.l.], v. 82, n. 6, p. 1098–1109, 2022. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3386.

CHEN, Xiaodie *et al.* Monocytes in tumorigenesis and tumor immunotherapy. *Cells*, v. 12, n. 13, p. 1673, 21 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells12131673>.

DATSI, A. *et al.* Interleukin-31: the “itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*, v. 76, n. 10, p. 2982–2997, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14791>.

DEANGELO, D. J. *et al.* JAK2 inhibition in patients with JAK2V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Blood*, v. 140, n. 7, p. 742–754, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-168565>.

DETTWILER, M. *et al.* Prognostic clinical and histopathological features of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma. *Veterinary Pathology*, v. 60, n. 2, p. 162–171, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/03009858221148780>.

DI SALVO, E. *et al.* IL-33/IL-31 axis: a potential inflammatory pathway. *Mediators of Inflammation*, v. 2018, p. 1–8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/3858032>.

*ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS Informações e Documentações-Referências-Produzido: NOB 6023

DINAU, F. C. *et al.* Exploring the dynamics of IL-6, TGF- β 1, and CD8+ T cells in the canine transmissible venereal tumor: new perspectives. *Pakistan Veterinary Journal*, v. 45, n. 1, p. 1–10, 17 fev. 2025. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2025.009>.

DOLAN, R. D. *et al.* O papel da resposta inflamatória sistêmica na predição de desfechos em pacientes com câncer operável: revisão sistemática e meta-análise. *Scientific Reports*, v. 7, p. 16717, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16955-5>.

FELD, M *et al.* The pruritus- and TH₂-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 138, n. 2, p. 500–508.e24, ago. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.020>

FERRETTI, E. *et al.* The interleukin (IL)-31/IL-31R axis contributes to tumor growth in human follicular lymphoma. *Leukemia*, v. 29, n. 4, p. 958–967, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.291>.

FERRETTI, E.; CORCIONE, A.; PISTOIA, V. The IL-31/IL-31 receptor axis: general features and role in tumor microenvironment. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 102, n. 3, p. 711–717, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0117-033R>.

FIGUEIREDO, R. S. *Lesões em 224 baços de cães esplenectomizados e avaliação de técnicas alternativas para diagnóstico microscópico prévio*. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos) –Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/31785/1/F4751.pdf>.

FONTAINE, J.; HEIMANN, M.; DAY, M. J. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases: Epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs. *Veterinary Dermatology*, v. 21, n. 3, p. 267–275, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00793.x>.

GARCÍA-GONZÁLEZ, José; PRIETO-TORRES, María Ángeles; GARCÍA-REY, Enrique. Una actualización sobre los trastornos linfoproliferativos cutáneos relacionados con el VEB: una revisión sistemática. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, v. 115, n. 4, p. 274-281, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.09.018>.

GONZALES, A. J. *et al.* Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, v. 24, n. 1, p. 48–53, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x>.

GRAF, R. *et al.* Cutaneous tumors in Swiss dogs: retrospective data from the Swiss Canine Cancer Registry, 2008–2013. *Veterinary Pathology*, [S.l.], v. 55, n. 6, p. 809–820, 2018. DOI: [10.1177/0300985818789466](https://doi.org/10.1177/0300985818789466).

GU, L. *et al.* Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, v. 7, n. 22, p. 31926–31942, 31 maio 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7876>.

HANAHAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.

HAYES, L.; FALES-WILLIAMS, A.; MULHERIN, B. L. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: mucosal lesions found in a Pembroke Welsh corgi. *Veterinary Record Case Reports*, v. 12, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/vrc2.780>.

HU, M. *et al.* An update on mechanisms of pruritus and their potential treatment in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 23, n. 8, p. 4177–4197, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01141-x>.

HU, M. *et al.* Characterization of cells and mediators associated with pruritus in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 24, p. 171, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01407-y>.

IANCU, A. V. *et al.* The role of cytokine in the diagnosis and monitoring of patients with systemic infections. *Revista de Chimie*, v. 71, n. 7, p. 455–463, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.37358/RC.20.7.8263>.

JUNG, J. M. *et al.* Clinically assessed mycosis fungoides tumor burden index as a prognostic marker in tumor-stage mycosis fungoides: a retrospective cohort study. *Archives of Dermatological Research*, [s.l.], v. 317, n. 42, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03496-x>.

KABASHIMA, Kenji; IRIE, Hiroyuki. Interleukin-31 as a clinical target for pruritus treatment. *Frontiers in medicine*, v. 8, p. 638325, 12 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638325>.

KAMALAKAR, A. *et al.* Circulating interleukin-8 levels explain breast cancer osteolysis in mice and humans. *Bone*, [S.l.], v. 61, p. 176–185, 2014. DzbOI: 10.1016/j.bone.2014.01.015.

KAN, T. *et al.* IL-31 induces antitumor immunity in breast carcinoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, v. 8, n. 2, p. e001010, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001010>.

LEE, Jeong Soo; KIM, Na Young; NA, Se Hee *et al.* Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*, v. 97, n. 26, e11138, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011138>.

LI, P. *et al.* IL-33/ST2 signaling in pain and itch: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 165, p. 115143, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115143>.

MAZARO, R. D. *et al.* Uncommon anatomical sites and anatomopathological presentations of lymphoma in dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Seropédica, v. 40, n. 4, p. 271–283, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6488>

MCCARTY, K. S. Jr *et al.* Use of a monoclonal anti-estrogen receptor antibody in the immunohistochemical evaluation of human tumors. *Cancer Research*, v. 46, n. 8 Suppl., p. 4244s–4248s, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3524805/>.

MELCHERS, S. *et al.* The fifth edition of the WHO-Classification – what is new for cutaneous lymphomas? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, Weinheim, v. 22, n. 9, p. 1254–1265, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.15361>.

MIR-BONAFONT, N. *et al.* Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, v. 95, n. 8, p. 473–490, 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(04\)76864-7](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(04)76864-7).

NIEBAUER, G. W. *et al.* Epitheliotropic lymphoma in the dog: A retrospective study. *Veterinary Dermatology*, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2005.00421.x>.

NOWICKA, D. *et al.* IL-31 is associated with pruritus, inflammation, and epidermal barrier dysfunction in various skin diseases. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, v. 37, n. 4, p. 439–447, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/ada.2020.98457>.

OHMATSU, H. *et al.* Serum IL-31 levels are increased in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 92, n. 3, p. 282–283, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2340/00015555-1345>.

OLSZEWSKA, Berenika *et al.* Interleukin-31 is overexpressed in skin and serum in cutaneous T-cell lymphomas but does not correlate with pruritus. *Advances in Dermatology and Allergology*, v. 37, n. 6, p. 870–876, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/ada.2020.101634>.

PÉREZ, C. *et al.* Mutated JAK kinases and deregulated STAT activity are potential therapeutic targets in cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica*, v. 100, n. 11, p. e450–e453, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.132837>.

RAZMKHAH, Mahboobeh *et al.* Expression profile of IL-8 and growth factors in breast cancer cells and adipose-derived stem cells (ASCs) isolated from breast carcinoma. *Cellular Immunology*, v. 265, n. 1, p. 80–85, jul. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.07.006>.

RISSI, D. R.; OLIVEIRA, F. N. Review of diagnostic histologic features of cutaneous round cell neoplasms in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 34, n. 5, p. 769–779, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/10406387221102851>.

ROBERTO, G. B.; ZILIOTTO, L.; SEKI, M. C. Avaliação comparativa de dosagem do marcador tumoral CA 15-3 em cadelas hípidas ou com neoplasia mamária. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 38, n. 9, p. 1800–1807, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5136>.

RODRIGUES, D. *et al.* Differential activation of JAK-STAT signaling reveals functional compartmentalization in Drosophila blood progenitors. *eLife*, v. 10, e61409, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.61409>