

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 30/06/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
CÂMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**TUMOR DO ESTROMA GASTRINTESTINAL CANINO: PERFIL
GÊNICO E ALVOS PREDITIVOS**

JULIANO NÓBREGA

Botucatu – SP

Junho de 2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
CÂMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**TUMOR DO ESTROMA GASTRINTESTINAL CANINO: PERFIL
GÊNICO E ALVOS PREDITIVOS**

JULIANO NÓBREGA

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a Titular Renée Laufer Amorim
Departamento de Clínica Veterinária

Botucatu – SP
Junho de 2023

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

Nóbrega, Juliano.

Tumor do estroma gastrintestinal canino : perfil gênico e alvos
preditivos / Juliano Nóbrega. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Orientador: Renée Laufer Amorim
Capes: 50503006

1. Expressão gênica. 2. Tumores do Estroma Gastrointestinal.
3. Reposicionamento de Medicamentos. 4. Regulação de expressão
gênica.

Palavras-chave: Expressão gênica global; GIST; Reposicionamento de
drogas; Reversão de expressão gênica.

Nome do Autor: Juliano Nóbrega

Título: TUMOR DO ESTROMA GASTRINTESTINAL CANINO: PERFIL GÊNICO
E ALVOS PREDITIVOS

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Titular Renée Laufer Amorim
Presidente e Orientadora
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu, SP

Prof. Ass. III Rodrigo de Francisco Strefezzi
Membro
Departamento de Medicina Veterinária
FZEA – USP – Pirassununga, SP

Prof. Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves
Membro
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu, SP

Profa. Assistente Dra. Juliany Gomes Quitzan
Membro
Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal
FMVZ – UNESP – Botucatu, SP

Profa. Titular Maria Lucia Zaidan Dagli
Membro
Departamento de Patologia
FMVZ – USP – São Paulo, SP

Botucatu – SP

Junho de 2023

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos que analisaram o perfil global de expressão gênica em tumores caninos (Morris, 2016 – adaptação).	p.8
Tabela 2	Especificação dos anticorpos primários utilizados na imuno-fenotipagem das amostras selecionadas para expressão gênica global.	p.10
Tabela 3	Características clínicas e histopatológicas das amostras de GIST incluídas no estudo (n=7).	p.13
Tabela 4	Genes diferencialmente expressos entre os tumores e os tecidos normais com expressão aumentada e maiores valores de <i>fold change</i> .	p.16
Tabela 5	Genes diferencialmente expressos entre os tumores e os tecidos normais com expressão diminuída e maiores valores de <i>fold change</i> .	p.16
Tabela 6	Drogas identificadas pela plataforma LINCS L1000FWD e seus mecanismos de ação.	p.23
Tabela 1 (Anexo)	Genes diferencialmente expressos entre tumores e tecidos normais (FC < -2 ou > 2, $p < 0,05$).	p.34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Aspectos macroscópicos de GISTs. (a) jejuno; (b) duodeno; (c) íleo; (d) ceco. Fonte: MORINI et al., 2022.	p.4
Figura 2	Aspectos microscópicos de GISTs. (a) estoriforme; (b) fascicular; (c) epitelióide; (d) mixóide. Fonte: MORINI et al., 2022.	p.5
Figura 3	IHQ. Marcação positiva das células tumorais para os anticorpos <i>DOG1</i> (A), <i>CD117</i> (B) e <i>α-SMA</i> (C) (40x) e negativa para <i>DESM</i> (D) (40x). DAB, Hematoxilina de Harris.	p.11
Figura 4	Gráfico da <i>PCA</i> representando o agrupamento das amostras de GISTs e de tecidos normais segundo o perfil de expressão gênica global.	p.14
Figura 5	Análise de clusterização hierárquica dos dados de expressão gênica global entre amostras de GIST caninos e tecidos normais.	p.15
Figura 6	Ontologia gênica (processos biológicos) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão aumentada ($p < 0,05$). Gráfico de barras gerado pelo <i>software</i> EnrichR.	p.17
Figura 7	Ontologia gênica (processos biológicos) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão diminuída ($p < 0,05$). Gráfico de barras gerado pelo <i>software</i> EnrichR.	p.18
Figura 8	Ontologia gênica (funções moleculares) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão aumentada ($p < 0,05$). Gráfico de barras gerado pelo <i>software</i> EnrichR.	p.18
Figura 9	Ontologia gênica (funções moleculares) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão diminuída ($p < 0,05$). Gráfico de barras gerado pelo <i>software</i> EnrichR.	p.18
Figura 10	Ontologia gênica (processos biológicos) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão aumentada ($p < 0,05$). Gráfico gerado pelo <i>software</i> REVIGO.	p.19
Figura 11	Ontologia gênica (processos biológicos) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão diminuída ($p < 0,05$). Gráfico gerado pelo <i>software</i> REVIGO.	p.19
Figura 12	Ontologia gênica (funções moleculares) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão aumentada ($p < 0,05$). Gráfico gerado pelo <i>software</i> REVIGO.	p.20
Figura 13	Ontologia gênica (funções moleculares) dos genes diferencialmente expressos entre GISTs e tecidos normais com expressão diminuída ($p < 0,05$). Gráfico gerado pelo <i>software</i> REVIGO.	p.20
Figura 14	Rede de interação proteína-proteína dos genes diferencialmente expressos com expressão aumentada.	p.21
Figura 15	Rede de interação proteína-proteína dos genes diferencialmente expressos com expressão diminuída.	p.22

SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
3. OBJETIVOS.....	9
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
4.1 Comitê de Ética e Uso dos Animais (CEUA).....	9
4.2 Amostras.....	9
4.3 Extração de RNA	11
4.4 Expressão gênica global	12
4.5 Enriquecimento.....	12
4.6 Identificação de drogas a partir da assinatura de expressão gênica reversa dos GISTs	13
5. RESULTADOS.....	13
5.1 Dados epidemiológicos.....	13
5.2 Avaliação do perfil de expressão gênica global.....	14
5.2.1 Análise de Componente Principal (<i>Principal Component Analysis, PCA</i>)	14
5.2.2 Análise do transcriptoma	15
5.2.3 Análise da ontologia gênica.....	16
5.2.4 Análise da interação proteína-proteína.....	21
5.3 Identificação de drogas a partir da assinatura de expressão gênica reversa dos GISTs.....	23
6. DISCUSSÃO.....	24
7. CONCLUSÕES.....	27
8. BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXO.....	35

NOBREGA, J. Tumor do estroma gastrointestinal canino: perfil gênico e alvos preditivos. Botucatu, 2023. 56p. Tese – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

FOs tumores do estroma gastrointestinal representam 1% das neoplasias que acometem o trato gastrointestinal dos seres humanos. Apesar de raros, são os tumores de origem mesenquimal mais frequentes em cães também, sendo o diagnóstico baseado na marcação imuno-histoquímica das proteínas CD117 (KIT) e DOG1. As terapias convencionais não são totalmente eficazes para alguns subtipos tumorais. Portanto, o reposicionamento de drogas é uma abordagem promissora que maximiza o potencial terapêutico de medicamentos existentes e que pode acelerar o processo de desenvolvimento de novos tratamentos para o câncer. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil global de expressão gênica do GIST canino, informações inéditas na literatura, e a partir desses dados, identificar novos compostos terapêuticos para estes tumores. Para tal, foram utilizadas sete amostras de GIST intestinal canino *FFPE* (*formalin-fixed, paraffin-embedded*), comparadas com cinco amostras de intestino normal de cães. Utilizaram-se o GeneChip® Canine Gene 1.0 ST Arrays (*Thermo Fisher Scientific*, CA, EUA) e o software *Transcriptome Analysis Console 4.0.2.15* (*Thermo Fisher Scientific*). Foram encontrados 109 genes *up regulated* e 252 *down regulated* envolvidos em vias como regulação da migração celular e da proliferação da população celular. A partir da plataforma LINCS L1000FWD obtivemos os agonistas dos receptores de glicocorticóides como um dos potenciais grupos de fármacos de reversão da assinatura gênica dos GISTs caninos. Este estudo contribui para o desenvolvimento de novas terapias e para uma melhor compreensão dessa neoplasia nos cães, um bom modelo natural para estudos em oncologia comparada.

Palavras-chave: GIST; expressão gênica global; reposicionamento de drogas; reversão de expressão gênica.

NOBREGA, J. Canine gastrointestinal stromal tumor: gene expression profile and predictive targets. Botucatu, 2023. 56p. Tese – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

43 **ABSTRACT**

44

45 Gastrointestinal stromal tumors represent 1% of neoplasms that affect the human
46 gastrointestinal tract. Although rare, they are the most frequent tumors of
47 mesenchymal origin in dogs as well, and the diagnosis is based on
48 immunohistochemical marking of CD117 (KIT) and DOG1 proteins. Conventional
49 therapies are not fully effective for some tumor subtypes. Therefore, drug
50 repositioning is a promising approach that maximizes the therapeutic potential of
51 existing drugs and can accelerate the process of developing new cancer
52 treatments. The objective of this study was to evaluate the global gene
53 expression profile of canine GIST, unpublished information in the literature, and
54 from these data, identify new therapeutic compounds for these tumors. For this
55 purpose, seven samples of FFPE (formalin-fixed, paraffin-embedded) canine
56 intestinal GIST were compared with five samples of normal intestine from dogs.
57 The GeneChip® Canine Gene 1.0 ST Arrays (Thermo Fisher Scientific, CA, USA)
58 and the Transcriptome Analysis Console 4.0.2.15 software (Thermo Fisher
59 Scientific) were used. There were 109 up regulated and 252 down regulated
60 genes involved in pathways such as regulation of cell migration and cell
61 population proliferation. When these genes were inserted into the LINCS
62 L1000FWD platform, glucocorticoid receptor agonists were observed as one of
63 the potential groups of drugs to reverse the gene signature of canine GISTs. This
64 study contributes to the development of new therapies and to a better
65 understanding of this neoplasm in dogs, a good natural model for studies in
66 comparative oncology.

67

68 **Key-words:** GIST; global gene expression; drug repositioning; gene expression
69 reversion

70 1. INTRODUÇÃO

71

72 Os tumores do estroma gastrointestinal (GISTs, na sigla em inglês) são
73 neoplasias mesenquimais que afetam o sistema digestório de diferentes
74 espécies, incluindo cães e seres humanos (CORLESS e HEINRICH, 2008). A
75 sintomatologia é variável, podendo ser considerados achados acidentais ou
76 apresentarem complicações como obstrução intestinal e perfuração gástrica
77 (SERPA e SANTOS, 2022; TREGGIARI et al., 2023).

78 A patogênese destes tumores está relacionada às mutações ativadoras
79 que ocorrem, na maioria das vezes, nos genes *c-KIT* ou *PDGFRA* (CORLESS e
80 HEINRICH, 2008). Morini et al. (2022) avaliaram a mutação dos genes *c-KIT* e
81 *PDGFRA* em 17 GISTs caninos, observando que em 47% dos tumores havia
82 mutação do *c-KIT* e um caso apresentou a mutação do *PDGFRA*. Também
83 correlacionaram a mutação do *c-KIT* com comportamento biológico mais
84 agressivo, como presença de metástase ao diagnóstico.

85 A descoberta destas mutações proporcionou o desenvolvimento dos
86 inibidores de tirosina quinase (TKIs, na sigla em inglês) e revolucionou o
87 tratamento dos humanos com GISTs inoperáveis ou metastáticos, uma vez que
88 estes tumores são resistentes à quimioterapia e radioterapia convencionais
89 (RUBIN et al., 2007; FREZOULIS e HARPER, 2022). Por outro lado, em cães, o
90 tratamento de eleição continua sendo a excisão cirúrgica, visto que ainda são
91 incipientes os estudos que avaliaram a eficácia dos TKIs nestes tumores
92 (DAILEY et al., 2015; FREZOULIS e HARPER, 2022).

93 Em pacientes humanos, apesar do tratamento com TKIs ser uma
94 realidade, cerca de 10 a 15% dos GISTs não apresentam mutações nos genes
95 *c-KIT* ou *PDGFRA* ou, devido às mutações secundárias, desenvolvem
96 resistência aos TKIs e, portanto, necessitam de estratégias terapêuticas
97 alternativas (CORLESS, 2014). Para suprir esta necessidade e otimizar o tempo
98 e custo do processo de desenvolvimento de novos fármacos, o chamado
99 reposicionamento de drogas possibilitou a identificação de medicamentos
100 aprovados ou sob investigação fora da indicação original, beneficiando pacientes
101 com câncer e aumentando o número de novas indicações terapêuticas para
102 medicamentos não oncológicos ou melhorando a eficácia de tratamentos
103 personalizados (ASHBURN e THOR, 2004). O LINCS L1000FWD (*Library of*

104 *Integrated Network-Based Cellular Signatures L1000 Fireworks Display*) é um
105 exemplo de ferramenta capaz de identificar compostos químicos com perfis de
106 expressão gênica semelhantes ou opostas aos de doenças específicas (WANG
107 et al., 2018). Nos últimos anos, seu uso tem possibilitado a identificação de
108 compostos terapêuticos promissores, reduzindo a necessidade de experimentos
109 extensivos *in vitro* e *in vivo* (PUSHPAKOM et al., 2019).

110 Portanto, a identificação de possíveis novos alvos terapêuticos a partir da
111 expressão gênica em larga escala neste estudo representa um avanço na
112 pesquisa veterinária pela produção de dados que auxiliarão pesquisas futuras
113 sobre os tumores do estroma gastrintestinal na população canina. Ainda, por se
114 tratar de um tumor com desenvolvimento espontâneo, com as mesmas
115 mutações encontradas nos GISTs humanos, o cão se torna um bom modelo
116 experimental no qual poderiam ser descobertos novos alvos terapêuticos para o
117 tratamento dos GISTs nas demais espécies (GREGORY-BRYSON et al.,
118 2010).

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637 **7. CONCLUSÕES**

638

639 ✓ Foram obtidos dois grupos distintos de amostras submetidas às técnicas
640 de análise da expressão gênica global (tumores e normais);

641 ✓ As análises revelaram 361 genes diferencialmente expressos já descritos
642 na literatura, sendo 109 com expressão aumentada e 252 com expressão
643 diminuída quando comparados ao tecido normal;

644 ✓ O uso da plataforma LINCS L1000FWD permitiu a identificação de drogas
645 e/ou compostos terapêuticos que podem ser explorados como opções de
646 tratamento potenciais para GISTs, como os agonistas de receptores de
647 glicocorticóides, inibidores das histonas desacetilases (HDAC), inibidores
648 das quinases dependentes de ciclina (CDK) e antagonistas dos receptores
649 adrenérgicos.
650

8. BIBLIOGRAFIA

- ABBAS, F.; WASEEM, R.D.; MUZAMIL, L.; SUMMYIA, F.; MANZOOR, A.P.; PEERZADA, Z.; NAJEEB ULLAH, S.; DAR, I. Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Journal of Molecular Imaging & Dynamics*, v.6, n.1, p.1-3, 2016.
- ABBASI, N.; LONG, T.; LI, Y.; YEE, B.A.; CHO, B.S.; HERNANDEZ, J.E.; MA, E.; PATEL, P.R.; SAHOO, D.; SAYED, I.M.; VARKI, N.; DAS, S.; GHOSH, P.; YEO, G.W.; HUANG, W.J.M. DDX5 promotes oncogene C3 and FABP1 expressions and drives intestinal inflammation and tumorigenesis. *Life Science Alliance*, v.3, n.10, 2020.
- ALARCÓN-MILLÁN, J.; MARTÍNEZ-CARRILLO, D.N.; PERALTA-ZARAGOZA, O.; FERNÁNDEZ-TILAPA, G. Regulation of GKN1 expression in gastric carcinogenesis: A problem to resolve (Review). *International Journal of Oncology*, v.55, n.3, p.555-569, 2019.
- ASHBURN, T.T.; THOR, K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, v.3, p.673-683, 2004.
- BACHET, J.B.; HOSTEIN, I.; LE CESNE, A.; BRAHIMI, S.; BEAUCHET, A.; TABONE- EGLINGER, S.; SUBRA, F.; BUI, B.; DUFFAUD, F.; TERRIER, P.; COINDRE, J.M.; BLAY, J.Y.; EMILE, J.F. Prognosis and predictive value of KIT exon 11 deletion in GISTs. *British Journal of Cancer*, v.101, p.7-11, 2009.
- BERGER, E.P.; JOHANNES, C.M.; JERGENS, A.E.; ALLENSPACH, K.; POWERS, B.E.; DU, Y.; MOCHEL, J.P.; FOX, L.E.; MUSSER, M.L. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.32, n.6, p.2045-2053, 2018.
- BETTINI, G.; MORINI, M.; MARCATO, P.S. Gastrointestinal spindle cell tumours of the dog: Histological and immunohistochemical study. *Journal of Comparative Pathology*, v.129, n.4, p.283-29, 2003.
- BOIKOS, S.A.; PAPPO, A.S.; KILLIAN, J.K.; LAQUAGLIA, M.P.; WELDON, C.B.; GEORGE, S.; TRENT, J.C.; VON MEHREN, M.; WRIGHT, J.A.; SCHIFFMAN, J.D.; RAYGADA, M.; PACAK, K.; MELTZER, P.S.; MIETTINEN, M.M.; STRATAKIS, C.; JANEWAY, K.A.; HELMAN, L.J. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncology*, v.2, n.7, p.922-928, 2016.
- BOMMINENI, Y.R.; DICK, E.J.; HUBBARD, G.B. Gastrointestinal stromal tumors in a baboon, a spider monkey, and a chimpanzee and a review of the literature. *Journal of Medical Primatology*, v.38, p.199-203, 2009.
- BRČIĆ, I.; ARGYROPOULOS, A.; LIEGL-ATZWANGER, B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *Diagnostics*, v.11, n.2, 2021.
- BROWN, C.C.; BAKER, D.C.; BARKER, I.K. The Alimentary System. In: MAXIE, G. *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, 5.ed., v.2. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007.
- CANDELARIA, M.; DE LA GARZA, J.; DUENAS-GONZALEZ, A. A clinical and biological overview of gastrointestinal stromal tumors. *Medical Oncology*, v.22, p.1-10, 2005.
- CARVALHO, R.F.; DO CANTO, L.M.; CURY, S.S.; FRØSTRUP HANSEN, T.; JENSEN, L.H.; ROGATTO, S. R. Drug repositioning based on the reversal of gene expression signatures identifies top2a as a therapeutic target for rectal cancer. *Cancers*, v.13, n.21, 2021.
- CHAHAL, K.K.; PARLE, M.; ABAGYAN, R. Dexamethasone and Fludrocortisone inhibit hedgehog signaling in embryonic cells. *ACS omega*, v.3, n.9, p.12019-12025, 2018.
- COKER-GURKAN, A.; ARISAN, E.D.; OBAKAN, P.; GUVENIR, E.; UNSAL, N.P. Inhibition of autophagy by 3-MA potentiates purvalanol-induced apoptosis in Bax

- deficient HCT 116 colon cancer cells. *Experimental Cell Research*, v.328, n.1, p.87-98, 2014.
- CORLESS, C.L.; HEINRICH, M.C. Molecular Pathobiology of Gastrointestinal Stromal Sarcomas. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v.3, p.557-586, 2008.
- CORLESS, L.C. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now?. *Modern Pathology*, v.27, p.1-16, 2014.
- DAILEY, D.D.; EHRHART, E.J.; DUVAL, D.L.; BASS, T.; POWERS, B.E. DOG1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker for diagnosis of canine gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.27, n.3, 2015.
- DEL ALCAZAR, C.M.; MAHONEY, J.A.; DITTRICH, K.; STEFANOVSKI, D.; CHURCH, M.E. Outcome, prognostic factors and histological characterization of canine gastrointestinal sarcomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, v.19, n.3, p.578–586, 2021.
- DEL PIERO, F.; SUMMERS, B.A.; CUMMINGS, J.F.; MANDELLI, G.; BLOMME, E.A. Gastrointestinal stromal tumors in equids. *Veterinary Pathology*, v.38, n.6, p.689–697, 2001.
- DJAMGOZ, M.B.A. Ion Transporting Proteins and Cancer: Progress and Perspectives. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, v.183, p.251-277, 2022.
- DUARTE, J.A.; DE BARROS, A.L.B.; LEITE, E.A. The potential use of simvastatin for cancer treatment: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.141, p.111858, 2021.
- ELLIOTT, J.W.; SWINBOURNE, F.; PARRY, A.; BAINES, L. Successful treatment of a metastatic, gastrointestinal stromal tumour in a dog with toceranib phosphate (Palladia). *Journal of Small Animal Practice*, v.58, n.7, p.416–418, 2017.
- FLETCHER, C.D.; BERMAN, J.J.; CORLESS, C.; GORSTEIN, F.; LASOTA, J.; LONGLEY, B.J.; MIETTINEN, M.; O'LEARY, T.J.; REMOTTI, H.; RUBIN, B.P.; SHMOOKLER, B.; SOBIN, L.H.; WEISS, S.W. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology*, v.33, n.5, p.459-465, 2002.
- FOO, W.C.; LIEGL-ATZWANGER, B.; LAZAR, A.J. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, v. 5, p.23-33, 2012.
- FREZOULIS, P.; HARPER, A. The role of toceranib phosphate in dogs with non-mast cell neoplasia: A systematic review. *Veterinary and Comparative Oncology*, v.20, p.362-371, 2022.
- FROST, D.; LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Veterinary Pathology*, v.40, p.42-54, 2003.
- FUJIMOTO, H.; SHIBUTANI, M.; KUROIWA, K.; INOUE, K.; WOO, G.H.; U, M.; HIROSE, M. A case report of a spontaneous gastrointestinal stromal tumor (GIST) occurring in a F344 rat. *Toxicologic Pathology*, v.34, p.164-167, 2006.
- GREGORY-BRYSON, E.; BARTLETT, E.; KIUPEL, M.; HAYES, S.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. Canine and human gastrointestinal stromal tumors display similar mutations in c-KIT exon 11. *BioMed Central Cancer*. v.10, p. 559, 2010.
- GUPTA, S.K.; RATERIA, N. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): an Overview. *Indian Journal of Surgery*, 2020.
- HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, v.12, n.1, p.31-46, 2022.
- HAYES, S.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; GREGORY-BRYSON, E.; KIUPEL, M. Classification of canine nonangiogenic, nonlymphogenic, gastrointestinal sarcomas based on microscopic, immunohistochemical, and molecular characteristics. *Veterinary Pathology*, v.50, n.5, p.779–788, 2013.
- HEINRICH, M.C.; CORLESS, C.L.; DUENSING, A.; MCGREEVEY, L.; CHEN, C.; JOSEPH, N.; SINGER, S.; GRIFFITH, D.J.; HALEY, A.; TOWN, A.; DEMETRI, G.D.; FLETCHER, C.D.M.; FLETCHER, J.A. PDGFRA Activating mutations in

- gastrointestinal stromal tumors. *American Association for the Advancement of Science*, v.299, n.5607, p.708–710, 2016.
- HIROTA, S.; ISOZAKI, K.; MORIYAMA, Y.; HASHIMOTO, K.; NISHIDA, T.; ISHIGURO, S.; KAWANO, K.; HANADA, M.; KURATA, A.; TAKEDA, M.; TUNIO, G.M.; MATSUZAWA, Y.; KANAKURA, Y.; SHINOMURA, Y.; KITAMURA, Y. Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, v.279, n.5350, p.577–580, 1998.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>, 2019. Acesso em 06/12/2022.
- IRIE, M.; TAKEUCHI, Y.; OHTAKE, Y.; SUZUKI, H.; NAGATA, N.; MIYOSHI, T.; KAGAWA, Y.; YAMAGAMI, T. Imatinib mesylate treatment in a dog with gastrointestinal stromal tumors with a *c-kit* mutation. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.77, n.11, p.1535, 2015.
- KIM, T.M.; YANG, I.S.; SEUNG, B.J.; LEE, S.; KIM, D.; HA, Y.J.; SEO, M.K.; KIM, K.K.; KIM, H.S.; CHEONG, J.H.; SUR, J.H.; NAM, H.; KIM, S. Cross-species oncogenic signatures of breast cancer in canine mammary tumors. *Nature Communications*, v.11, n.3616, 2020.
- KITAMURA, Y. Gastrointestinal stromal tumors: past, present, and future. *Journal of Gastroenterology*, v.43, p.499-508, 2008.
- KLOSOWSKI, M.; HAINES, L.; ALFINO, L.; McMELLEN, A.; LEIBOWITZ, M.; REGAN, D. Naturally occurring canine sarcomas: Bridging the gap from mouse models to human patients through cross-disciplinary research partnerships. *Frontiers in Oncology*, 2023.
- KOBAYASHI, M.; KUROKI, S.; ITO, K.; YASUDA, A.; SAWADA, H.; ONO, K.; WASHIZU, T.; BONKOBARA, M. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a *c-kit* exon 11 deletion mutation. *The Veterinary Journal*, v.198, n.1, p.271–274, 2013.
- KRABOTH, Z.; KALMAN, B. β -Adrenoreceptors in Human Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, v.24, n.4, p.3671, 2023.
- LI, Y.; SETO, E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v.6, n.10, p.a026831, 2016.
- LIEGL, B.; HORNICK, J.L.; CORLESS, C.L.; FLETCHER, D.M. Monoclonal antibody *DOG1.1* shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *The American Journal of Surgical Pathology*, v.33, n.3, p.437–446, 2009.
- LONDON, C.A. Tyrosine Kinase Inhibitors in Veterinary Medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*, v.24, n.3, p.106–112, 2009.
- LONGLEY, B.J.; REGUERA, M.J.; MA, Y. Classes of *c-KIT* activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leukemia Research*, v.25, n.7, p.571–576, 2001.
- LUX, M.L.; RUBIN, B.P.; BIASE, T.L.; CHEN, C.J.; MACLURE, T.; DEMETRI, G.; XIAO, S.; SINGER, S.; FLETCHER, C.D.M.; FLETCHER, J.A. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *The American Journal of Pathology*, v.156, n.3, p.791–795, 2000.
- MAAS, C.P.H.J.; TER HAAR, G.; VAN DER GAAG, I.; KIRPENSTEIJN, J. Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Veterinary Surgery*, v.36, n.4, p.302–313, 2007.
- MIETTINEN, M.; SARLOMO-RIKALA, M.; LASOTA, J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathology*, v.30, n.10, p.1213–1220, 1999.
- MIETTINEN, M.; LASOTA, J. Gastrointestinal stromal tumors e clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archives*, v.438, p.1-12, 2001.

- MIETTINEN, M.; KOPCZYNSKI, J.; MAKHLOUF, H.R.; SARLOMO-RIKALA, M.; GYORFFY, H.; BURKE, A.; SOBIN, L.; LASOTA, J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, v.27, p.625-641, 2003.
- MIETTINEN, M.; LASOTA, J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, v.13, n.3, p.205–220, 2005.
- MIETTINEN, M.; MAKHLOUF, H.; SOBIN, L.H.; LASOTA, J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *The American Journal of Surgical Pathology*, v.30, n.4, p.477–489, 2006.
- MORENO-SMITH, M.; LUTGENDORF, S.K.; SOOD, A.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncology*, v.6, n.12, p.1863-1881, 2010.
- MORINI, M.; GENTILINI, F.; PIETRA, M.; SPADARI, A.; TURBA, M.E.; MANDRIOLI, L.; BETTINI, G. Cytological, immunohistochemical and mutational analysis of a gastric gastrointestinal stromal tumour in a cat. *Journal of Comparative Pathology*, v.145, n.2–3, p.152-157, 2011.
- MORINI, M.; GENTILINI, F.; TURBA, M.E.; GOBBO, F.; MANDRIOLI, L.; BETTINI, G. Mutational Analysis of c-KIT and PDGFRA in Canine Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). *Veterinary Sciences*, v.9, n.7, p.1–12, 2022.
- MORRIS, J.S. Genomic and proteomic profiling for cancer diagnosis in dogs. *The Veterinary Journal*, v.215, p.101-109, 2016.
- MURAVNICK, K.B.; PARENTE, E.J.; DEL PIERO, F. An atypical equine gastrointestinal stromal tumor. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.21, p.387-390, 2009.
- NOCKA, K.; BUCK, J.; LEVI, E.; BESMER, P. Candidate ligand for the c-kit transmembrane kinase receptor: KL, a fibroblast derived growth factor stimulates mast cells and erythroid progenitors. *The EMBO Journal*, v.9, n.10, p.3287–3294, 1990.
- PUSHPAKOM, S.; IORIO, F.; EYERS, P.A.; ESCOTT, K.J.; HOPPER, S.; WELLS, A.; DOIG, A.; GUILLIAMS, T.; LATIMER, J.; McNAMEE, C.; NORRIS, A.; SANSEAU, P.; CAVALLA, D.; PIRMOHAMED, M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, v.18, n.1, p.41-58, 2019.
- RIDDLE, R.H.; PETRAS, R.E.; WILLIAMS, G.T.; SOBIN, L.H. *Tumors of The Intestines*. 3.ed. Washington DC: Armed Forces Institute, 2003.
- RUBIN, B.P.; HEINRICH, M.C.; CORLESS, C.L. Gastrointestinal stromal tumor. *The Lancet*, v.369, n.9574, p.1731-1741, 2007.
- RUSSELL, K.N.; MEHLER, S.J.; SKORUPSKI, K.A.; BAEZ, J.L.; SHOFR, F.S.; GOLDSCHMIDT, M.H. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.230, p.1329-1333, 2007.
- SERPA, P.B.S.; SANTOS, A.P. Incidental diagnosis of a spindle cell type gastrointestinal stromal tumor in a dog with ethylene glycol intoxication. *Veterinary Clinical Pathology*, v.50, n.S1, p.70–75, 2022.
- SETOGUCHI, T.; KIKUCHI, H.; YAMAMOTO, M.; BABA, M.; OHTA, M.; KAMIYA, K.; TANAKA, T.; BABA, S.; GOTO-INOUE, N.; SETOU, M.; SASAKI, T.; MORI, H.; SUGIMURA, H.; KONNO, H. Microarray analysis identifies versican and CD9 as potent prognostic markers in gastric gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Science*, v.102, n.4, p.883-889, 2011.
- SHARAF, R.N.; BUTTE, A.J.; MONTGOMERY, K.D.; PAI, R.; DUDLEY, J.T.; PASRICHA, P.J. Computational prediction and experimental validation associating FABP-1 and pancreatic adenocarcinoma with diabetes. *BMC Gastroenterology*, v.11, n.1, 2011.

- 865 SKWARCZYNSKA, M.; OTTMANN, C. Protein-protein interaction as drug targets. *Future*
 866 *Medicinal Chemistry*, v.7, n.16, 2015.
- 867 STEIGEN, S.E.; EIDE, T.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Journal*
 868 *of Pathology, Microbiology and Immunology*, v.117, n.2, 2009.
- 869 TSAI, M.; TAKEISHI, T.; THOMPSON, H.; LANGLEY, K.E.; ZSEBO, K.M.; METCALFE,
 870 D.D.; GEISSLER, E.N.; GALLI, S.J. Induction of mast cell proliferation, maturation,
 871 and heparin synthesis by the rat c-kit ligand, stem cell factor. *Proceedings of the*
 872 *National Academy of Sciences of the United States of America*, v.88, n.14, p.6382–
 873 6386, 1991.
- 874 TREGGIARI, E.; GIANTIN, M.; FERRO, S.; ROMANELLI, G. Canine gastrointestinal
 875 stromal tumours treated with surgery and imatinib mesylate: three cases (2018-2020).
 876 *Journal of Small Animal Practice*, v.64, p.161-167, 2023.
- 877 VARALLO, G.R.; JARDIM-PERASSI, B.V.; ALEXANDRE, P.A.; FUKUMASU, H.;
 878 ZUCCARI, D.A.P.C. Global gene expression profile in canine mammary carcinomas.
 879 *Veterinary Journal*, 2019.
- 880 WANG, G.; BONKOVSKY, H.L.; DE LEMOS, A.; BURCZYNSKI, F.J. Recent insights
 881 into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. *Journal of Lipidic*
 882 *Research*, v.56, n.12, p.2238-2247, 2015.
- 883 WANG, Z.; LACHMANN, A.; KEENAN, A.B.; MA'AYAN, A. L1000FWD: fireworks
 884 visualization of drug-induced transcriptomic signatures. *Bioinformatics*, v.34, n.12,
 885 p.2150-2152, 2018.
- 886 WEBSTER, J.D.; KIUPEL, M.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. Evaluation of the kinase
 887 domain of c-KIT in canine cutaneous mast cell tumors. *BMC Cancer*, v.6, n.85, 2006.
- 888 WINTER, S.S.; LOVATO, D.M.; KHAWAJA, H.M.; EDWARDS, B.S.; STEELE, I.D.;
 889 YOUNG, S.M.; OPREA, T.I.; SKLAR, L.A.; LARSON, R.S. High-throughput screening
 890 for daunorubicin-mediated drug resistance identifies mometasone furoate as a novel
 891 ABCB1-reversal agent. *Journal of Biomolecular Screening*, v.13, n.3, p.185-193,
 892 2008.
- 893 WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical*
 894 *Oncology*. Elsevier Inc, 2013. p.402-423.
- 895 WONG, N.A.C.S.; YOUNG, R.; MALCOMSON, R.D.G.; NAYAR, A.G.; JAMIESON, L.A.;
 896 SAVE, V.E.; CAREY, F.A.; BREWSTER, D.H.; HAN, C.; AL-NAFUSSI, A. Prognostic
 897 indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and
 898 immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*,
 899 v.43, p.118-126, 2003.
- 900 YOON, J.H.; KANG, Y.H.; CHOI, Y.J.; PARK, I.S.; NAM, S.W.; LEE, J.Y.; LEE, Y.S.;
 901 PARK, W.S. Gastrophilin 1 functions as a tumor suppressor by inhibition of epithelial-
 902 mesenchymal transition in gastric cancers. *Journal of Research in Clinical Oncology*,
 903 v.137, p.1697-1704, 2011.
- 904 ZHANG, G.L.; PAN, L.L.; HUANG, T.; WANG, J.H. The transcriptome difference
 905 between colorectal tumor and normal tissues revealed by single-cell sequencing.
 906 *Journal of Cancer*, v.10, n.23, p.5883-5890, 2019.
- 907