

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 05/04/2025.

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

**COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL
CANINO: ANÁLISES DA EXPRESSÃO DE MMP9, VEGF E CASP9 EM RELAÇÃO
AS CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDADE**

VIVIAN GISEL SUAREZ ARIAS

BOTUCATU - SÃO PAULO - BRASIL

2024

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

**COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL
CANINO: ANÁLISES DA EXPRESSÃO DE MMP9, VEGF E CASP9 EM RELAÇÃO
AS CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDADE**

VIVIAN GISEL SUAREZ ARIAS

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Noeme Sousa Rocha

Co-Orientadores: Prof. Dr. Mauricio Montoya
Flórez

Prof. Dr. Francisco Javier
Pedraza Ordoñez

FICHA CATALOGRÁFICA

A696c

Arias, Vivian Gisel Suarez

Comportamento biológico do Tumor Venéreo Transmissível Canino: análises da expressão de MMP9, VEGF E CASP9 em relação as características de malignidade / Vivian Gisel Suarez Arias. -- Botucatu, 2024

68 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu

Orientadora: Noeme Sousa Rocha

Coorientador: Mauricio Montoya Flórez

1. Cães. 2. Imunohistoquímica. 3. Neovascularização. 4. Metaloproteinases.. 5. Caspases. I. Título.

Nome do Autor: Vivian Gisel Suarez Arias

Título: COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL
CANINO: ANÁLISES DA EXPRESSÃO DE MMP9, VEGF E CASP9 EM RELAÇÃO AS
CARACTERÍSTICAS GERAIS DE MALIGNIDADE

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a Noeme Sousa Rocha

Orientadora

Departamento de Patologia Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr Pablo Eduardo Ocampo Ortiz

Membro

Departamento de Medicina Veterinária

Universidad de Pamplona - Norte de Santander - Colômbia

Prof. Dr Luis Fernando Barbisan

Membro

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional

IBB – UNESP – Botucatu

Março de 2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus e à minha família, por serem o motor da minha vida. Agradeço à minha mãe, Viviana Arias, por me amar incondicionalmente, à minha tia, Marisol Arias, que está sempre presente, apoiando-me em todos os momentos da minha vida, sejam bons ou maus. Agradeço também à minha conselheira de vida, minha irmã Carolina Suarez, por sempre acreditar em mim e mesmo à distância, encher-me de amor. Expresso minha gratidão aos meus amigos, que permanecem no meu coração, mesmo à distância. Sou grata pelos novos laços que formei com pessoas que tive a fortuna de conhecer neste país maravilhoso. Por fim, agradeço aos meus professores, que sempre me apoiaram, acreditaram no meu conhecimento e meu crescimento acadêmico. Nada disso seria possível sem vocês. ¡Gracias Totales!

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES; 001), processo 88887.761639/2022- 00.

EPÍGRAFE

**"Somos arquitetos do nosso próprio destino,
e todo pensamento é uma pedra
na construção do nosso ser."**

Enrique Barrios

TABELAS

Tabela 1: Dados das informações provenientes da base de dados armazenada no Laboratório de Patologia Veterinária Comparada da FMVZ/UNESP Botucatu.

Tabela 2: Média de critérios de malignidade. A) Critérios de Malignidade Gerais B) Critérios Citoplasmáticos C) Critérios Nucleares.

Tabela 3: Anticorpos utilizados na imunofenotipagem, inclusive o antígeno detectado, a origem, o procedimento de recuperação antigênica, a diluição dos anticorpos e os anticorpos secundários.

Tabela 4: Média as variáveis significativas dos critérios de malignidade comparadas com as categorias citomorfológicas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imunomarcacão de MMP9 no citoplasma das células de TVT. Contra-coloraçãõ com hematoxilina, Objetiva 40×. Barra, 20 μm .

Figura 2. Imunomarcacão de VEGF no citoplasma das células de TVT. Contra-coloraçãõ com hematoxilina, Objetiva 40×. Barra, 20 μm .

Figura 3. Imunomarcacão de CASP9 no citoplasma das células de TVT. Contra-coloraçãõ com hematoxilina, Objetiva 40×. Barra, 20 μm .

Figura 4. Fotomicrografia dos subtipos citomorfológicos do Tumor Venéreo Transmissível: Linfocitoide (seta preta). Plasmocitoide (seta branca). Barra, 10 μm . Coloraçãõ: Giemsa, Objetiva 40×

Figura 5. Fotomicrografia dos critérios de malignidade gerais avaliados no Tumor Venéreo Transmissível: 1 cromatina densa; 2. cromatina frouxa; 3. cromatina granular; 4. cromatina grosseira; 5. macrocariose; 6. corpúsculos linfoglandulares. Todas as barras, 10 μm . Coloraçãõ: Giemsa, Objetiva 40×

Figura 6. Fotomicrografia dos critérios de malignidade citoplasmáticos avaliados no Tumor Venéreo Transmissível: 1. Espessamento da membrana citoplasmática; 2. Célula em girino; 3. Célula em fuso; 4. Projeção citoplasmática. Todas as barras, 10 μm . Coloraçãõ: Giemsa, Objetiva 40×

Figura 7. Fotomicrografia dos critérios de malignidade nucleares avaliados no Tumor Venéreo Transmissível: 1. Binucleaçãõ; 2. Multinucleaçãõ; 3. Hiperchromasia; 4. Vacúolos nucleares; 5. Núcleos *riniformes*; 6. Brotamento nuclear; 7. Lobulações nucleares; 8. Micronucleaçãõ; 9. Halo perinuclear; 10. Mitoses anormais. Todas as barras, 10 μm . Coloraçãõ: Giemsa, Objetiva 40×

Figura 8: Gráficos correspondentes às médias das variáveis significativas dos critérios de malignidade gerais a serem comparadas com as categorias citomorfológicas.

Figura 9: Gráficos correspondentes às médias das variáveis significativas dos critérios de malignidade citoplasmáticos a serem comparadas com as categorias citomorfológicas.

Figura 10: Gráficos correspondentes às médias das variáveis significativas dos critérios de malignidade nucleares a serem comparadas com as categorias citomorfológicas.

Figura 11: Imunomarcação de MMP9 em células de TVT (Caso 13). Contra-coloração com hematoxilina, Objetiva 40×. Todas as barras, 20 μm . Seta preta. Observou-se uma distribuição mais acentuada de MMP9 de forma localizada no citoplasma de algumas células tumorais de TVT.

LISTA DE ABREVIACOES

ALIX– Proteína X que interage com ALG-2

ATM– Gene supressor tumoral

BCL-2– *B-cell lymphoma 2*

CASP9– Caspase-9

CASPs– Caspases

DAB – Diaminobenzidina

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

MB– Membrana Basal

MDR-1– Gene MDR1

MEC– Matriz extracelular

MHC– Complexo de Histocompatibilidade Principal

MMP9– Metaloproteinase de matriz 9

MMPs– Metaloproteinase de matriz

P53– Gene TP53

PCR – Reação em cadeia de polimerase

R– Casos resistentes

RC– Resposta completa

RP– Resposta parcial

TIMP– Inibidores Teciduais de Metaloproteinases

TP53– Gene tumor protein p53

TVT – Tumor Venéreo Transmissível

VCR-LAP– Vincristina-lasparaginase

VEGF– Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	11
1. Introdução	11
2. Revisão de literatura.....	12
Comportamento biológico de TVT.....	14
Metaloproteinases de Matriz	17
Fator de crescimento endotelial vascular	19
Caspases	21
3. Objetivo	23
Geral.....	23
Específico	23
4. Referências *	24
CAPÍTULO 2	35
1. Trabalho científico	35
Introdução.....	36
Métodos.....	36
Resultado.....	42
Discussão.....	44
Referências *	48
Tabelas.....	59
Figuras.....	64

ARIAS, V. G. S. **Comportamento biológico do tumor venéreo transmissível canino: análises da expressão de MMP9, VEGF e CASP9 em relação as características de malignidade.** Botucatu, 2024. 68 p. Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) é a neoplasia de células redondas mais antiga conhecida, com características plasmocitoides e/ou linfocitoides. Sua singularidade genômica e comportamento biológico versátil o tornaram um excelente objeto de estudo e pesquisa, no entanto, existem áreas sobre o comportamento biológico que necessitam de maiores estudos. O objetivo do trabalho foi analisar critérios citomorfológicos de malignidade do tumor venéreo transmissível, e estabelecer a relação com a expressão da metaloproteinase de matriz 9 (MMP9), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e caspase 9 (CASP9). Portanto, por meio de imuno-histoquímica, foram analisadas 19 amostras de TVT usando anticorpos anti-MMP9, VEGF e CASP9, e os dados obtidos foram comparados com as características citológicas de malignidade gerais, citoplasmáticas e nucleares das amostras analisadas. Realizamos uma análise estatístico utilizando os testes de Tukey-Kramer e de correlação de Spearman, sendo as diferenças com $p < 0,05$ consideradas estatisticamente significativas. Os dados indicam que a expressão de MMP9 no TVT pode estar relacionada com a implantação tumoral, o que possibilita ao tumor criar um ambiente propício para se alojar, nutrir, crescer, regenerar, proteger e promover a propagação de células cancerígenas. Nossos resultados indicam também que a expressão de VEGF no TVT está relacionada com a alta taxa de angiogênese características do tumor, enquanto a imunoexpressão de CASP9 pode estar relacionada com as aberrações cromossômicas das células cancerosas. Foi observada maior expressão de alguns critérios de malignidade no padrão plasmocitoide do TVT, o que pode confirmar a natureza agressiva desse subtipo citomorfológico. Espera-se que os resultados possam contribuir para o entendimento da dinâmica da agressividade do tumor e seu comportamento biológico.

Palavras chaves: Cães; Imunohistoquímica; Neovascularização; Metaloproteinases; Caspases.

ARIAS, V. G. S. **Comportamento biológico do tumor venéreo transmissível canino: análises da expressão de MMP9, VEGF E CASP9 em relação as características gerais de malignidade.** Botucatu, 2024. 68 p. Mestrado - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The Transmissible Venereal Tumor (TVT) is the oldest known round cell neoplasm, with plasmacytoid and/or lymphocytoid characteristics. Its genomic uniqueness and versatile biological behavior have made it an excellent object of study and research; however, some research areas on behavior biological this malignancy require further study. The objective of the research was to analyze cytomorphological criteria for malignancy of the transmissible venereal tumor, and establish the relationship with the in-situ expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP9), vascular endothelial growth factor (VEGF) and caspase 9 (CASP9). Therefore, using immunohistochemistry approaches, 19 TVT samples were evaluated using specific MMP9, VEGF, and CASP9 antibodies, and the data obtained were compared with the general cytological, cytoplasmic and nuclear malignant characteristics of the analyzed samples. We performed a quantitative Tukey-Kramer and Spearman correlation analysis, which with $p < 0.05$ values were considered statistically significant. The findings indicate that the MMP9 expression of may be related to tumor implantation, which allows the tumor to create a favorable environment to house, nourish, grow, regenerate, protect, and promote the spread of cancer cells. Our study suggests that VEGF expression in TVT cells is related to the high rate of angiogenesis characteristic of this tumor. In addition, CASP9 immunoexpression may be related to chromosomal aberrations in cancer cells. A higher expression of some malignancy criteria was found in the plasmacytoid pattern, which may confirm the aggressive nature of this cytomorphological subtype. It is expected that the results this study can contribute to the understanding of the dynamics of tumor aggressiveness and its biological behavior.

Key words: Dogs; Immunohistochemistry; Neovascularization; Metalloproteinases; Caspases.

CAPÍTULO 1

1. Introdução

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT), também conhecido como tumor de Sticker, sarcoma venéreo transmissível, sarcoma infeccioso, é uma neoplasia de origem incerta. Entretanto, na análise citológica ou histopatológica é classificado como uma neoplasia de células redondas, de aspecto plasmocitoide, linfocitoide ou misto (Amaral et al., 2007; Prasad et al., 2007; Gaspar et al., 2010).

O TVT apresenta algumas particularidades, dentre elas afinidade pelo cão (Nielsen et al., 1990; Oliveira et al., 2013; Ganguly et al., 2013; Fêo et al., 2020), geralmente não é agressivo, pois raramente está relacionado com óbito do paciente. No entanto, os casos resistentes e de metástase de TVT são raros, cerca de 5% (Das et al., 2000).

Este câncer tem um comportamento autolimitado, consegue suprimir e expressar proteínas, alterando sua evolução (Dujon et al., 2020). Múltiplos mecanismos pelos quais o TVT procura escapar da morte celular foram identificados, incluindo a expressão de genes envolvidos na resistência a quimioterapia, como é a mutação do gene MDR que codifica a P-glicoproteína (Gaspar et al., 2009; Gaspar et al., 2010).

A pesquisa de alterações genética tem sido realizada no TVT, como a análise da expressão e mutação do gene TP53 (Servín et al., 2009; Stockmann et al., 2011; Montoya et al., 2014; Huppés et al., 2016), um gene que codifica a proteína P53 ligando pontos de controle do ciclo celular, que desencadeia uma cascata de mecanismos de reparo de DNA, através da proteína P21, além disso, induz a ativação de vias apoptóticas e antiapoptóticas, alterando expressão dos mecanismos da família BCL-2 (Montoya et al., 2014; Setthawongsin et al., 2019; Fêo et al., 2020).

O TVT pode evadir com sucesso o sistema imunológico do corpo do hospedeiro, evitando ativação do reconhecimento antigênico via MHC (Duzanski et al., 2019; Alzate et al., 2019; Duzanski et al., 2022). Devido aos seus mecanismos evolutivos e por ser um modelo-chave na evasão tumoral, o TVT tem sido um tumor amplamente estudado (Alzate et al., 2019; Fêo et al., 2020)

Além disso, as similaridades entre o comportamento biológico versátil do TVT (Alzate et al., 2019; Fêo et al., 2020) com outras neoplasias em animais (Pearse et al., 2012; Murchison et al., 2014) e no homem (Fêo et al., 2020), como o sarcoma de Kaposi (Hayes

et al., 1983; Rechavi et al., 1991), , fazem do estudo sobre o desenvolvimento desse tumor uma tarefa desafiadora quando se vislumbra uma possível contribuição para o entendimento de outros tumores com comportamentos semelhantes ao TVT.

No ambulatório de citologia do Hospital Veterinário de Botucatu - UNESP, o TVT é a segunda neoplasia de maior incidência em cães, perdendo apenas para as neoplasias mamárias (Amaral et al., 2004; Duzanski et al., 2020). Na última década, o Laboratório de Patologia Investigativa Comparada da FMVZ - Botucatu vêm estudando TVT com diferentes graus de agressividade (Amaral et al., 2004; Bassani-Silva et al., 2007; Gaspar et al., 2005; Danzankil et al., 2019; Do Prado Duzanski et al., 2022), implementando o Sulfato de Vincristina como tratamento padrão (Gaspar et al., 2009, Gaspar et al., 2010; Ramirez et al., 2021) a fim de aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de evolução do tumor e as variações em seu comportamento biológico de acordo com sua citomorfologia.

Dessa forma, considerando a importância de aprofundar a compreensão da evolução e patogenicidade do TVT, com os resultados obtidos com os projetos do grupo de pesquisa prévios e em andamento, foi avaliada por meio da análise imuno-histoquímica, a presença da proteína MMP9 (Figura 1), responsável pela degradação de componentes da matriz extracelular (MEC). Por outro lado, através da expressão de VEGF (Figura 2), foi medida a taxa de angiogênese tumoral, e além disso, através de imunorreatividade de CASP9 (Figura 3), foi estudada a instabilidade cromossômica das células cancerígenas. Finalmente, a expressão dos anticorpos foi comparada os critérios de malignidade citopatológicos em relação com o comportamento biológico.

4. Referências *

AKKOC, A.; INAN, S.; SONMEZ, G. Matrix metalloproteinase (MMP-2 and MMP-9) and steroid receptor expressions in feline mammary tumors. *BiotechHistochem.*, v. 87, n. 4, p.312-319, 2012.

AKKOC, A.; NAK, D.; DEMIRER, A.; ŞİMŞEK, G. Immunohistochemical characterization of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in canine transmissible venereal tumors. *Biotechnic and Histochemistry*, v. 92, n. 2, p. 100–106, 2017.

ALZATE, J. M.; MONTOYA, L. M.; PÉREZ, J. E.; ROCHA, N. S.; PEDRAZA, F. The role of the multi-drug resistance 1, p53, bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 48, n. 4, p 730–739, 2019.

AMARAL, A.S.; BASSANIL-SILVA, S.; FERREIRA, I.; FONSECA, L.S.; ANDRADE, F.H.; GASPAR, L.F.; ROCHA, N.S. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Rev. Port. Ciên. Vet.*, v.103, p.563-564, 2007.

AMARAL, A.S.; FERREIRA, I.; COLODEL, M.M.; FÁVERO, D.M.; ROCHA, N.S. DNA damage in canine transmissible venereal tumor. *Rev. Lus. Ciên. Med. Vet.*, v. 4, p. 1-5, 2011.

AMARAL, A.S.; GASPAR, L.F.; BASSINI-SILVA, S.; ROCHA, N.S. Cytological diagnostic of transmissible venereal tumor in the Botucatu region, Brazil (descriptive study: 1994-2003). *Rev. Port. Ciên. Vet.*, v.99, n.551, p.167-171, 2004.

ANGOSTO, M. Molecular bases of apoptosis. *Real Academia Nacional de Farmacia*, v.69, n. 1, p. 36-64, 2003.

BASSANI, S.; SFORCIN, J.M.; AMARAL, A.S. SOUSA N.R. Propolis effect in vitro on canine transmissible venereal tumour cells. *Rev. Port. Ciên. Vet.*, v.102, p. 261- 265, 2007.

BEDOYA, J.; CÓRDOBA, M.; FORERO, M.; SÁENZ, F.; TRIANA, L.; VARGAS, J. Canine Transmitted Disseminated Tumor, Case Report. *Redvet.*, v. 18, n. 12, p.1-17, 2017.

BERGERS, G.; BENJAMIN, L. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Reviews Cancer*. v.3, n.6, p. 401- 410, 2003.

*Bibliografia organizada de acordo com as normas vigentes da ABNT - 2018

BOOTH, M.J. Canine transmissible venereal tumour and ovarian papillary cystadenocarcinoma in a bitch. *J. Small. Anim. Pract.*, v.35, n.1, p.39-42, 1994.

BORNSTEIN, P.; SAGE, H. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. *Current Opinion in Cell Biology.*, v. 14, n.5, p. 608-616, 2002.

BOSCOS, C.M.; TONTIS, D.K.; SAMARTZI, F.C. Cutaneous involvement of TVT in dogs: a report of two cases. *Canine Pract.*, v.24, n.4, 6-11, 1999

CABRAL, G.; GARZA, I.; CASTRUITA, C.; RAMIREZ, J.; PEREZ-ROMERO, B.; GUERRERO, J.; MARTINEZ, N.; MARTINEZ, M. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases Mechanisms of malignant progression. *International Journal of Molecular Sciences.* v. 21, n.24, p. 2-55, 2020.

CAMPBELL, L; RAMACHANDRAN, S; LIU, W; SHIPLEY, M; ITOHARA, S; ROGERS, J; MOAZAMI, N; SENIOR, R; JARAMILLO, A. Different Roles for Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in the Pathogenesis of Cardiac Allograft Rejection. *American Journal of Transplantation.*, v. 5, n.3, p. 517-528, 2005.

CARRANZA, C.; RUIZ, A.; GONZÁLEZ, C.; SILVIA, M. Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. *El Residente*, v. 15, n. 3, p. 97–112, 2020.

CHANDRASEKERA, P, PERFETTO, M; LU, C; ZHUO, M; BAHUDHANAPATI, H; JIEJING LI, J; CHEN, W; KULKARNI, P; CHRISTIAN, L; LIU, J; YIEN, Y; YU, C; WEI, S. Metalloprotease ADAM9 cleaves ephrin-B ligands and differentially regulates Wnt and mTOR signaling downstream of Akt kinase in colorectal cancer cells. *J. Biol. Chem.*, v. 298, n. 8, p. 152410 102225, 2022.

CHOKESHAIUSAHA, K.; PUTHIER, D.; NGUYEN, C.; SUDJAIDEE, P.; SANANMUANG, T. Factor Analysis for Bicluster Acquisition (FABIA)revealed vincristine-sensitive transcript pattern of canine transmissible venereal tumors. *Heliyon*, v. 5, n. 5, p. e01558, 2019.

COTICCHIA, C.M.; CURATOLO, A.S.; ZURAKOWSKI, D.; YANG, J.; DANIELS, K.E.; MATULONIS, U.A.; MOSES, M.A. Urinary MMP-2 and MMP-9 predict the presence of ovarian cancer in women with normal CA125 levels. *Gynecol Oncol*, v. 123, n. 2, p.295-300, 2011.

DAS, U; DAS, A. Review of Canine Transmissible Venereal Sarcoma. *Veterinary Research Communications.*, v.100, n.1, p.57-70, 2000.

DE ALMEIDA, L.; THODE, H.; ESLAMBOLCHI, Y.; CHOPRA, S.; YOUNG, D.; GILL, S.; DEVEL, L.; Dufour, A. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacological reviews.* v. 74, n.3, p.

714-770, 2022.

DEBNATH, S; MUKHERJEE, A; SAHA, D; DASH, J; CHATTERJEE, T. Poly-L-Lysine inhibits VEGF and c-Myc mediated tumor-angiogenesis and induces apoptosis in 2D and 3D tumor microenvironment of both MDA-MB-231 and B16F10 induced mice model. *International Journal of Biological Macromolecules.*, v.183, p. 528-548, 2021.

DECUADRO, A.; RUIZ, N.; MENÉNDEZ, C.; BARTESAGHI, N.; AMARAL, C.; BRANDL, S.; e BENECH, A. Lomustine therapy for vincristine-resistant canine transmissible venereal tumor: A case report. *Revista Brasileira de Medicina Veterinaria*, v. 43, p. 1–9, 2021.

DHURIYA, Y. K.; SHARMA, D. Necroptosis: A regulated inflammatory mode of cell death. *Journal of Neuroinflammation*, v.15, n. 1, p. 1–9, 2018.

DO PRADO DUZANSKI, A.; FLÓREZ, L. M. M.; FÊO, H. B.; ROMAGNOLI, G. G.; KANENO, R.; ROCHA, N. S. Cell-mediated immunity and expression of MHC class I and class II molecules in dogs naturally infected by canine transmissible venereal tumor: Is there complete spontaneous regression outside the experimental CTVT. *Research in Veterinary Science*, v. 145, p. 193–204, 2022.

DONG, H.; DIAO, H.; ZHAO, Y.; XU, H.; PEI, S.; GAO, J.; WANG, J.; HUSSAIN, T.; ZHAO, D.; ZHOU, X.; LIN, D. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 in breast cancer cell lines remarkably increases the cell malignancy largely via activation of transforming growth factor beta/SMAD signalling. *Cell Proliferation*, v. 52, n. 5, p, 2019.

DUJON, A. M.; GATENBY, R. A.; BRAMWELL, G.; MACDONALD, N.; DOHRMANN, E.; RAVEN, N.; SCHULTZ, A.; HAMEDE, R.; GÉRARD, A. L.; GIRAUDEAU, M.; THOMAS, F.; UJVARI, B. Transmissible Cancers in an Evolutionary Perspective. *In iScience*, v. 23, n. 7, p. 2020.

DÜSTERHÖFT, S; LOKAU, J; GARBERS, C. The metalloprotease ADAM17 in inflammation and cancer. *Pathology - Research and Practice.*, v. 215, n. 6, p. 152410, 2019.

DUZANSKI, A. P.; ORTIZ, A. D.; FONSECA, M. W.; FLÓREZ, M. M.; RODRIGUES, L. T.; MICHELON, F.; ROCHA, N. S. Tumor venéreo transmissível canino com resistência quimioterápica e metástase esplênica - Relato de caso. *Revista de La Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, v. 66, n.3, p. 260–271, 2019.

EMON, B.; BAUER, J.; JAIN, Y.; JUNG, B.; SAIF, T. Biophysics of Tumor Microenvironment and Cancer Metastasis: A Mini Review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, v.16, p. 279–287, 2018.

ERÜNAL, N.; FINDIK, M.; ASALAN, S. Use of exfoliative cytology for diagnosis

of transmissible venereal tumour and controlling the recovery period in the bitch. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, v.107, n.5, p.175-180, 2000

FAN, H.X.; LI, H.X.; CHEN, D.; GAO, Z.X.; ZHENG, J.H. Changes in the expression of MMP2, MMP9, and ColIV in stromal cells in oral squamous tongue cell carcinoma: relationships and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res*, v. 29, p.31-90, 2012.

FAYYAD, A.; LAPP, S.; RISHA, E.; PFANKUCHE, V. M.; ROHN, K.; BARTHEL, Y.; SCHAUDIEN, D.; BAUMGÄRTNER, W.; PUFF, C. Matrix metalloproteinases expression in spontaneous canine histiocytic sarcomas and its xenograft model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 198, p. 54–64, 2018.

FÊO, H. B.; FLÓREZ, L. M. M.; YAMATOJI, R. S.; DUZANSKI, A. D. P.; ARAÚJO JUNIOR, J. P.; DE OLIVEIRA, R. A.; e ROCHA, N. S. Do alterations in gene expressions influence tumorigenesis in the transmissible venereal tumor in dogs? *Ciencia Rural*, v. 50, n. 11, p. 1–11, 2020.

FERREIRA, A.J.; JAGGY, A.; VAREJÃO, A.P.; FERREIRA, M.L.; CORREIA, J.M.; MULAS, J.M.; ALMEIDA, O.; OLIVEIRA, P.; PRADA, J. Brain and ocular metastases from a transmissible venereal tumour in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v.41, n.4, p.165-168, 2000.

FIORIOA, L.; ALVES, I.; DE SOUZA, F.; BAUTZC, W.; SOUZA, F.; NOGUEIRA DA GAMA, L.; NOGUEIRA DA GAMA, L. Perivascular mast cells and the expression of VEGF, laminin-332 and MMP-9 in human colorectal neoplasms. *Journal of gastroenterology of Mexico.*, v.87, n.4, p. 8, 2022.

FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1., v. 285, n. 21, p. 1182-6, 1971.

FOWLER, K.A.; DIRCK, L.D.; WEBB, S.K.; HAUGHTO, C.L. Diagnostic exercise: neoplastic mass of the vagina and vulva in a dog. *Lab. Anim. Sci.*, v. 47, n.5, p.534-536, 1997.

FOX, S.; GASPARINI, G.; HARRIS, A. Angiogenesis: Pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncology.*, v.2, n.5, p. 278 - 289, 2001.

FRAMPTON, D.; SCHWENZER, H.; MARINO, G.; BUTCHER, L. M.; POLLARA, G.; KRISTON VIZI, J.; VENTURINI, C.; AUSTIN, R.; DE CASTRO, K. F.; KETTELER, R.; CHAIN, B.; GOLDSTEIN, R. A.; WEISS, R. A.; BECK, S.; FASSATI, A. Molecular Signatures of Regression of the Canine Transmissible Venereal Tumor. *Cancer*

Cell, v. 33, n. 4, p. 620-633, 2018.

FULDA, S. Evasion of apoptosis as a cellular stress response in cancer. *Int J Cell Biol.*, v. 124, n. 3, p. 511-5, 2009.

GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A. K. Canine transmissible venereal tumour: A review. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2013.

GASPAR, L. F. J.; FERREIRA, I.; MOLETA COLODEL, M.; SEULLNER BRANDÃO, C. V.; ROCHA, N. S. Spontaneous canine transmissible venereal tumor: Cell morphology and influence on P-glycoprotein expression. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, v. 34, n. 5, p. 447–454, 2010.

GASPAR, L.F. AMARAL, A.S.; BASSANI-SILVA, S.; ROCHA, N.S. Imunorreatividade à glicoproteína-p nos diferentes tipos citomorfológicos de tumor venéreo transmissível canino. *Vet. em Foco.*, v.6, n.2, 2009.

GE, Y; ZHANG, X; ZHANG, J; HOU, L; TIAN, R. The mechanisms on apoptosis by inhibiting VEGF expression in human breast cancer cells. *International Immunopharmacology.*, v.9, n.4, p.389-395, 2009.

GONZALEZ, G.; SOMMER, B.; MENDOZA-POSADA, D.A.; DELGADO, J.; AQUINO-GALVEZ, A.; RAMOS C. Gelatinase activity of matrix metalloproteinases during first-line chemotherapy in lung adenocarcinoma patients: an initial approach. *Lung*, v. 190, n. 1, p.99-104, 2012.

GOTINK, K.; HENK, V. Inhibidores antiangiogénicos de la tirosina quinasa: ¿cuál es su mecanismo de acción?. *Angiogenesis.*, v.13, n.1, p. 1 - 14, 2010.

GRANDI, F.; MIOT, H.; ROCHA, ROCHA, R.; GOMEZ, C.; QUEIROZ, N.; MONTOYA, L.; COGLIATTI, B.; ROCHA, N. Perfil inmunofenotípico y molecular de marcadores de células madre de cáncer en tumor venéreo transmisible canino (CTVT) ex vivo. *Veterinary Medicine and Science.*, v.8, n.6, p. 2297 - 2306, 2022.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A.B. Morte Celular por Apoptose. *RBC*, v. 53, n. 3, p.335-343, 2007.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. The Hallmarks of Cancer. *Cell.*, v.100, n.1, p.57-70, 2000.

HANTRAKUL, S.; KLANGKAEW, N.; KUNAKORNSAWAT, S.; TANSATIT, T.; POAPOLATHEP, A.; KUMAGAI, S.; POAPOLATHEP, S. Clinical Pharmacokinetics and Effects of Vincristine Sulfate in Dogs with Transmissible Venereal Tumor (TVT). *Pharmacology.*, v.76, n.12, p. 1549-1553, 2014.

HONKAVUORI, M.; TALVENSAARI-MATTILA, A.; SOINI, Y.;

TURPEENNIEMI- HUIJANEN, T.; SANTALA M. MMP-2 expression associates with CA 125 and clinical course in endometrial carcinoma. *GynecolOncol*, v. 104, n. 1, p.217-221, 2007.

HUPPES, R. Expressão gênica de mmp-2 e 9, timp-1 e 2, atm, tp53, vegf, cox-2 e cdh-1 no tvt canino. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – UNESP, São Paulo, 2014.

HUPPES, R.; CARVALHO, M.; FERREIRA, T.; GRANJA, Y.; USCATEGUIE, R.; CASTRO, J.; JOSIANIC, P.; NARDIC, A.; AMORIM, R. ¿Pueden los niveles de ATM y de TP53 influenciar el bajo potencial de metástasis del TVT canino?. *Arch Med Vet.*, v. 48, n.1, p. 107-111, 2016.

JORDÁN, J. Apoptosis: muerte celular programada. *Bioquímica*, v.22, n.6, p. 100–106, 2003.

KALLI, M.; STYLIANOPOULOS, T. Defining the Role of Solid Stress and Matrix Stiffness in Cancer Cell Proliferation and Metastasis.. *frontiers in Oncology.*, v.8, n.55, p. 1-5, 2018.

KE, C. H.; TOMIYASU, H.; LIN, Y. L.; HUANG, W. H.; HUANG, H. H.; CHIANG, H. C.; LIN, C. S. Canine transmissible venereal tumour established in immunodeficient mice reprograms the gene expression profiles associated with a favourable tumour microenvironment to enable cancer malignancy. *BMC Veterinary Research*, v. 18, n. 1, p. 1–14, 2022.

KIA, Z.; BIZAKI, S.; TAPEH, E.; HARIJANI, S.; BAZIARY, R. Managing MMP-2, MMP-9, VEGFR-2, TGFβ-1, and TIMP-1 in NNK-induced lung carcinoma by nonchemical interventions in female rats. *Toxicology Reports.*, v. 9, n.1, p. 1261-1267, 2022.

KLEIN, T.; BISCHOFF, R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids*, v. 41, n. 2, p.271-290, 2011.

KNAUER, S.K.; KRÄMER, OH.; KNÖSEL, T.; ENGELS, K.; RÖDEL, F.; KOVÁCS, A.F.; DIETMAIER, W.; KLEIN-HITPASS, L.; HABTEMICHAEL, N.; SCHWEITZER, A.; BRIEGER, J.; RÖDEL, C.; MANN, W.; PETERSEN, I.; HEINZEL, T.; STAUBER, KUMARAGURUPARAN, R.; PRATHIBA, D.; NAGINI S. Of humans and canines: Immunohistochemical analysis of PCNA, Bcl-2, p53, cytokeratin and ER in mammary tumours. *Res. Vet. Sci.*, v. 81, n. 218–224, 2006.

LANGERS, A.M.; VERSPAGET, H.W.; HAWINKELS, L.J.; KUBBEN, F.J.; VAN DUIJN, W.; VAN DER REIJDEN, J.J.; HARDWICK, J.C.; HOMMES, D.W.; SIER, C.F. MMP-2 and MMP-9 in normal mucosa are independently associated with outcome of colorectal cancer patients. *Br J Cancer*, v. 106, n. 9, p.1495-1498, 2012.

LIAO, M.; QIN, R.; HUANG, W.; ZHU, H.-P.; PENG, F.; HAN, B.; LIU, B. Targeting regulated cell death (RCD) with small-molecule compounds in triple-negative breast cancer: a revisited perspective from molecular mechanisms to targeted therapies. In *Journal of Hematology e Oncology*, v. 15, p. 15-44, 2022.

LIU, W.H.; CHEN, Y.L.; CHANG, L.S. CIL-102 induces matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)/MMP-9 down-regulation via simultaneous suppression of genetic transcription and mRNA stability. *Int J Biochem Cell Biol.*, v. 44, n. 12, p.2212-2222, 2012.

MARCHAL, T.; CHABANNE, L.; KAPLANSKI, C.; RIGAL, D.; MAGNOL, J.P. Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumour. *Vet. Immunol. Immunop.*, v. 57, p.1-11, 1997.

MATHIASSEN, I.S.; JÄÄTTELÄ, M. Triggering caspase-independent cell death to combat cancer. *Trends Mol Med*, v. 8, n. 5, p.212-220, 2002.

MIKAELIAN, I.; GIRARD, C.; IVASCU, I. Transmissible venereal tumor: a consequence of sex tourism in a dog. *Can. Vet. J.*, v.39, p.591, 1998.

MOHAMADZAHERI, M.; CHERAGHI, H.; SHIRANI, D.; HATAMKHANI, A. Relationship between plasma cell-free DNA changes and lysyl oxidase during the treatment and prognosis of canine transmissible venereal tumors. *BMC Veterinary Research*, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2022.

MOHAMMADIAN, H.; SHARIFI, R.; AMIRDEHI, S.; TAHERI, E.; BEDOUSTANI, A. Matrix metalloproteinase MMP1 and MMP9 genes expression in breast cancer tissue. *Gene Reports.*, v. 21, n. 100906, p. 1-4, 2020.

MONTOYA, L.; PEDRAZA, F.J.; MONTEIRO, S.; BRANDÃO, C.V.; ROCHA, N.S. Cytological and clinical staging of transmissible venereal tumour at the Veterinary Hospital of Botucatu. *Rev.Vet. Zoot.*, v.7, n2, p1-17, 2013.

MONTOYA, L.; BALLESTERO, H.; ROCHA, N. S. Canine transmissible venereal tumor: expression of MDR-1, and TP53 and BCL-2 family genes and its implications in biological and therapeutic behavior. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia.*, v. 9, n. 2, p. 281 - 294, 2014.

MONTOYA, M. Expressão dos genes MDR-1, TP53, BCL-2, e BAX em tumor venéreo transmissível canino e sua relação com a agressividade e resposta a quimioterapia. Tese. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

MONTOYA, L.; PEDRAZA, F. ; GRANDI, F. ; ROCHA, N.S. Cytological subtypes of canine venereal transmissible tumor. *Vet Clin Pathol.*, v.47, n.1, p. 3-5, 2012

MORO, J.V.; TINUCCI-COSTA, M.; SILVEIRA, A.C.; GERARDI, D.G.; ALESSI, A.C. Reactivity of p53 protein in canine transmissible venereal tumor. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.62, n.2, p.318-323, 2010.

MOZOS, E.; MÉNDEZ, A.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, J.C.; MARTÍN DE LAS MULAS, J.; PÉREZ, J. Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. *Vet. Path.*, v.33, p.257-263, 1996.

MURCHISON, E. P.; WEDGE, D. C.; ALEXANDROV, L. B.; FU, B.; MARTINCORENA, I., NING, Z.; TUBIO, J. M. C.; WERNER, E. I.; ALLEN, J.; DE NARDI, A. B.; DONELAN, E. M.; MARINO, G.; FASSATI, A.; CAMPBELL, P. J.; YANG, F.; BURT, A.; WEISS, R. A.; STRATTON, M. R. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, v. 343, n. 6169, p. 437–440, 2014.

NIELSEN, S.W.; KENNEDY, P.C. Tumors of the genital systems. In: Tumors in domestic animals. *University of California Press*, n. 3, p. 479–517, 1990

NISSINEN, L.; KÄHÄRI, V. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta*. v. 1840, n.8, p. 2571-2580, 2014.

OLIVEIRA, D; QUESSADA, A.M.; MEDEIROS, S.M.; LIMA, C.F.; DOS SANTOS, L.S.; ALVES DE PINHO, F.; BARBOSA, L.R. Transmissible Venereal Tumor Treated with Autohemotherapy. *Acta Sci. Vet.*, v. 41, p.1107, 2013.

ONEN, F; DURMAZ, I.; SCHERMAN, D.; HERSCOVICI, J.; CETIN- ATALAY, R. A novel thiazolidine compound induces caspase-9 dependent apoptosis in cancer cells. *BioorgMedChem*, v. 20, n. 17, p.5094-102, 2012.

PENNELL, K.; MESCHIARI, C.; JUNG, M.; LINDSEY, M. Chapter Two - Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. v. 147, n.2, p. 75-100,2017.

PERAZELLA, M.; MOECKEL, G. Nephrotoxicity From Chemotherapeutic Agents: Clinical Manifestations, Pathobiology, and Prevention/Therapy. *Seminars in Nephrology.*, v.30, n.6, p. 570- 581, 2010.

PÉREZ, E.; HERNÁNDEZ, P.; PIRONE, J.; REIN, J.; CAREY, L.; LUBET, R.; MANI, S.; AMOS, K.; TROESTER, M. Gene expression in extratumoral microenvironment predicts clinical outcome in breast cancer patients. *Breast Cancer Research.*, v.14, n.2, p. 2 - 12, 2012.

PRASAD A.; VIJAYANAND V.; RAJASUNDARAM R.; BALACHANDRAN C.; Cutaneous transmissible venereal tumor in a dog. *Indi Vet J*, v. 84, p. 978- 979, 2007.

R.H. Nuclear export is essential for the tumor-promoting activity of survivin. *FASEB*

J, v. 21, n.1, p.207-216, 2007.

RAMIREZ, J.; FERNANDEZ RIOMALO, A.; PEDRAZA ORDOÑEZ, F. J. Características biológicas y seguimiento clínico en casos naturales de tumor venéreo transmisible canino. *Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú*, v. 32, n. 2, p 1 - 11, 2021.

ROGERS, K.S. Transmissible venereal tumour. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, v.19, n.9, p.1036-1045, 1997.

ROLLIN, J.; RÉGINA, S.; VOUREH, P.; IOCHMANN, S.; BLÉCHET, C.; REVERDIAU, P.; GRUEL, Y. Influence of MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms on gene expression and clinical outcome of non-small cell lung cancer. *LungCancer*, v. 56, n. 2, p.273-80, 2007.

RUIZ, C.M.; SOTO, G.M.T.; ZUCCARI, D.A.P.C. Estudo da apoptose e da proliferação celular no tumor venéreo transmissível canino. *Ars veterinaria.*, v. 20, n. 1, p.107-114, 2004

SANG, M.; FENG, L.; DONG, A.; GRAGNOLI, C.; GRIFFIN, C.; WU, R. The genomic physics of tumor–microenvironment crosstalk. *Physics Reports.*, v.1029, p. 1- 51, 2023.

SEPPÄNEN, H; MUSTONEN, H; VAINIONPÄÄ, S; SHEN,Z; REPO, Z; KEMPPAINEN, E; PUOLAKKAINEN, P. Anti-inflammatory macrophage induced MMP9 and ADAM8 expression increases invasion rate of pancreatic cancer cells. *Pancreatology.*, v. 13, n. 2, p.72, 2013.

SERVÍN, S.A.; MARTÍNEZ, S.; ALARCON, E.C.; FAJARDO, R. TP53 Polymorphisms allow for genetic sub-grouping of the canine transmissible venereal tumor. *J. Vet. Sci.*, v.10, n.4, p. 353-355, 2009.

SETTHAWONGSIN, C.; TANGKAWATTANA, S.; RUNGSIPIPAT, A.; TECHANGAMSUWAN, S. Computerized Cytomorphometric and Cytomorphological Analysis of Canine Transmissible Venereal Tumours. *Journal of Comparative Pathology*, v. 163, p. 18–22, 2018.

SETTHAWONGSIN, C.; TEEWASUTRAKUL, P.; TANGKAWATTANA, S.; TECHANGAMSUWAN, S.; RUNGSIPIPAT, A. Conventional-Vincristine Sulfate vs. Modified Protocol of Vincristine Sulfate and L-Asparaginase in Canine Transmissible Venereal Tumor. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 6, p. 1–12, 2019.

SEWOYO, P. S.; KARDENA, I. M. Canine Transmissible Venereal Tumor: Treatment Review and Updates. *Revista Electronica de Veterinaria*, v. 23, n. 1, p. 01–

07,2022.

SHIBUYA, M. Vascular endothelial growth factor-dependent and-independent regulation of angiogenesis. *BMB Reports.*, v.41, n.4, p. 278- 286, 2008.

SIDDLE, H.V.; KAUFMAN, J. A tale of two tumours: Comparison of the immune escape strategies of contagious cancers. *Mol. Immunol.*, v. 55, p. 190– 193, 2013.

SOBRAL, R.A.; TINUCCI-COSTA, M.; CAMACHO, A. Ocorrência do tumor venéreo transmissível em cães na região de Jabolicabal, Brasil. *Ars. Veterinária.*, v.14, n.1, p.110, 1998

SOLOMON, D; DAVEY, D; KURMAN, R; MORIARTY, A; O'CONNOR, D; PREY, M; RAAB, S; SHERMAN, M; WILBUR, D; WRIGHT, T; YOUNG, N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *American Medical association.*, v. 21, n. 287, p. 2114-2119, 2002.

CABRERA, S, R. Apoptosis en tumor venéreo transmissible Canino, durante fase progresiva y regresiva. 2004, P. 38. (Tesis Doctoral). Universidad De Chile, Santiago, Chile.

STOCKMANN, D.; FERRARI, H.; ANDRADE, A.; CARDOSO, T.; LUVIZOTTO, M. Detection of the tumour suppressor gene TP53 and expression of p53, Bcl-2 and p63 proteins in canine transmissible venereal tumor. *Vet. Comp. Oncol.*, v.9, n.4, p. 1-9, 2011.

STOCKMANN, D.; FERRARI, H.; ANDRADE, A.; LOPES, A.; CARDOSO, T.; LUVIZOTTO M. Canine Transmissible Venereal Tumors: Aspects Related to Programmed Cell Death. *Braz. J. Vet. Pathol.*, v.4, n.1, p. 67-75, 2011.

STRAKOVA A.; MURCHISON EP. The cancer which survived: insights from the genome of an 11000 year-old cancer. *Curr Opin Genet Dev*, v. 30, n. 49-55, 2015.

SU, Z.; YANG, Z.; XU, Y.; CHEN, Y.; YU, O. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer.*, v. 14, n.48, p. 2–14, 2015.

TALIB, W; KURY, L. Parthenolide inhibits tumor-promoting effects of nicotine in lung cancer by inducing P53 - dependent apoptosis and inhibiting VEGF expresión. *Biomedicine & Pharmacotherapy.*, v.107, p.1488-1495, 2018.

TUMMERS, B. Caspase-8; regulating life and death. *Physiology e Behavior*, v. 176, n. 3, 139–148, 2018.

VARASCHIN, M.; WOUTERS, V.; SOARES, T.; TOKURA, V.; DIAS, M. Tumor venéreo transmissível canino na região de Alfenas, Minas Gerais: formas de apresentação clinicopatológicas. *Clín. Vet.*, v.32, p.40- 48, 2001.

Xie, Q; Wang, W; Yang, J; Xia, H; Xiao, B; Chen, G; Huang, J; Li, R; GChen, G. ALIX promotes cell migration and invasion of head and neck squamous cell carcinoma by

regulating the expression of MMP9, MMP14, VEGF-C. *Archives of oral biology.*, v. 151, n. 105696, p. 1-8, 2023.

YAN, S; WANG, H; CHEN, X; LIANG, C; SHANG, W; WANG, L; LI, J; XU, D. MiR-182-5p inhibits colon cancer tumorigenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis by directly downregulating VEGF-C. *Cancer Letters.*, v.488, p. 18- 26, 2020.

YOSEF, S. ATM y proteínas quinasas relacionadas: salvaguardando la integridad del genoma. *Nature Reviews Cancer.*, v.3, n.3, p.155-168, 2003

ZHU, Y. Metalloproteases in gonad formation and ovulation. *General and Comparative Endocrinology.*, v. 314, p. 113924, 2021

Björklund, M; Koivunen, E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.*, v. 1755, n.1, p. 37-69, 2005

EGEBLAD, M; WERB, Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Reviews Cancer.*, v. 2, p. 161-174, 2002.

GROSS, J; LAPIERE, M. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, v. 48, N. 6, p. 1014–1022, 1962.

OVERALL, C. Molecular determinants of metalloproteinase substrate specificity: matrix metalloproteinase substrate binding domains, modules, and exosites. *Mol Biotechnol.*, v. 22, n. 1, p. 51-86, 2002.