

Animais de companhia como modelos comparativos no estudo do melanoma e carcinomas cutâneos: revisão sistemática

Company animals as comparative models in the study of melanoma and skin carcinomas: systematic review

Animales de compañía como modelos comparativos en el estudio del melanoma y los carcinomas cutâneos: revisión sistemática

Recebido: 07/03/2022 | Revisado: 14/03/2022 | Aceito: 16/03/2022 | Publicado: 24/03/2022

André Lopes de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9244-2425>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: a.lopes.lima@hotmail.com

Erick Platini Ferreira de Souto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-5272>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: erickplatini@gmail.com

Rosileide dos Santos Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0574-9697>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: rosileide_carneiro@yahoo.com

Glauco José Nogueira de Galiza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0551-1964>
E-mail: ggaliza@yahoo.com
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

Gabriela Noronha de Toledo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-4555>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: bitoledo@hotmail.com

Antonio Flávio Medeiros Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2273>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: antonioflaviomd@gmail.com

Resumo

Essa revisão sistemática se deu em razão da problemática: Animais de companhia são bons modelos experimentais para o estudo de melanoma e carcinomas epidermóides em seres humanos? A pesquisa de dados se deu por meios eletrônicos, com artigos científicos publicados entre os anos de 2016 a 2021, nos idiomas português, espanhol e inglês. As bases de dados utilizadas foram: *Medical literature Analysis and Retrival System Online* MEDLINE via (PubMed) e *Scientific Eletronic Library Oline* (SciELO). Os descritores utilizados: basal cell carcinoma, melanoma, squamous cell carcinoma. A estratégia de busca foi (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) no PUBMED e (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) na plataforma Scielo. Foram selecionados 11 trabalhos originais, publicados no período determinado na metodologia. Os estudos tinham origem em Itália, Estados Unidos da América, Reino Unido, França Suíça, Japão e Brasil, todos em língua inglesa. O melanoma foi alvo de 81,8% dos estudos e o Carcinoma de células escamosas, de 18,2%. Nenhum estudo abordou o Carcinoma basocelular. Com esse estudo, conclui-se que cães e gatos são ótimos modelos para oncologia comparada, em especial, pois são animais de grande porte com característica imunocompetente, compartilhando o mesmo ambiente que os seres humanos. Desenvolvem neoplasias em tempo relativamente menor quando comparado aos humanos, demonstraram similaridades genéticas, moleculares, epidemiológicas e histopatológicas, com potencial de beneficiar ambas as espécies no desenvolvimento novas terapias e aperfeiçoamento de terapias já existentes.

Palavras-chave: Carcinoma; Melanoma; Neoplasias cutâneas; Oncologia comparativa.

Abstract

This systematic review was due to the problem: Are companion animals good experimental models for the study of melanoma and squamous cell carcinomas in humans? The data search was carried out by electronic means, with scientific articles published between the years 2016 to 2021, in Portuguese, Spanish and English. The databases used

were: Medical literature Analysis and Retrieval System Online via MEDLINE (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). Descriptors used: basal cell carcinoma, melanoma, squamous cell carcinoma. The search strategy was (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) in PUBMED and (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) on the Scielo platform. Eleven original works were selected, published in the period determined in the methodology. The studies originated in Italy, the United States of America, the United Kingdom, France, Switzerland, Japan and Brazil, all in English. Melanoma was the target of 81.8% of the studies and squamous cell carcinoma, 18.2%. No studies have addressed Basal Cell Carcinoma. With this study, it is concluded that dogs and cats are excellent models for comparative oncology, especially as they are large animals with immunocompetent characteristics, sharing the same environment as humans. They develop neoplasms in a relatively shorter time when compared to humans, demonstrating genetic, molecular, epidemiological and histopathological similarities, with the potential to benefit both species in the development of new therapies and improvement of existing therapies.

Keywords: Carcinoma; Comparative oncology; Cutaneous neoplasms; Melanoma.

Resumen

Esta revisión sistemática se debió al problema: ¿Son los animales de compañía buenos modelos experimentales para el estudio del melanoma y los carcinomas de células escamosas en humanos? La búsqueda de datos se realizó por medios electrónicos, con artículos científicos publicados entre los años 2016 a 2021, en portugués, español e inglés. Las bases de datos utilizadas fueron: Sistema de análisis y recuperación de literatura médica en línea a través de MEDLINE (PubMed) y Scientific Electronic Library Online (SciELO). Descriptores utilizados: carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas. La estrategia de búsqueda fue (carcinoma de células basales OR melanoma OR carcinoma de células escamosas) AND (perro OR gato) AND (humano) en PUBMED y (carcinoma de células basales OR melanoma OR carcinoma de células escamosas) AND (perro OR gato) AND (humano) en la plataforma Scielo. Se seleccionaron once trabajos originales, publicados en el período determinado en la metodología. Los estudios se originaron en Italia, Estados Unidos de América, Reino Unido, Francia, Suiza, Japón y Brasil, todos en inglés. El melanoma fue el objetivo del 81,8% de los estudios y el carcinoma epidermoide del 18,2%. Ningún estudio ha abordado el carcinoma de células basales. Con este estudio se concluye que perros y gatos son excelentes modelos para la oncología comparada, especialmente por ser animales grandes con características inmunocompetentes, compartiendo el mismo ambiente que los humanos. Desarrollan neoplasias en un tiempo relativamente más corto en comparación con los humanos, demostrando similitudes genéticas, moleculares, epidemiológicas e histopatológicas, con el potencial de beneficiar a ambas especies en el desarrollo de nuevas terapias y la mejora de las terapias existentes.

Palabras clave: Carcinoma; Melanoma; Neoplasia cutánea; Oncología comparada.

1. Introdução

O termo neoplasia significa “novo crescimento”, e é definido como uma massa de tecido anormal que cresce incoordenado e excedente em relação ao tecido normal e persiste em crescer da mesma maneira mesmo após cessar o estímulo que causou sua mudança. Quando cursam com comportamento agressivo, invasão e destruição de tecidos adjacentes e cursam com disseminação para outras regiões (metástase), dizemos que a neoplasia é maligna. (Zuccari et al., 2016).

Segundo o INCA (2020), as neoplasias malignas de maior incidência no homem no Brasil são as de pele não melanoma, termo utilizado para classificar todas as neoplasias malignas que acometem a pele e seus anexos, sendo o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) e o Carcinoma Basocelular (CBC) os principais. Além disso, temos o melanoma (neoplasia maligna que se forma a partir dos melanócitos), que cresce e se espalha mais rapidamente, apesar de ser menos comum, tem maior importância principalmente por seu potencial metastático. (American Cancer Society, 2019; National Cancer Institute, 2019).

Estima-se que, para o biênio 2020 -2021, 625 mil novos casos de neoplasias malignas sejam diagnosticados no Brasil, sendo esperados 309.750 em homens e 316.280 em mulheres. As neoplasias de pele não melanoma devem atingir cerca de 177 mil casos. Quanto ao melanoma, o número de casos novos estimados será de aproximadamente 8,45 mil casos (Inca, 2020).

Na literatura, há unanimidade na afirmativa de que as neoplasias de pele e subcutâneas sejam as mais diagnosticadas em cães. Nos gatos representam um quarto de todas as neoplasias nessa espécie. Estima-se que a incidência esteja em torno de 450 casos de neoplasias cutâneas em 100 mil cães e de 120 em 100 mil gatos. (Nishiya, et al., 2016).

O CBC representa o mais comum carcinoma da pele em seres humanos, aparecendo nas estatísticas como responsável por cerca de 70% dos casos de neoplasias cutâneas. A sua incidência é maior em adultos de pele e olhos claros acima de 40 anos. Apesar de ser o mais frequente, o CBC apresenta menor potencial de malignidade dentre os cânceres de pele (Chinem & Miot, 2011). Na medicina veterinária, os CBC's correspondem a 0,3% e 1,25% dos tumores de pele em cães e gatos, respectivamente. Nos animais de companhia sua relação causal com a exposição solar crônica não foi estabelecida, no entanto, quando ocorre em locais não expostos ao sol, podem surgir a partir do carcinoma *in situ* e estar relacionados à infecção por papilomavírus em felinos (Gross, 2008).

Já o CCE é uma neoplasia maligna que surge a partir das células do epitélio escamoso, consistindo no tipo mais comum de neoplasia maligna de pele em felinos, com aproximadamente 25% dos tumores cutâneos e apresenta elevada prevalência em cães. Sua patogenia está associada principalmente a exposição à luz ultravioleta, falta de pigmentação na epiderme e alopecia (Rocha et al., 2010).

No homem, o melanoma, embora seja menos frequente que os principais carcinomas de pele, ganha destaque por seu maior comportamento maligno, e incidência crescente na população brasileira e mundial. A presença de metástases em linfonodos é o mais importante fator prognóstico em melanoma (Pinheiro et al., 2003; Lages et al., 2011).

Vários fatores têm sido atribuídos ao risco para o desenvolvimento dessas neoplasias, como: cor da pele, horário e tempo de exposição ao sol, residência em país tropical e uso de imunossupressão crônica (Kligerman, 2002; Souza et al., 2004). A exposição solar, devido à radiação ultravioleta, intensifica o fotoenvelhecimento e aumenta a chance do surgimento de neoplasias de pele (Mortagner & Costa, 2009).

A mesorregião do Sertão da Paraíba apresenta altas temperaturas durante a maior parte do ano, e elevada incidência de radiação ultravioleta (UV) (Farias Neto, 2020). Com isso, faz-se oportuno um estudo abrangente que determine a prevalência dessas neoplasias em cães e gatos, caracterizando os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos, e assim contribuir com dados científicos que forneçam subsídios para a melhor compreensão desses processos patológicos na medicina veterinária e medicina humana, através da oncologia comparada, entre essas neoplasias em animais de companhia e seres humanos, uma vez que cães e gatos vivem próximos aos humanos, e são influenciados por fatores ambientais semelhantes que podem levar a doenças crônicas, entre elas as neoplasias.

No sentido de avaliar os fatores de risco que estão envolvidos no surgimento de neoplasias de pele, dentre elas, aquelas com assinaturas UV, e levando-se em consideração que a região do Sertão, Nordeste do Brasil está inserida nesse contexto, a presente revisão sistemática buscou identificar se animais de companhia (cães e gato), são bons modelos experimentais para determinar o desenvolvimento de estudos no entendimento de neoplasias de ocorrências naturais, como as de pele, em seres humanos.

2. Metodologia

Este estudo de revisão sistemática foi realizado mediante estratégia das diretrizes da recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* the (PRISMA) statement, por meio das seguintes etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão (Mother et al., 2015).

A pesquisa de dados se deu por meios eletrônicos, em que foram pesquisados os artigos científicos publicados entre os anos de 2016 a 2021, nos idiomas português, espanhol e inglês. O levantamento bibliográfico sistemático ocorreu nas bases de dados indexadas: *Medical literature Analysis and Retrieval System Online* MEDLINE via (PubMed) e *Scientific Eletronic Library Oline* (SciELO).

A estratégia de busca foi (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) na plataforma PUBMED e (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat)

AND (human) na plataforma Scielo. A combinação dos descritores está descrita de forma detalhada na (Tabela 1). Dessa maneira, a questão que provocou a pesquisa do presente estudo, intitulou-se: Animais de companhia são bons modelos experimentais para o estudo de neoplasias de pele melanoma e não melanoma em seres humanos?

Como critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos completos, com estudos em humanos, cães e gatos que disponibilizavam suas versões na íntegra, de forma gratuita, no período selecionado, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, e que convergissem com os objetivos do estudo. Não foram incluídos teses, dissertações, monografias e estudos que disponibilizavam apenas o resumo para consulta.

Tabela 1. Combinação dos descritores utilizados na busca.

Base de dados	Descritor primário	Operador Booleanos	Descritor secundário
PubMed/NCBI	Basal cell carcinoma, melanoma, squamous cell carcinoma	AND e OR	dog, cat and human
Scielo	basal cell carcinoma, melanoma, squamous cell carcinoma	AND e OR	dog, cat and human

Fonte: Autores (2021).

O fluxo da seleção de referências dos artigos foi desenvolvido por meio da criação de um banco de dados, a partir dos artigos obtidos pela busca, e sendo qualquer duplicidade dos artigos excluídas posteriormente, utilizando o *software* Mendeley®.

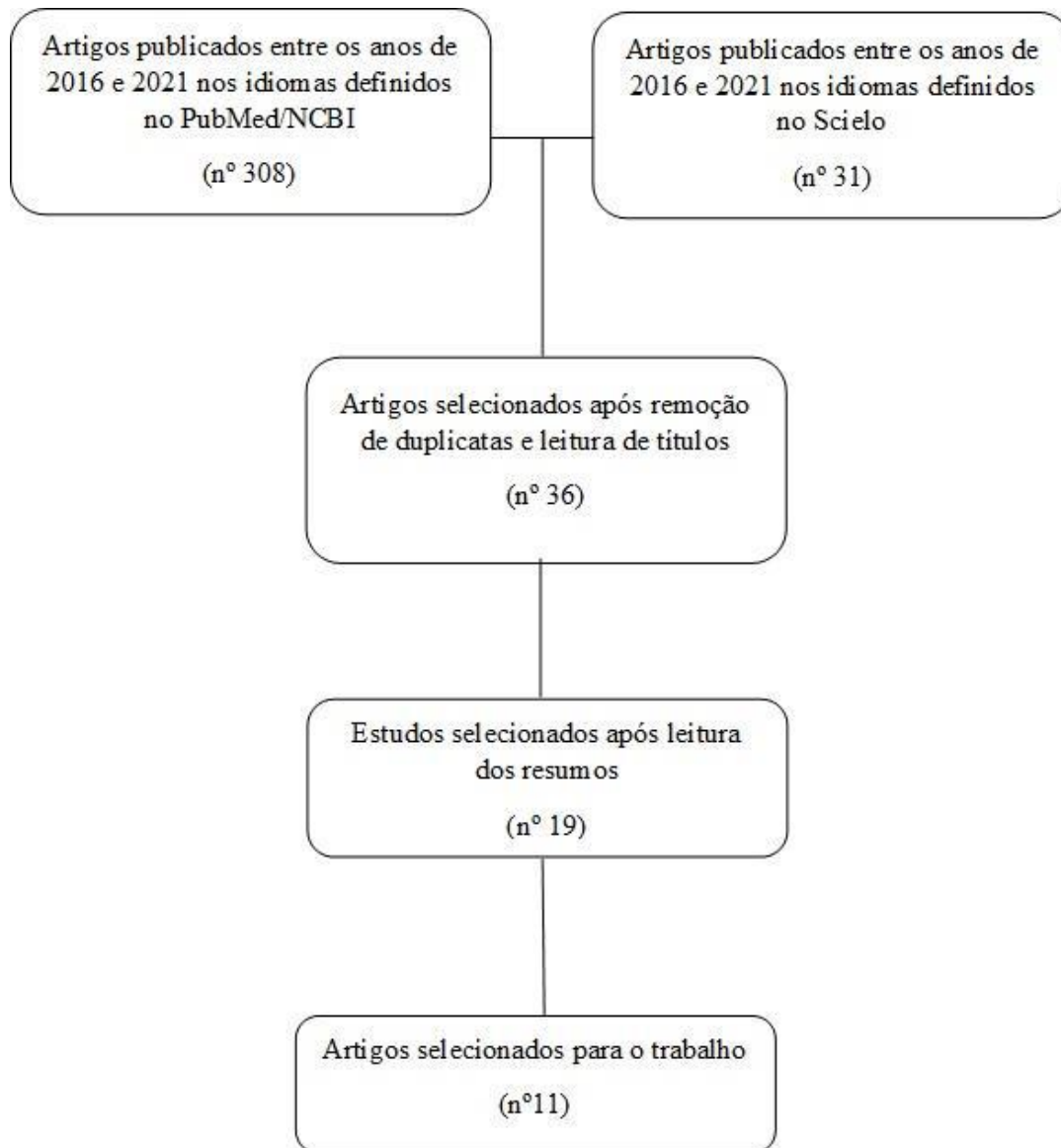
3. Resultados

Foram encontrados 308 artigos no MEDLINE/PubMed e 31 artigos no Scielo que tiveram relação com o tema e que foram publicados entre os anos de 2016 e 2021 nos idiomas Português, Espanhol ou Inglês. Após isso, realizou-se a triagem para remoção de estudos em duplicatas, por título, com leitura dos mesmos onde foram captados 323 estudos. Após a leitura de todos os títulos, apenas 36 foram selecionados. Em seguida todos os trabalhos tiveram seus resumos lidos na íntegra, onde 19 foram selecionados. Depois de lidos integralmente, foram selecionados 11 estudos que se adequavam a todos os critérios de inclusão citados anteriormente (Figura 1). Na análise dos 11 artigos selecionados, as categorias estabelecidas neste estudo foram as que oferecessem estudos comparativos entre as neoplasias de pele e suas contribuições para estudos em seres humanos e animais de companhia publicados entre o período de 2016 a 2021.

Observou-se que o período com a maior quantidade de publicações foi o ano de 2020 com 4 artigos. O ano de 2018 com 3 artigos, 2019 com duas publicações cada, e os anos de 2016 e 2017 com uma publicação cada. A partir de tal dado, pode-se inferir que o tema tem sofrido um aumento no número publicações no decorrer dos anos. Os estudos apresentaram consistente heterogeneidade quanto ao curso metodológico adotado.

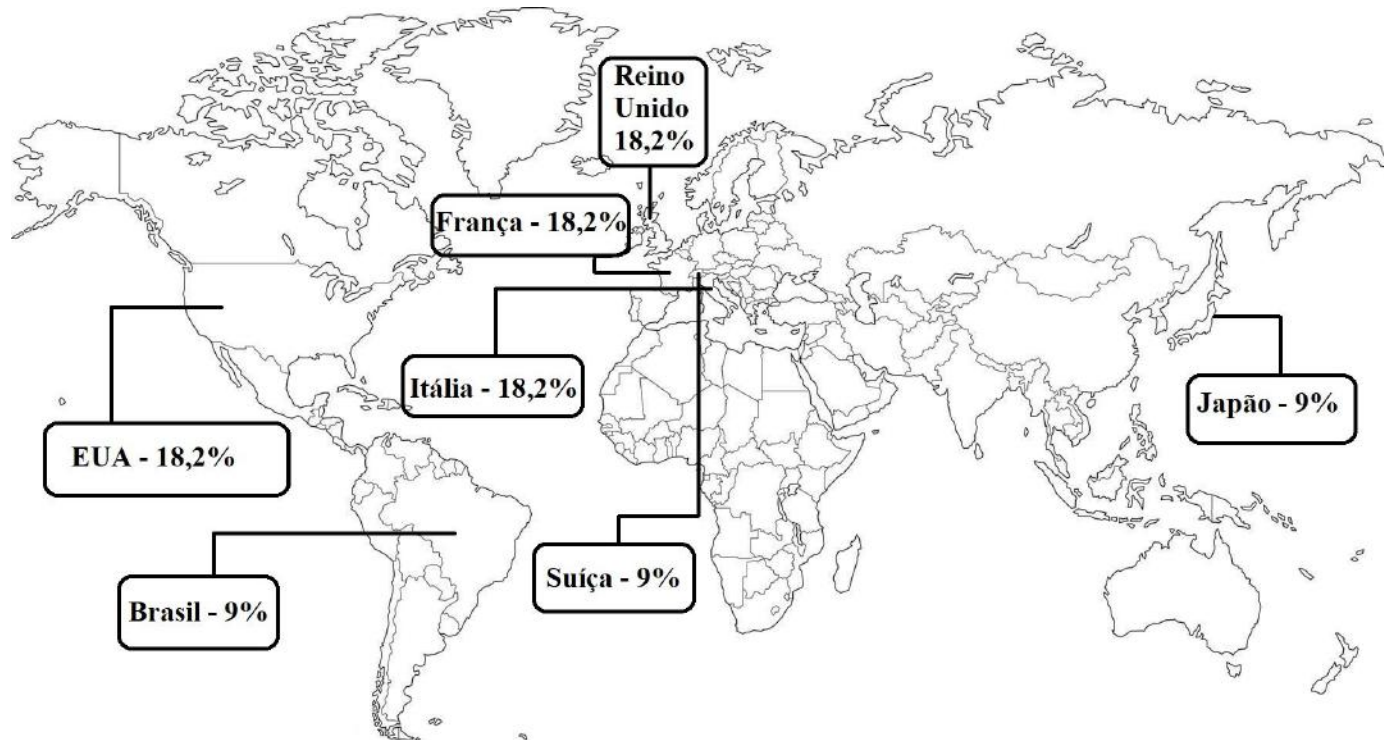
Estudos que utilizaram marcadores tumorais foram os mais encontrados, seguidos de estudos histopatológicos, imunohistoquímicos, epidemiológicos, terapêuticos e de revisões sistemáticas. Dos países de origem dos estudos, Itália, EUA, Reino Unido e França tiveram dois estudos cada e Suíça, Japão e Brasil com um estudo cada (Figura 2). A prevalência dos estudos que trataram do melanoma foi de 81,8% e do CCE e neoplasias de origem epitelial foi de 18,2%. Não foi encontrado nenhum estudo que tivesse utilizado o CBC como neoplasia alvo.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção para a Revisão Sistemática utilizando estratégia PRISMA.



Fonte: Autores (2021).

Figura 2. Frequência relativa dos estudos de acordo com o país de origem.



Fonte: Mapa Mundi para colorir, boaviagem.org (2020).

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão.

Autor e ano	Delineamento	Local	Neoplasia	Resultados
Nishiya et al., 2016	Revisão sistemática	Brasil	Melanoma	Os melanomas são tumores muito agressivos e os cães são considerados bons modelos para estudar esta doença. Todos os esforços são voltados para uma melhor caracterização e controle dos melanomas malignos em cães, em benefício desses animais de companhia, e também na tentativa de beneficiar o tratamento dos melanomas humanos.
Cannon et al., 2017	Terapia Gênica	Estados Unidos da América	CCE	O RNAi nanoencapsulado TBG direcionado a CK2 pode ser administrado com segurança a gatos com CCE oral. Além disso, há alguma evidência de eficácia em gatos com doença avançada. Estudos futuros em grupos maiores de gatos podem ser feitos para explorar mais completamente a dose, via e frequência de administração para formar ensaios clínicos em humanos, bem como para avaliar TBG-RNAi-fCK2 α ' como um possível novo tratamento para CCE oral em gatos domésticos.
Barutello et al., 2018	Terapia e tratamentos	Itália	Melanoma	Hoje em dia é amplamente reconhecido que os cânceres espontâneos em cães representam um modelo altamente translacional. Eles oferecem a oportunidade de investigar o potencial clínico de novas imunoterapias de uma forma abrangente, incluindo o “aumento” das doses, levando em consideração a presença de uma interação complexa e duradoura entre os tumores e as células do sistema imunológico, e a possibilidade de avaliação de eficácia e toxicidade a longo prazo. Todas essas características podem permitir a construção de bases sólidas para a tradução rápida dos resultados do tratamento de pacientes caninos com melanoma para o manejo de pacientes com melanoma humano, com benefícios para ambas as espécies.
Segaoula et al., 2018	Linhagem celular de melanoma canino	França	Melanoma	Os resultados apresentados aqui endossam a relevância dos modelos caninos de doenças de ocorrência espontânea no estudo da patologia canina e humana. Devido ao sistema imunológico intacto presente nos cães, à presença de um nicho tumoral e ao fato de os cães compartilharem seu ambiente com humanos, os melanomas orais caninos são de grande relevância para doenças humanas e representam uma boa oportunidade para o avanço da compreensão dos pesquisadores sobre essas doenças raras para acelerar a tradução de novas descobertas para os humanos.
Hernandez et al., 2018	Genômica do Câncer	Estados Unidos da América	Melanoma	As características do melanoma de ocorrência natural em cães tornam a modelagem uma perspectiva atraente para humanos e cães com melanomas. A apresentação clínica, a patologia e os mecanismos moleculares são características notáveis compartilhadas entre humanos e cães com melanoma. A perspectiva de utilizar a resposta imune do hospedeiro e os mecanismos de ação da terapia direcionada de precisão para prever abordagens intervencionais úteis para humanos com MM e outros subtipos de TWT parece promissora.
Wong et al., 2019	Genômica do Câncer	Reino Unido	Melanoma	NRAS, TP53 e NF1, os genomas de melanomas caninos não tinham mutações em outros drivers chave de melanoma da mucosa humana, como SF3B1 e ATRX . Assim, os cães podem não representar um modelo genético fiel para esses subtipos de melanoma da mucosa humana.
Prouteau & Andre, 2019	Comparação clínica, histológica e genética	França	Melanoma	Os melanomas caninos e humanos compartilham muitas características, como apresentação clínica, patologia e mecanismos moleculares. Particularmente, os melanomas orais e digitais caninos exibem um comportamento agressivo que mimetiza os melanomas mucosos e acrais humanos. No entanto, os melanomas cutâneos caninos que surgem na pele com pelos não estão ligados à exposição aos raios ultravioleta, ao contrário da maioria dos melanomas cutâneos humanos e, portanto, podem representar modelos relevantes para os raros melanomas cutâneos não induzidos por UV.
Tarone., 2020	Atividade Antitumoral	Itália	Neoplasias de ocorrência natural	Em conclusão, nossas observações apoiam a ideia de que a oncologia comparativa pode ter um impacto significativo no desenvolvimento de novas terapias anticâncer eficazes e sublinhar a relevância da vacinação anti-CSPG4 para o tratamento de uma vasta gama de tumores que expressam CSPG4, começando com MM e OSA. Como uma consideração final e mais geral, acreditamos que, por um lado, novas terapias desenvolvidas em cães podem ser rapidamente traduzidas para o manejo de pacientes humanos. Por outro lado, também pode ser verdade que as terapias humanas que já foram aprovadas podem ser usadas para tratar tumores caninos, tornando a investigação de abordagens combinatórias que podem ser adicionadas a protocolos clínicos mais fácil.
Van der Weyden et al., 2020	Estudo epidemiológico	Reino Unido	Melanoma	Os melanomas da cavidade oral são um modelo de melanoma da mucosa. Genes drivers nestes melanomas mucosos: NRAS , TP53 , PTEN , NF1 e KRAS. Vias MAPK e PI3K / AKT envolvidas na formação e progressão do melanoma da mucosa. Os melanomas da planta do pé ou leito ungueal são modelos de melanoma acral. Os ensaios clínicos são realizados em cães com melanoma. Os melanomas da úvea em gatos são um

				modelo de melanoma uveal em humanos
Guscetti et al., 2020	Genômica do câncer	Suíça	CCE	Nossos dados fornecem uma visão detalhada sobre a reprogramação transcricional de Carcinoma de células escamosa de cavidade oral (COSCC) e identifica fortes homologias moleculares e vulnerabilidades terapêuticas compartilhadas entre COSCC e Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC). Como tal, nossos resultados validam e estendem significativamente uma análise anterior que sugeriu a existência de homologias moleculares entre COSCC e HNSCC que se estendem muito além das semelhanças na assinatura transcricional, fornecem informações sobre alvos clinicamente acionáveis para o tratamento de COSCC e defendem a interrogação de vulnerabilidades terapêuticas usando COSCC como um modelo para HNSCC para apoiar a tradução de novas terapias de bancada para leito.
Rahman et al., 2020	Análise de transcriptoma	Japão	Melanoma oral	Este estudo identificou com sucesso as aberrações transcriptômicas no melanoma oral canino. Nossa evidência, demonstrando a similaridade do melanoma entre as duas espécies, enfatiza ainda mais os cães como um modelo pré-clínico adequado para o melanoma humano. Ao comparar o transcriptoma do melanoma entre as duas espécies, identificamos os genes-chave e as vias moleculares para um estudo mais aprofundado a fim de desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes para o melanoma.

Fonte: Autores (2021).

4. Discussão

As neoplasias que ocorrem naturalmente em cães têm várias vantagens exclusivas como modelos para doenças humanas. Assim como no homem, as neoplasias espontâneas em cães normalmente se desenvolvem na presença de um sistema imunológico intacto e são caracterizados pelo crescimento do tumor durante um período prolongado. Além disso, os cães compartilham heterogeneidade interindividual e intratumoral, metástase, recidivas e resistência terapêutica (Hernandez et al., 2018).

Os cães e humanos compartilham ambientes semelhantes, o que pode influenciar o desenvolvimento e a progressão do tumor. A investigação do melanoma canino pode fornecer uma via adicional para o conhecimento da biologia da doença, particularmente para melanoma maligno, uma vez que esse é o subtipo mais comum em cães em seres humanos (Hernandez et al., 2018; Khanna et al., 2006; Paoloni & Khanna, 2008).

O melanoma maligno humano é um câncer altamente heterogêneo que afeta vários sítios anatômicos com diferentes comportamentos clínicos. Tem origem nos melanócitos, que são células dendríticas localizadas em epitélios como pele ou mucosa, mas também presentes no olho ou em órgãos internos, o que demonstra, assim, os principais subtipos com localizações anatômicas específicas e patogênese. Os subtipos principais incluem melanomas cutâneos (provocados ou não por UV), acral, mucoso e ocular (Prouteau & André, 2019).

Segaoula et al. (2018) estabeleceram em seu estudo, duas linhagens celulares de melanoma canino com promissora utilização para estudos em seres humanos, utilizando caracterização morfológica, imunohistoquímica, farmacológica e genética. Como já demonstrado, tumores espontâneos em cães podem fornecer oportunidade para ensaios clínicos e pré-clínicos, uma vez que o processo de doença de evolução natural heterogênea ocorre em um animal imunocompetente de porte grande. A utilização do cão como modelo é mais acessível ao manejo clínico paralelo ao homem e à descoberta do que os modelos animais com doenças induzidas, como ratos e peixes (Hernandez et al., 2018; Khanna et al., 2006; Paoloni & Khanna, 2008).

Para Brandner (2013) e Turley et al (2015), quando os tumores crescem em um ambiente bidimensional, as linhas celulares *in vitro* não imitam a arquitetura tridimensional de um melanoma, nem sua heterogeneidade ou sua conexão dinâmica com o microambiente. Desse modo, durante a evolução natural do tumor, as células do melanoma estabelecem interações complexas com as células vizinhas, principalmente as imunes, que desempenham um papel fundamental na formação da evolução dessa neoplasia. Dessa forma, o estudo Segaoula et al. (2018) demonstrou que as análises farmacológicas e genômicas das linhas de células caninas apresentadas, oferecem novas ferramentas para acelerar a tradução dos resultados da pesquisa entre cães e humanos para alcançar a medicina unificada e melhor atendimento ao paciente.

Outro tipo de melanoma encontrado na pesquisa, foi o melanoma de mucosa. Esse tipo de neoplasia, tanto em cães quanto em humanos, compartilha características histopatológicas importantes, além de comportamento clínico semelhante (Hernandez et al., 2018). A National Cancer Institute Comparative Melanoma Tumor Board, um grupo de especialistas em diagnóstico e investigação com experiência científica e clínica em lesões melanocíticas caninas e humanas, determinou que essas características incluíam, além da morfologia dos melanócitos, seus padrões de crescimento, sejam eles: presença de necrose e ulceração e também a expressão de antígenos de diferenciação de melanócitos (Gillard et al., 2014; Simpson et al., 2014).

Embora a radiação UV pareça não ser um fator de risco, os melanomas de mucosa, embora raros, precisariam sofrer um alto número de mutações do tipo UV do tipo que acontece no melanoma cutâneo. Embora definida de forma incompleta, a característica genética/molecular do melanoma de mucosa canino parece se assemelhar mais aos melanomas humanos protegidos contra o sol (mucosas e acrais) (Hernandez et al., 2018). Nesse sentido, Proutou e André (2019), demonstraram que, até o momento, estudos genéticos de melanomas caninos, principalmente os baseados em subtipos orais (mucosa), revelaram

que seus direcionamentos genômicas são semelhantes aos relatados em melanomas humanos que não são induzidos por UV, apresentando uma baixa frequência de mutações pontuais, porém uma alta carga de variação estrutural. Essas características, bem como a ausência de assinatura UV, tornam o cão um bom modelo experimental para estudar qualquer forma de melanomas humanos não induzidos por UV (cutâneos e não cutâneos). Também Rahman et al. (2020) concluíram que evidências tem demonstrado uma similaridade do melanoma entre as duas espécies, o que enfatiza ainda mais os cães como um modelo pré-clínico adequado para o melanoma humano. Ao comparar o transcriptoma do melanoma entre as duas espécies, identificou-se genes-chave e as vias moleculares para um estudo mais aprofundado a fim de desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes para o melanoma.

Em contrastes com os achados de Poutou e André (2019), Hernandez et al. (2018) e Rahman et al. (2020), no estudo de Wong et al. (2019), com caracterização genética/molecular de melanoma de mucosa, em especial aqueles que surgem na cavidade oral de cães, não foi possível estabelecer relação entre genomas de melanomas caninos com mutações em outros genes-chave quando comparados ao melanoma da mucosa humana, como os genes SF3B1 e ATRX. Assim, segundo os autores, os cães podem não representar um modelo genético fiel para esses subtipos de melanoma em seres humanos.

Esses dados vão de encontro aos estudos de Nishiya et al. (2016) diz que as alterações genéticas nos melanomas malignos caninos, em especial os de mucosa, quando comparados ao melanoma da mucosa humana, não foram totalmente estudadas. Contudo, mutações no gene BRAF não são encontradas, similar ao melanoma maligno da mucosa humana. Mutações que desencadeiam a ativação do gene NRAS são apresentadas em 3,9% dos casos. E em contraste com o melanoma da mucosa humana, esses genes são mutados em 4% e 14% dos tumores, respectivamente.

Barutello et al. (2018) descrevem que a ausência de mutações no gene BRAF não detectadas em melanomas caninos, prediz que os cães com melanoma são um modelo ideal para melanomagênese não cutânea ou independente de UV. Entre os melanomas cutâneos humanos, existe um subgrupo caracterizado pela falta das mutações recorrentes mais comuns de BRAF, K-RAS ou NF1, que são referidos como "triplo negativo" ou "triplo selvagem. Este genótipo molecular também é uma característica dos melanomas da mucosa, que se comportam de forma mais agressiva e têm o pior prognóstico em comparação com outros subtipos de melanoma (del Vecchio et al., 2014). Portanto, por suas características, os melanomas orais caninos têm sido propostos como recursos inestimáveis para a investigação in vivo de melanoma mucoso humano (Hernandez et al., 2018).

Os melanomas humanos são um dos tipos de neoplasias de pele malignos mais comuns, ocorrendo frequentemente em áreas expostas ao sol devido à exposição aos raios ultravioleta. No entanto, vale ressaltar que, embora os melanomas induzidos por radiação UV sejam melhor compreendidos, e tenham similaridades entre as espécies humana e canina, o tumor que traduz um melhor modelo para estudos comparativos entre as espécies é o melanoma de mucosa, que embora mais raro, também ocorre em humanos. Isso se traduz, muito em decorrência do melanoma cutâneo ocorrer mais comumente em cães com pele altamente pigmentada, como, por exemplo, Schnauzers e Scottish Terriers (Dobson, 2013), diferente do que ocorre com o melanoma cutâneo em humanos, onde indivíduos de pele clara, com pouca pigmentação e com descendência europeia tem um risco aumentado (van der Weyden et al., 2020).

Em humanos, as mutações da linha germinativa em CDKN2A podem levar ao melanoma familiar com apresentação em uma idade jovem, independentemente da exposição ao sol. Os cães também desenvolvem esse melanoma, e esses tumores caninos melanocíticos se assemelham muito ao melanoma humano, enfatizando o papel benéfico do modelo pré-clínico canino no estudo das vias UV e não UV no melanoma (Azoury & Lange, 2014; Mayer et al., 2014; Manigandan et al., 2014; Sondak & Messina, 2014; Hussussian, 1994).

Para Barutello et al. (2018) do ponto de vista clínico, ainda são necessários tratamentos inovadores e mais eficazes tanto para o melanoma canino quanto para o humano, muito em decorrência de sua resistência as terapias disponíveis. Por um

lado, as terapias humanas já aprovadas podem ser usadas para tratar também o melanoma canino, enquanto que, novas terapias desenvolvidas neste excelente modelo de melanoma podem ser rapidamente traduzidas para o tratamento de pacientes humanos. Essa afirmação encontra sustentação no que diz Mayer et al. (2014) e Manigandan et al. (2014), quando, em seus estudos, demonstraram que ambas as espécies podem se beneficiar quando estudos desenvolvidos acerca da elucidação dos mecanismos de desenvolvimento do melanoma são direcionados a terapias adjuvantes. Em concordância, no estudo de Tarone et al. (2020), fica demonstrado cada vez mais a utilização de animais de companhia no desenvolvimento de terapias antineoplásicas, uma vez que esses animais desenvolvem naturalmente tumores em um tempo cronologicamente importante e em um ambiente imunocompetente, reproduzindo de modo semelhante a maioria dos processos envolvidos no surgimento de tumores em humanos. Por essas razões, os tumores que surgem em cães de companhia estão sendo uma ferramenta cada vez mais aceita para estudar o potencial terapêutico dos tratamentos antineoplásicos. Isso se dá, muito em decorrência de que alguns tipos de tumores compartilham características fisiológicas, anatômicas, biológicas e clínicas entre as espécies.

Quanto ao aspecto histológico das lesões, é descrito por Gillard *et al* (2014), em estudo onde realizaram análises clínicas e histopatológicas de 153 melanomas caninos malignos durante 4 anos, que maioria dos tumores caninos são intradérmicos e homólogos ao tipo nevocitoide humano (72%), tipo animal (16,5%), tipo composto (6,5%), tipo pleomórfico (4,5%) e superficial tipo de melanoma disseminado (0,5%). Essas amostras foram caracterizadas histopatologicamente por classificação humana, demonstrando a similaridade desses tumores, levando ao entendimento da sua utilização em estudos comparativos.

Quanto ao Carcinoma de células escamosas (CCE), no geral, os estudos abordaram semelhanças moleculares no direcionamento terapêutico entre o CCE que acomete a região da cabeça e pescoço. Guscetti et al. (2020) identificaram a homologia molecular entre CCE's orais de ocorrência espontânea em cães e CCE's de cabeça e pescoço em humanos. Em suma, a patogênese do CCE's de cabeça e pescoço em humanos está fortemente associada à perda da função da proteína TP53, causada por mutação direta do gene TP53 por meio de carcinógenos, mais frequentemente por fumaça de tabaco ou consumo de álcool. Ainda que, relatada uma associação entre tumores da cavidade nasal em cães, e exposição ambiental à fumaça do tabaco, sugerindo que a ocorrência de tumores em cães de estimação poderia atuar potencialmente como "evento sentinela" para o risco de câncer humano, os estudos nesse sentido ainda precisam ser desenvolvidos para tentar elucidar essa hipótese (Reif et al., 1998; Liu et al., 2015).

Cannon et al., (2017), utilizou a proteína quinase CK2 como alvo terapêutico para CCE oral felino, como analogia a terapia utilizada em CCE de cabeça e pescoço em humanos. O CCE oral felino foi proposto como um modelo geral para CCE de cabeça e pescoço em humanos por compartilhar muitas características clínicas e moleculares, e ser um modelo de ocorrência natural em ambas as espécies. A inclusão de animais com câncer de ocorrência natural na avaliação de novas terapias representa uma oportunidade importante no desenvolvimento de medicamentos. Cães e gatos com tumores espontâneos oferecem muitas vantagens como modelos de câncer humano. Eles têm sistema imunológico e exposições ambientais semelhantes às de pessoas com câncer (Wypij, 2013).

5. Conclusão

Animais de companhia demonstram ser bons modelos para o desenvolvimento de estudos sobre oncologia comparada, uma vez que apresentam características imunológicas semelhantes aos seres humanos e por vezes compartilham a exposição a agentes oncogênicos, desenvolvendo neoplasias em tempo relativamente menor quando comparado aos humanos. A avaliação dos animais acometidos representa assim um importante modelo preditivo para compreender a oncogênese, o desenvolvimento e o desfecho clínico dos processos neoplásicos em seres humanos.

Dentre os fatores oncogênicos, destacamos a exposição prolongada à radiação ultravioleta, que reconhecidamente apresentam propriedades mutagênicas que desencadeiam neoplasias em seres humanos e animais. O estudo dessas propriedades mutagênicas em animais pode beneficiar o entendimento da oncogênese em seres humanos.

Com isso, esta revisão sistemática demonstra que a oncologia comparada é um meio importante para o desenvolvimento de pesquisas que abordem as neoplasias de pele. Além disso, a utilização desses modelos animais para novas terapias, levando-se em consideração a graduação da malignidade da neoplasia, bem como a possibilidade de compreender os aspectos bioquímicos, revela-se uma importante ferramenta para suscitar o desenvolvimento de trabalhos futuros com base na oncologia comparada.

Referências

- American Cancer Society. Cancer facts & figures (2019). Atlanta: American Cancer Society.
- Azoury, S. C., & Lange, J. R. (2014). Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *The Surgical clinics of North America*, 94(5), 945–vii.
- Barutello, G., Rolih, V., Arigoni, M., Tarone, L., Conti, L., Quaglino, E., Buracco, P., Cavallo, F., & Riccardo, F. (2018). Strengths and Weaknesses of Pre-Clinical Models for Human Melanoma Treatment: Dawn of Dogs' Revolution for Immunotherapy. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 799.
- Silvestri, S., Porcellato, I., Mechelli, L., Menchetti, L., Rapastella, S., & Brachelente, C. (2019). Tumor Thickness and Modified Clark Level in Canine Cutaneous Melanocytic Tumors. *Veterinary pathology*, 56(2), 180–188.
- Brandner, J. M., & Haass, N. K. (2013). Melanoma's connections to the tumour microenvironment. *Pathology*, 45(5), 443–452.
- Cannon, C. M., Trembley, J. H., Kren, B. T., Unger, G. M., O'Sullivan, M. G., Cornax, I., Modiano, J. F., & Ahmed, K. (2017). Therapeutic Targeting of Protein Kinase CK2 Gene Expression in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: A Naturally Occurring Large-Animal Model of Head and Neck Cancer. *Human gene therapy. Clinical development*, 28(2), 80–86.
- Chinem, V.; & Miot, H. (2011). Epidemiologia do carcinoma basocelular. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86, ed. 2.
- Del Vecchio, M., Di Guardo, L., Ascierto, P. A., Grimaldi, A. M., Sileni, V. C., Pigozzo, J., Ferraresi, V., Nuzzo, C., Rinaldi, G., Testori, A., Ferrucci, P. F., Marchetti, P., De Galitiis, F., Queirolo, P., Tornari, E., Marconcini, R., Calabrò, L., & Maio, M. (2014). Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 50(1), 121–127.
- Dobson J. M. (2013). Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN veterinary science*, 2013, 941275.
- Gillard, M., Cadieu, E., De Brito, C., Abadie, J., Vergier, B., Devauchelle, P., Degorce, F., Dréano, S., Primot, A., Dorso, L., Lagadic, M., Galibert, F., Hédan, B., Galibert, M. D., & André, C. (2014). Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. *Pigment cell & melanoma research*, 27(1), 90–102.
- Gross, T. L., Ihrke, P. J., Walder, E. J., & Affolter, V. K. (2008). Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis. *Blackwell Science Ltd*.
- Guscetti, F., Nassiri, S., Beebe, E., Rito Brandao, I., Graf, R., & Markkanen, E. (2020). Molecular homology between canine spontaneous oral squamous cell carcinomas and human head-and-neck squamous cell carcinomas reveals disease drivers and therapeutic vulnerabilities. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 22(12), 778–788.
- Hernandez, B., Adissu, H. A., Wei, B. R., Michael, H. T., Merlino, G., & Simpson, R. M. (2018). Naturally Occurring Canine Melanoma as a Predictive Comparative Oncology Model for Human Mucosal and Other Triple Wild-Type Melanomas. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 394.
- Hussussian, C. J., Struewing, J. P., Goldstein, A. M., Higgins, P. A., Ally, D. S., Sheahan, M. D., Clark, W. H., Jr, Tucker, M. A., & Dracopoli, N. C. (1994). Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nature genetics*, 8(1), 15–21.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: INCA. (2019). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro.
- Khanna, C., Lindblad-Toh, K., Vail, D., London, C., Bergman, P., Barber, L., Breen, M., Kitchell, B., McNeil, E., Modiano, J. F., Niemi, S., Comstock, K. E., Ostrander, E., Westmoreland, S., & Withrow, S. (2006). The dog as a cancer model. *Nature biotechnology*, 24(9), 1065–1066.
- Kligerman, J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil (2002). *Rev Bras de Cancerologia*. 48(2):175-179
- Lages, Rafael & Vieira, Sabas & Abreu, Benedita & Rodrigues, Ilanna & Santos, Lina & Cordeiro, Natália. (2011). Sentinel lymph node biopsy in cases of skin melanoma: Initial experiences at a center in northeastern Brazil. *Anais brasileiros de dermatologia*. 86. 379-82.
- Liu, D., Xiong, H., Ellis, A. E., Northrup, N. C., Dobbin, K. K., Shin, D. M., & Zhao, S. (2015). Canine spontaneous head and neck squamous cell carcinomas represent their human counterparts at the molecular level. *PLoS genetics*, 11(6), e1005277.
- Manigandan, T., Sagar, G. V., Amudhan, A., Hemalatha, V. T., & Babu, N. A. (2014). Oral malignant melanoma: A case report with review of literature. *Contemporary clinical dentistry*, 5(3), 415–418.

- Mayer, J. E., Swetter, S. M., Fu, T., & Geller, A. C. (2014). Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 599.e1–599.e12.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D.G. (2015). THE PRISMA GROUP. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 24, 335–342.
- Montagner, S., Costa, A. (2009). Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An. Bras. Dermatol.* 84 (3):91-8
- National Cancer Institute. (2019) Cancer types. Skin cancer (including melanoma) - patient version. Bethesda: *NCI*.
- Nishiya, A. T., Massoco, C. O., Felizzola, C. R., Perlmann, E., Batschinski, K., Tedardi, M. V., Garcia, J. S., Mendonça, P. P., Teixeira, T. F., & Zaidan Dagli, M. L. (2016). Comparative Aspects of Canine Melanoma. *Veterinary sciences*, 3(1), 7.
- Paoloni, M., & Khanna, C. (2008). Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature reviews. Cancer*, 8(2), 147–156.
- Pinheiro, A. M. C., et al. (2003). Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 78(2).
- Prouteau, A., & André, C. (2019). Canine Melanomas as Models for Human Melanomas: Clinical, Histological, and Genetic Comparison. *Genes*, 10(7), 501.
- Rahman, M., Lai, Y., Husna, A. A., Chen, H., Tanaka, Y., Kawaguchi, H. Miura, N. (2020). Transcriptome analysis of dog oral melanoma and its oncogenic analogy with human melanoma. *Oncology Reports*, 43, 16-30.
- John S. R., Christa Bruns, Kimberty S. Lower. (1998). Cancer of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses and Exposure to Environmental Tobacco Smoke in Pet Dogs. *American Journal of Epidemiology*, 147, 488–492.
- Rocha, J. R., Santos, L. M., Trentin, T. C., Rocha, F. P. C., Pacheco, M. D. (2010). Carcinoma de células escamosas em cães – relato de caso. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 14, 1-5.
- Segaoula, Z., Primot, A., Lepretre, F., Hedan, B., Bouchaert, E., Minier, K., Marescaux, L., Serres, F., Galiègue-Zouitina, S., André, C., Quesnel, B., Thuru, X., & Tierny, D. (2018). Isolation and characterization of two canine melanoma cell lines: new models for comparative oncology. *BMC cancer*, 18(1), 1219.
- Simpson, R. M., Bastian, B. C., Michael, H. T., Webster, J. D., Prasad, M. L., Conway, C. M., Prieto, V. M., Gary, J. M., Goldschmidt, M. H., Esplin, D. G., Smedley, R. C., Piris, A., Meuten, D. J., Kiupel, M., Lee, C. C., Ward, J. M., Dwyer, J. E., Davis, B. J., Anver, M. R., Molinolo, A. A., & Hewitt, S. M. (2014). Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. *Pigment cell & melanoma research*, 27(1), 37–47.
- Sondak, V. K., & Messina, J. L. (2014). Unusual presentations of melanoma: melanoma of unknown primary site, melanoma arising in childhood, and melanoma arising in the eye and on mucosal surfaces. *The Surgical clinics of North America*, 94(5), 1059–ix.
- Souza, S. R. P., Fischer, F. M., Souza, J. M. P. (2004). Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. *Rev. Saúde Pública*; 38(4):588-598.
- Tarone, L., Barutello, G., Iussich, S., Giacobino, D., Quaglino, E., Buracco, P., Cavallo, F., & Riccardo, F. (2019). Naturally occurring cancers in pet dogs as pre-clinical models for cancer immunotherapy. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 68(11), 1839–1853.
- Turley, S. J., Cremasco, V., Astarita, J. L. (2015). Immunological hallmarks of stromal cells in the tumor microenvironment. *Nat. Rev. Immunol.*; 15: 669–682.
- van der Weyden, L., Brenn, T., Patton, E. E., Wood, G. A. and Adams, D. J. (2020), Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma. *J. Pathol.*, 252: 4-21 e5505.
- Wong, K., van der Weyden, L., Schott, C.R. et al. (2019). Cross-species genomic landscape comparison of human mucosal melanoma with canine oral and equine melanoma. *Nat Commun* 10, 353.
- Wypij, J. M. (2013). A naturally occurring feline model of head and neck squamous cell carcinoma. *Patholog Research International*; 2013:502197.
- Zuccari, D. A. P. C., et al. *Biologia do Câncer* (2016). In: Daleck, C. R; Nardi, A. B. D. *Oncologia em cães e gatos*. (2a ed.), Rocca. Cap. 2. p. 65-87.