

## RESSALVA

Atendendo solicitação do autor ,  
o texto completo desta tese será  
disponibilizado somente a partir de  
31/01/2020.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA ANIMAL**

**DEFESA DE DOUTORADO**

**EFEITO DA APLICAÇÃO INTRATESTICULAR DE CÉLULAS TRONCO  
MESENQUIMAIS ALOGÊNICAS EM EQUINOS**

Patricia de Mello Papa

Botucatu-SP  
Janeiro/2018



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA ANIMAL**

**EFEITO DA APLICAÇÃO INTRATESTICULAR DE CÉLULAS TRONCO  
MESENQUIMAIS ALOGÊNICAS EM EQUINOS**

Patricia de Mello Papa

Tese apresentada a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho, Campus Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia Animal, área de Reprodução Animal.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Alvarenga

Botucatu-SP  
Janeiro/2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO - SERVIÇO TÉCNICO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - UNESP - FCA - LAGEADO - BOTUCATU (SP)

Papa, Patricia de Mello, 1985-  
P213e Efeito da aplicação intratesticular de células tronco mesenquimais alogênicas em equinos / Patricia de Mello  
Papa. - Botucatu : [s.n.], 2018  
94 f.: il., color., grafs., tabs.

Tese (Doutorado)- Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2018  
Orientador: Marco Antonio Alvarenga  
Inclui bibliografia

1. Equino. 2. Célula tronco mesenquimal. 3. Degeneração testicular. 4. Terapia celular I. Alvarenga, Marco Antonio. II. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Campus de Botucatu). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. III. Título.

Elaborada por Maria Lúcia Martins Frederico - CRB-8:5255  
"Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte"

Nome da autora: Patricia de Mello Papa

Titulo: EFEITO DA APLICAÇÃO INTRATESTICULAR DE CÉLULAS TRONCO  
MESENQUIMAIS ALOGÊNICA EM EQUINOS

### **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Marco Antonio Alvarenga

Presidente e orientador

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária FMVZ- UNESP-  
Botucatu/SP.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda da Cruz Landim

Membro

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária FMVZ- UNESP-  
Botucatu/SP.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Ferreira de Souza

Membro

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária FMVZ- UNESP-  
Botucatu/SP.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Ambrosio

Membro

Departamento de Medicina Veterinária  
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos USP- Pirassununga/SP.

Prof. Dr. Marcio Teoro do Carmo

Membro

Veterinário autônomo, Botucatu/SP

Data da Defesa: 31 de Janeiro de 2018.

## ***Dedicatória***

*Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos e meu noivo pelo apoio, incentivo e amor incondicional durante todos os momentos da minha vida.*

## **Agradecimentos**

*À Deus, pela vida e pela força para superar os obstáculos e conquistar meus objetivos.*

*Ao meu pai, por toda ajuda durante este experimento, por aceitar minhas ideias, não me deixar desistir, por compartilhar seus conhecimentos, pela dedicação, por cumprir com duplo papel nesta jornada de pai e mestre. Você é meu maior exemplo de profissional.*

*À minha mãe por estar sempre ao meu lado, pelo carinho, pela ajuda com os pôneis, pelas palavras de consolo e incentivo por todo apoio nas minhas decisões e sonhos.*

*Aos meus pais minha eterna gratidão, amor e admiração com certeza essa conquista não é só minha mais de vocês também.*

*Aos meus irmãos Priscila por ajudar intensamente nessa fase final, pelo apoio, amizade e suporte nos momentos difíceis. Gustavo mesmo distante sempre presente incentivando em todos os momentos, por sempre torcerem por minhas vitórias.*

*Ao meu noivo Cássio por estar sempre ao meu lado, pelo carinho e amor, pela ajuda, incentivo, paciência e compreensão, você com certeza foi muito importante e essa conquista também é sua.*

*À minha família (avó,tios,tias,e primos) pelas palavras de incentivo, carinho e orações .*

*Ao meu orientador Prof. Marco por acreditar em mim nesse experimento, por acalmar nas horas difíceis, por todo apoio, dedicação, compreensão e amizade. Muito obrigada.*

*Aos professores e funcionários do Departamento de Reprodução Animal por todos esses anos de convívio e ensinamentos.*

*À Prof.<sup>a</sup> Fernanda pelo acolhimento em seu laboratório permitindo o desenvolvimento deste projeto.*

*Á Prof.<sup>a</sup> Noeme por ajudar na interpretação das histologias.*

*Aos membros da banca por aceitarem o convite.*

*À Camila e o Zé pelas análises estatísticas e ajuda nesse projeto.*

*Ao Haras Itapuã e Dr. José Martins pelo uso dos animais, e toda ajuda prestada.*

*Á Cabanha Guguiná pelo empréstimo dos pôneis.*

*Aos colegas da pós-graduação e residentes por toda ajuda com o experimento, pela amizade e todo apoio.*

*À Universidade Estadual Paulista UNESP/FMVZ pelo aprendizado e por possibilitar o desenvolvimento do projeto.*

*À CAPES pela bolsa de estudos concedida.*

*Aos animais, que inocentemente e sem saber foram os mais importantes colaboradores deste trabalho.*

*À todos que de alguma forma estiveram envolvidos com esse trabalho e que permitiram assim, o desenvolvimento desse projeto.  
Muito obrigada a todos!*



# **EPÍGRAFE**

*“Mantenha seus pensamentos positivos, porque seus pensamentos tornam-se suas palavras. Mantenha suas palavras positivas, porque suas palavras tornam-se suas atitudes. Mantenha suas atitudes positivas, porque suas atitudes tornam-se seus hábitos. Mantenha seus hábitos positivos, porque seus hábitos tornam-se seus valores. Mantenha seus valores positivos, porque seus valores... Tornam-se seu destino”.*

*Mahatma Ganghi*

## Lista de Tabelas

### Capítulo 1

Tabela 1 Médias e erro padrão da cinética espermática dos grupos controle e grupo (CTMs) pré e após a aplicação intratesticular.....	54
Tabela 2 Médias e erro padrão dos dos volumes testiculares, dos grupos CTMs e grupo Controle pré e após aplicação das células tronco.....	54
Tabela 3 Médias e erro padrão das mensurações dos testículos em comprimento (cm), largura (cm) e altura (cm) dos grupos CTMs e grupo controle.....	55
Tabela 4 Médias e erro padrão dos índices de resistência (IR) e pulsabilidade (IP) da perfusão testicular avaliados com doppler nos grupos CTMs e grupo controle.....	55
Tabela 5 Médias e erro padrão da temperatura superficial escrotal dos grupos CTMs e grupo Controle.....	56
Tabela 6 Médias e erro padrão da altura do epitélio seminífero e diâmetro dos túbulos seminíferos .....	56
Tabela 7 Médias e erro padrão dos níveis séricos de testosterona (pg/mL) nos grupos CTMs e grupo controle.....	57

## **Lista de Figuras**

### **Capítulo 1**

Figura 1 Desenho esquemático do testículo dos locais onde foram realizadas as aplicações.....	<b>51</b>
---	-----------

### **Capítulo 2**

Figura 1 Método utilizado para induzir o estresse térmico testicular....	<b>70</b>
Figura 2 Desenho esquemático do testículo dos locais onde foram realizadas as aplicações.....	<b>71</b>
Figura 3 Esquema do delineamento experimental.....	<b>72</b>
Figura 4 Contagem de espermatozoides na luz do túbulo seminífero....	<b>73</b>
Figura 5 Gravidade da lesão da arquitetura tubular.....	<b>74</b>
Figura 6 Epitélio celular dos túbulos seminíferos.....	<b>75</b>
Figura 7 Boxplot Mediana, mínimo e máximo dos escores do grupo controle e tratado dos diferentes momentos.....	<b>77</b>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	19
2.1. Degeneração Testicular.....	19
2.2. Estresse Térmico.....	21
2.3. Tratamento da Degeneração Testicular.....	24
2.4. Célula Tronco.....	26
2.5. Célula Tronco Mesenquimal.....	28
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	32
3.1. Objetivos específicos.....	32
<b>4. REFERÊNCIAS</b> .....	34
<b>5. CAPÍTULO 1</b> .....	45
<b>6. CAPÍTULO 2</b> .....	64
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	84
<b>8. ANEXOS</b> .....	86

**RESUMO**

## RESUMO

PAPA, P.M. EFEITO DA APLICAÇÃO INTRATESTICULAR DE CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS ALOGÊNICAS EM EQUINOS. Botucatu - SP. 2018, p.94 Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

O presente estudo propõe avaliar a segurança da aplicação intratesticular de células tronco mesenquimais alogênicas obtidas da medula óssea e verificar o efeito DO tratamento com as células tronco mesenquimais (CTMs) em garanhões submetidos a degeneração testicular. Para o primeiro estudo, foram usados 24 garanhões sadios, nos quais os testículos foram mensurados, termografia, ultrassonografia doppler, cinética espermática e dosagem hormonal. Os grupos foram separados aleatoriamente em grupo controle (GC) e grupo células tronco mesenquimais (CTMs). No GC foram realizadas aplicações intratesticulares com PBS (solução tampão) e no CTMs solução contendo células. Os animais foram avaliados após a aplicação e aos 15 dias foram orquiectomizados. Os fragmentos testiculares foram destinados para histologia. Os exames clínicos não mostraram declínio na condição geral dos animais após a aplicação e não houve diferença significativa nas variáveis volume, temperatura superficial e ultrassonografia testicular, cinética espermática, análise sérica hormonal e histologia em ambos os grupos. Desta forma, conclui-se que a aplicação intratesticular de CTMs alogênicas da medula óssea é um processo seguro, pois não provocou alterações locais. Para o segundo estudo, um grupo de 10 garanhões foram divididos em dois grupos: grupo controle (CT) e grupo tratado (TT). Os animais foram submetidos ao estresse térmico escrotal, acoplado uma bolsa termica nos testículos, durante 3 horas por 3 dias consecutivos. Após uma semana da indução, os animais foram tratados com  $10 \times 10^6$  CTMs suspensas em 5 ml de PBS em cada testículo. O grupo controle recebeu o mesmo volume contendo apenas PBS. Biopsias testiculares foram coletadas em quatro diferentes momentos: antes do estresse térmico (T0); depois do estresse térmico (T1); após aplicação de PBS/CTMs (T2); e após 30 dias estresse térmico (T3). O método usado para promover a degeneração testicular foi eficiente, mostrando alterações no epitélio seminífero dos dois grupos. Entretanto o grupo tratado com CTMs foi capaz de recuperar mais rápido os padrões iniciais da arquitetura testicular do que o grupo controle. Podemos concluir que a aplicação intratesticular com CTMs foi eficiente e promoveu uma recuperação rápida nos animais que sofreram degeneração testicular devido aos fatores regenerativos liberados pelas CTMs.

**Palavras-chave:** garanhão, degeneração testicular, aplicação intratesticular, célula tronco mesenquimal, alogênica.

## ABSTRACT

PAPA, P.M. EFFECT OF INTRATESTICULAR APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN STALLION. Botucatu - SP. 2018, p. 94 Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

The present study aim to evaluate the safety of intratesticular application of allogenic mesenchymal stem cells from the bone marrow and verification through the histological examinations of the effect cells in animals induced to testicular degeneration. For the first study, a group of 24 healthy stallion, measurements of testicular volume, testicular surface temperature, Doppler ultrasonography, sperm kinetics and hormonal dosing were performed. The groups were randomly divided into a mesenchymal stem cell group (MSC) and control group (CG). In the first, an intratesticular application of CTM was performed and in the CG only a buffer solution (PBS) was used. After the application, the animals were examined again. Fifteen days later, the animals were orchietomized and histological analysis of the fragments were performed. Clinical examination showed no decline in the overall condition of the animals after application. There was no difference in the analysed variables, such as testicular volume, testicular surface temperature, ultrasonography, sperm kinetics, hormonal analysis and histology, in both groups after application. Thus, the results of the presente study support the hypothesis of the feasibility and safety of intratesticular application of allogeneic bone marrow MSC. For the second study, a group of 10 stallions submitted to scrotal thermal stress, testicular histological samples were analyzed before and after thermal insult, after intratesticular applications (PBS / MSC) and after 30 days of insult. The treated and control groups, after thermal stress, received mesenchymal stem cells and PBS respectively in their testicles. The method used to promote degeneration was efficient showing alterations in the seminiferous epithelium of both groups, however the treated group was able to recover a histological preview after 30 days of insult, while it was not observed in the control group. The characteristics that MSC has to stimulate tissue angiogenesis and proliferation, release of growth factors, eliminate free radicals, increase the capacity for renewal and cell differentiation, its immunomodulatory and immunosuppressive actions may be responsible for the outcome in the present study. It is concluded that the application of intratesticular mesenchymal stem cells is safe, in addition to promoting restoration of the initial patterns of the histological architecture of the testis in animals induced to testicular degeneration by thermal stress.



**Keys-word:** stallion, testicular degeneration, application of intratesticular mesenchymal stem cell, allogenic.

## **REFERÊNCIAS**

#### 4. Refêrencias

ALVARENGA, M.A.; PAPA, F.O. Principais distúrbios reprodutivos observados em garanhões no Brasil. **Revista Brasileira de Reprodução Animal Suplemento**, v.6, p.204-09, 2009.

ALVES, M.B.R.; ANDRADE, A.F.C.; ARRUDA, R.P.; BATISSACO, L.; FLOREZ-RODRIGUEZ, S.A.; OLIVEIRA, B.M.M.; TORRES, M.A.; LANÇONI, R.; RAVAGNANI, G.M.; PRADO-FILHO, R.R.; VELLONE, V.S.V.; LOSANO, J.D.A.; FRANCI, C.R.; NICHI, M.; CELEGHINI, E.C. Recovery of normal testicular temperature after scrotal heat stress in rams assessed by infrared thermography and its effects on seminal characteristics and testosterone blood serum concentration. **Theriogenology**, v.86, p.795–805, 2016.

BARTH, A.D.; BOWMAN, P.A. The sequential appearance of sperm abnormalities after scrotal insulation or dexamethasone treatment in bulls. **Canadian Veterinary Journal**, v.35, p.93-102, 1994.

BEARD, W. Abnormalities of the Testicles. In: **Equine Reproduction**. MCKINNON A.O.; SQUIRES E.L.; VAALA W.E.; VARNER D.D. Ames: Wiley-Blackwell; p.1161-1165, 2011.

BLANCHARD, T.L.; JORGENSEN, J.B.; VARNER, D.D.; FORREST, D.W.; EVANS, J.W. Clinical observations on changes in concentrations of hormones in plasma of two stallions with thermally-induced testicular degeneration. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.16, n.5, p. 195-201, 1996.

BLANCHARD, T.L.; VARNER, D.D. Testicular Degeneration. In: **Equine Reproduction**. MCKINNON, A.O.; VOSS, J.L. Philadelphia: Lea & Febiger; p.855-60, 1993.

BORTOT, D.C.; ZAPPA, V. Aspectos da reprodução equina: inseminação artificial e transferência de embrião: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. v.21, p.1-23, 2013.

BRINSKO, S. P.; VARNER, D. D.; LOVE, C. C.; BLANCHARD, T. L.; DAY, B. C.; WILSON, M. E. Effect of feeding a DHA-enriched nutraceutical on the quality of fresh, cooled and frozen stallion semen. **Theriogenology**, v.63, p.1519-1527, 2005.

BURK, J.; BADYLAK, S.F.; KELLY, J.; BREHM, W. Equine cellular therapy – from stall to bench to bedside? **Cytometry**, v.83, p.103-113, 2013.

CAKICI, C.; BUYRUKCU, B.; DURUKSU, G.; HALILOGLU, A. H.; AKSOY, A., ISIK, A.; ULUDAG, O.; USTUN, H.; SUBASJ, C.; KARAOZ, E. Recovery of fertility in azoospermia rats after injection of adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells: the sperm generation. **BioMed Research International**, v 3, p.1-18, 2013.

CAPLAN, A. I., Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name!. **STEM CELLS Translational Medicine**, v.6, p.1445–1451,2017.

CAPLAN, A. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. **J. Pathol**, v.217 p.318–324,2009.

CAPLAN, A.I, DENNIS, J.E. Mesenchymal Stem Cells as Trophic Mediators. **Journal of Cellular of Biochemistry**, v.98, p.1076-1084, 2006.

CARDILLI, D.J.; TONIOLO, G.H.; PASTORE, A.A.; CANOLA, J.C.; MERCADANTE, M.E.Z.; OLIVEIRA, J.A. Padrão ultrassonográfico do parênquima, mediastino e túnicas testiculares em bovinos jovens da raça nelore. **Ciência Animal Brasileira**, v.11, p.899-905, 2010.

CARLSEN, E.; ANDERSSON, A.M.; PETERSEN, J.H.; SKAKKEBAEK, N.E. History of febrile illness and variation in semen quality. **Human Reproduction**, v.18, p.2089-92, 2003.

CATTELAN, J.W. Aspectos de casuística, morfométricos, morfológicos e de testosterona sérica no criptorquismo em cavalos. 2002. 64f. Tese (Livre-Docência em Clínica Cirúrgica de Grandes Animais) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP.

CHAMBERLAIN, G.; FOX J.; ASHTON B.; MIDDLETON J. Concise review: Mesenchymal stem cells: Their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. **Stem Cells**, v.25, n.11, p.2739-2749, 2007.

CHEN, Y.; SHAO, J.Z.; XIANG, L.X.; DONG, X.J.; ZHANG, G.R. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.40, p.815–820, 2008.

COPLAND, I.; SHARMA, K.; LEJEUNE, L.; ELIOPOULOS, N.; STEWART, D.; LIU, P.; LACHAPPELLE, K.; GALIPEAU, J. CD34 expression on murine marrow-derived mesenchymal stromal cells: impact on neovascularization. **Experimental Hematology**, v.36, p.93-103, 2008.

DAHLGREN, L. A. Stem Cell Therapy. In: **Current Therapy in Equine Medicine**. ROBINSON, N. E.; SPRAYBERRY, K. A. 6. ed. St. Louis: Saunders, 199, p.908-911, 2009.

DEL CARLO, R.J. Células-tronco: células da esperança. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, Brasil, v.1, p.60-68, 2015.

EKERHOVD, E.; WESTLANDER, G. Testicular sonography in men with klinefelter syndrome shows irregular echogenicity and blood flow of high resistance. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v.19, n.11, p.517-522, 2002.

FERNANDES, C. E.; DODE, M. A. N.; PEREIRA, D.; SILVA, A. E. D. F. Effects of scrotal insulation in Nellore bulls (*Bos taurus indicus*) on seminal quality and its relationship with in vitro fertilizing ability. **Theriogenology**, v.70, p.1560-1568, 2008.

FORTIER, L.A. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. **Veterinary Surgery**, v.34, p.415-423, 2005.

FRIEDMAN R.; BULLARD J.F.; JOHNSON L.E. The effects of increased testicular temperature on spermatogenesis in the stallion. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.44, p.127-134, 1991.

GARGETT, C. E. Stem cells in gynaecology. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.44, n.5, p.380-386, 2004.

GATTEGNO-HO, D.; ARGYLE, S. A.; ARGYLE, D. J. Stem cells and veterinary medicine: Tools to understand diseases and enable tissue regeneration and drug discovery. **The Veterinary Journal**, v.191, p.19-27, 2012.

GHASEMZADEH-HASANKOLAEI, M.; BATAVANI, R.; ESLAMINEJAD, M.B.; SAYAHPOUR, F. Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells into the testes of infertile male rats and new germ cell formation. **International Journal of Stem Cells**, v.9, n.2, p.250-263, 2016.

HAMILTON, T.R.S.; MENDES, C.M.; DE CASTRO, L.S.; DE ASSIS, P. M.; SIQUEIRA, A.F.P.; DELGADO, J.C.; GOISSIS, M.D.; MUIÑO-BLANCO, T.; CEBRIÁN-PÉREZ, J.A.; NICHI, M.; VISINTIN, J.A. ASSUMPÇÃO, M.E.O.D. Evaluation of lasting effects of heat stress on sperm profile and oxidative status of ram semen and epididymal sperm. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v, p.1-12, 2016.

HSU, P.C.; LIU, M.Y.; HSU, C.C.; CHEN, L.Y.; GUO, Y.L. Effects of vitamin E and/or C on reactive oxygen species-related lead toxicity in the rat sperm. **Toxicology**, v.128, p.169-179, 1998.

JANUSKAUSKAS, A.; GIL, J.; RODRIGUEZ-MARTÍNEZ, H.; SÖDERQUIST, L.; LUNDEHEIM, N. Effects of a brief elevation of scrotal temperature on the post-thaw viability of bull semen. **Reproduction in Domestic Animals**, v.30, p.271–277, 1995.

JOHNSON, L.; BLANCHARD, T.L.; VARNER, D.D.; SCRUTCHFIELD, W.L. Factors affecting spermatogenesis in the stallion. **Theriogenology**, v. 48, p. 1199, 1997.

KASTELIC, J.P.; COOK, R.B.; COULTER, G.H. Scrotal/testicular thermoregulation and the effects of increased testicular temperature in the bull. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.13, n.2, p.271-282, 1997a.

KOCH, T.G.; BERG, L.C.; BETTS, D.H. Concepts for the clinical use of stem cells in equine medicine. **Canadian Veterinary Journal**. v.49, p.1009-1017, 2008.

KOCH, T.G.; BERG, L.C.; BETTS, D.H. Current and future regenerative medicine-Principles, concepts and therapeutic use of stem cell therapy and tissue engineering in equine medicine. **Canadian Veterinary Journal**, v.50, p.155-165, 2009.

KOCH, T.G.; HEERKENS, T.; THOMSEN, P.D.; BETTS, D.H. Isolation of mesenchymal stem cells from equine umbilical cord blood. **BMC Biotechnology**, v.7, p.26, 2007.

KOERNER, J.; NESIC, D.; ROMERO, J.D.; BREHM, W.; MAINIL-VARLET, P.; GROGAN. Equine peripheral blood-derived progenitors in comparison to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **Stem Cells**, v.24, p.1613-1619, 2006.

KOLIOS, G.; MOODLEY, Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. **Respiration**, v.5, p.3-10, 2012.

LEE, L.P.K. Temperature effect on the permeability of plasma membranes of advanced germinal cells of the rat testis. **Canadian Journal of Biochemistry**, v.52, p.586-593, 1974.

LEME, D.P.; PAPA, F.O. Testicular fine needle aspiration cytology from a stallion with testicular degeneration after external genitalia trauma. **Journal of Equine Veterinary Science** v.22, n.3, p.121-24. 2002.

LEUNG, V.Y.L; CHAN, D.; CHEUNG, K.M.C. Regeneration of intervertebral disc by mesenchymal stem cells: potentials, limitations, and future direction. **European Spine Journal**. v.15, n.3, p.406-413, 2006.

LOVE, C.C.; VARNER, D.D. Ultrasonography of the scrotal contents and penis of the stallion, In: **Equine Diagnostic Ultrasonography**. RANTANEN, N.W.; MCKINNON, A.O. Williams & Wilkins, Philadelphia; p.253–269, 1998.

LUE, Y., HIKIM, A. P. S., WANG, C., BONAVERA, J. J., BARAVARIAN, S., LEUNG, A. and SWERDLOFF, R. S. Early Effects of Vasectomy on Testicular Structure and on Germ Cell and Macrophage Apoptosis in the Hamster. **Journal of Andrology**, v.18, p.166–173,1997.

MAIA, L., DE MORAES C.N., DIAS M.C., MARTINEZ J.B., CABALLOL A.O., TESTONI G., DE QUEIROZ C.M., Penã, R.D., Landim-Alvarenga, F.C., DE OLIVEIRA, E. A proteomic study of mesenchymal stem cells from equine umbilical cord. **Theriogenology**, v.100, p.8-15, 2017.

MAIA, L., LANDIM-ALVARENGA, F. C., DA MOTA, L. S. L. S., DE ASSIS GOLIM, M., LAUFER-AMORIM, R., DE VITA, B., BARBERINI, D. J., LISTONI, A. J., DE MORAES, C. N., HECKLER, M. C. T. AND AMORIM, R. M., Immunophenotypic, immunocytochemistry, ultrastructural, and cytogenetic characterization of mesenchymal stem cells from equine bone marrow. **Microscopy Research Technique**, v.76, p.618–624,2013.

MANGI, A.A.; NOISEUX, N.; KONG, D.; HE, H.; REZVANI, M.; INGWALL, J.S.; DZAU, V.J. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. **Nature Medicine**, v.9, p.1195–1201, 2003.

MARCUS, S.; SHORE, L.S.; PERL, S.; BAR-EL, M.; SHEMESH, M. Infertility in a cryptorchid bull: A case report. **Theriogenology**, v.48, n.3, p.341-352, 1997.

MAYHALL, E.A.; PAFFETT-LUGASSY, N.; ZON, L.I. The clinical potential of stem cells. **Current Opinion Cell Biology**, v.16, p.713–720, 2004.

MEHRABANI, D.; HASSANSHAHI, M.A.; TAMADON, A.; ZARE, S.; KESHAVARZ, S.; RAHMANIFAR, F.; DIANATPOUR, M.; KHODABANDEH, Z.; JAHROMI, I.; TANIDEH, N.; RAMZI, M.; AQABABA, H.; KUHI-HOSEINABADI, O. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells repair germinal cells of seminiferous



tubules of busulfan-induced azoospermic rats. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v.8, n.2, p.103-110, 2015.

MONTEIRO, B.S.; ARGOLO NETO, N.M.; DEL CARLO, R.J. Terapia celular em reparação óssea - aplicação clínica de células-tronco mesenquimais. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v.11, s2, p. 95-100, 2008.

MONTEIRO, B.S. Tratamento de defeitos críticos em calvária de camundongos com células-tronco mesenquimais associadas ou não ao plasma rico em plaquetas. 2009. 109 f. Tese (Doutorado Medicina Veterinária) - Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, MG.

MONSEFI, M.; FERAYDOUNI, B.; ROHANI, L.; TALAEI, T. Mesenchymal stem cells repair germinal cells of seminiferous tubules of sterile rats. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v.11, n.7, p.537–544, 2013.

MUÑOZ, M.; DÍEZ, C.; CAAMAÑO, J.; JOUNEAU, A.; HUE, I.; GÓMEZ, E. Embryonic stem cells in cattle. **Reproduction in Domestic Animals**, v.43, p.32–37, 2008.

NÖTH, U.; RACKWITZ, L.; STEINERT, A.F.; TUAN, R.S. Cell delivery therapeutics for musculoskeletal regeneration. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.62, p.765–783, 2010.

PARK, I.H.; ARORA, N.; HUO, H.; MAHERALI, N.; AHFELDT, T.; SHIMAMURA, A.; LENSCH, M.W.; COWAN, C.; HOCHEDLINGER, K.; DALEY, G. Q. Disease-specific induced pluripotent stem (iPS) cells. **Cell**, v.134, n.5, p.877–886, 2008.

PENG, L., JIA, Z., YIN, X., ZHANG, X., LIU, Y., MA, K., ZHOU, C. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, cartilage, and adipose tissue. **Stem Cells Development**, v.17, p.761-773,2008.

RAHMANIFAR, F.; TAMADON, A.; MEHRABANI, D.; ZARE, S.; ABASI, S.; KESHAVARZ, S.; DIANATPOUR, M.; KHODABANDEH, Z. JAHROMI, I.R.G KOOHI-HOSEINABADI, O.). Histomorphometric evaluation of treatment of rat azoospermic seminiferous tubules by allotransplantation of bone marrow-derived

mesenchymal stem cells. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v.19, n.6, p.653–661,2016.

RAMIRES-NETO, C.; MONTEIRO, G.A.; DELFIOL, D.J.Z.; FARRAS, M.C.; DELL'AQUA, J.A.; PAPA, F.O.; ALVARENGA, M.A. The relationships between scrotal surface temperature, age and sperm quality in stallions. **Livestock Science**, v.157, p.358-363, 2013.

RAO, V. D. N.; RAO, A. R. Influence of heat induced testicular degeneration on semen characteristics and testicular histology in rams. **Indian Veterinary Journal**, v.6, p.719-726,1977.

REYES, M.; LUND, T.; LENVIK, T.; AGUIAR, D.; KOODIE, L.; VERFAILLIE, C.M. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. **Blood**, v.98, n.9, p.2615-2625, 2001.

SATOH, H.; KISHI, K.; TANAKA, T.; KUBOTA, Y.; NAKAJIMA, T.; AKASAKA, Y.; ISHII, T. Transplanted mesenchymal stem cells are effective for skin regeneration in acute cutaneous wounds. **Cell Transplant**, v.13, p.405–412, 2004.

SCHWINDT, T.T.; BARNABÉ, G.F.; MELLO, L.E.A.M. Proliferar ou diferenciar?: Perspectivas de destino das células-tronco. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v.16, n.1, p.13-19, 2005.

SETCHELL, B.P.; MIEUSSET, R. Testis thermoregulation. In: **Male Gametes Production and Quality**. HAMAMAH, S.; MIEUSSET, R. p.65–88,1996.

SETTERGREN, I.; MCENTEE, K. Germ cell weakness as a cause of testicular hypoplasia in bulls. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.33, n.4, p.273-282, 1992.

SMITH, R.K.W.; WEBBON, P.M. Harnessing the stem cell for the treatment of tendon injuries: heralding a new dawn? **British Journal of Sports Medicine**, v.39, n.9, p.582-584, 2005.

STEWART, M.C.; STEWART, A.A. Mesenchymal stem cells: characteristics, sources, and mechanisms of action. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.27, p.243-261, 2011.

TAKASHIMA, Y.; ERA, T.; NAKAO, K.; KONDO, S.; KASUGA, M.; SMITH, A.G.; NISHIKAWA, S. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. **Cell**, v.129, p.1377-1388, 2007.

TAMADON, A.; MEHRABANI, D.; RAHMANIFAR, F.; JAHROMI, A. R.; PANAHI, M.; ZARE, S.; KHODABANDEH, Z.; JAHROMI, I.R.; TANIDEH, N.; DIANATPOUR, M.; RAMZI, M.; KOOHI-HOSEINABADI, O. Induction of spermatogenesis by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in busulfan-induced azoospermia in hamster. **International Journal of Stem Cells**, v.8, n.2, p.134–145, 2015.

TAYLOR, S.E.; SMITH, M.R.W.; CLEGG, W.R. Mesenchymal stem cell therapy in equine musculoskeletal disease: scientific fact or clinical fiction? **Equine Veterinary Journal**, v.39, p.172-180, 2007.

TEIXEIRA, P.P.M.; OLIVEIRA, M.E.F.; MOTHEO, T.F.; D'AMATA, C.C.; RODRIGUES, L.F.S.; VICENTE, W.R.R. Avaliação ultrassonográfica da ecogenicidade do parênquima testicular como exame complementar no andrológicode carneiros. **Nucleus Animalium**, v.3, n.1, p.31-36, 2011.

TURNER, R.M. Pathogenesis, diagnosis, and management of testicular degeneration in stallions. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v.6, p.278-284, 2007.

TURNER, R.M.; ZENG, W. The emerging pathophysiology of age-related testicular degeneration with a focus on the stallion and an update on potential therapies. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 47, n. 4, p. 178-186, 2012.

VAHDATI, A.; FATHI, A.; HAJIHOSEINI, M.; ALIBORZI, G.; HOSSEINI, E. The regenerative effect of bone marrow-derived stem cells in spermatogenesis of infertile hamster. **World Journal of Plastic Surgery**, v.6, n.1, p.18–25, 2017.

VIDAL, M.; KILROY, G.E.; LOPEZ, M.; JOHNSON, J.R.; MOORE, R.M.; GIMBLE, J.M. Characterization of equine adipose tissue-derived stromal cells: adipogenic and osteogenic capacity and comparison with bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. **Veterinary Surgery**, v.7, p.613- 622, 2007.

VIGUERAS-VILLASEÑOR, R.M.; ROJAS-CASTAÑEDA, J.C.; CHÁVEZ-SALDAÑA, M.; GUTIÉRREZ-PÉREZ, O.; GARCÍA-CRUZ, M.E.; CUEVAS-ALPUCHE, O.; REYES-ROMERO, M.M.; ZAMBRANO, E.. Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats. **Acta Histochemica**, v.113, p.214-220, 2011.

VOGLER, C. J.; BAME, J. H.; DeJARNETE, J. M., MCGILLIARD, M. L., SAACKE, R. G. Effects of elevated testicular temperature on morphology characteristics of ejaculated spermatozoa in the bovine. **Theriogenology**. v.40, n.6, p. 1207–1219, 1993.

WATT, F.M., DRISKELL, R. The therapeutic potential of stem cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*,v.365, p.155-163. 2010

WATSON, E.D.; CLARKE, C.J.; ELSE, R.W.; DIXON, P.M. Testicular degeneration in 3 stallions. **Equine Veterinary Journal**, v.26, p.507-10, 1994.

encontrados na altura do epitélio seminífero estão de acordo com o intervalo sugerido por França [25] para a maioria dos animais domésticos. Os diâmetros dos túbulos seminíferos apresentaram similaridades aos encontrados por Swinestra [26] para garanhões de diferentes raças.

Os níveis séricos de testosterona não variaram ao longo do experimento ao contrário do que foi observado no trabalho de Lima [22] no qual aplicou solução de papaina e ácido láctico intratesticular em ratos promovendo degeneração química e constatou que, 48h após, os índices séricos de testosterona baixaram para menos de 1 ng/mL. Da mesma forma, Blanchard [27] após insular os testículos de garanhões mostrou que 36 horas após o insulto, houve redução dos índices séricos de testosterona e aumento de LH.

A ausência de alterações clínicas ou sistêmicas após as injeções intratesticulares de CTMs alogênicas da medula óssea mostrou ser um procedimento seguro, pois não provocou alterações locais, podendo ser realizado com segurança para o tratamento em animais com desordens testiculares.

## 5. Referência

[1] Maia L., da Cruz Landim- Alvarenga F, Taffarel MO, de Moraes CN, Machado GF, Melo GD, Amorim RM. **Feasibility and safety of intrathecal transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in horses**. BMC Veterinary Research, 2015,11, 63.

[2] Chen JCJ, Goldhamer, D.J. Skeletal muscle stem cell. **Reprod. Biol. Endocrinol.** 2008; 1, 1-7.

[3] Monteiro BS, Argolo Neto N, Del Carlo RJ. **Células-tronco mesenquimais**. Ciência Rural, 2010, 40,238-245.

[4] Alvarenga MA, Papa FO. **Principais distúrbios reprodutivos observados em garanhões no Brasil**. In: Anais - Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 2009,6,204-209.

[5] Crovace A, Lacitignola L, De Siena R, Rossi G, Francioso E. **Cell therapy for tendon repair in horses: an experimental study**. Vet Res Commun.2007;31:281-3.

- [6] McIlwraith CW, Frisbie DD, Rodkey WG, Kisiday JD, Werpy NM, Kawcak CE, Steadman JR. **Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects.** *Arthroscopic.* 2011;27:1552–61.
- [7] Love CC, Garcia MC, Riera FR, Kenney RM. **Evaluation of measures taken by ultrasonography and calliper to estimate testicular volume and predict daily sperm production and output.** *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1991, 44: 99-105.
- [8] Chenier TS. **The Normal Male Reproductive System.** In.: Samper, J. C., Pycock, J. F., Mckinnon, A. O. (eds). *Current Therapy in Equine reproduction.* Saunders, USA, 2007,167-170.
- [9] Pozor MA, McDonnell SM. **Color Doppler ultrasound evaluation of testicular blood flow in stallions.** *Theriogenology* 2009,61:799-810.
- [10] Ramires-Neto C, Monteiro GA, Delfiol DJZ, Farras MC, Dell'aqua JA, Papa FO, Alvarenga MA. **The relationships between scrotal surface temperature, age and sperm quality in stallions.** *Livestock Science*, 2013,157,358-63.
- [11] Gebauer MR, Pickett BW, Swierstra EE. Reproductive physiology of the stallion. II. Daily production and output of sperm. *Journal of Animal Science* 1974,39,4. 732-736.
- [12] Roser JF. **Regulation of testicular function in the stallion: An intricate network of endocrine, paracrine and autocrine systems.** *Animal Reproduction Science*, 2008, 107, 179– 196.
- [13] Ferris DJ, Frisbie DD, Kisiday JD, McIlwraith CW, Hague BA, Major MD, Schneider RK, Zubrod CJ, Kawcak CE, Goodrich LR. **Clinical Outcome After Intra-Articular Administration of Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells in 33 Horses With Stifle Injury.** *Veterinary Surgery*, 2014, 43: 255–265.
- [14] Carrade DD, Owens SD, Galuppo LD, Vidal MA, Ferraro GL, Librach F, Buerchler S, Friedman MS, Walker NJ, Borjesson DL. **Clinicopathologic findings following intra-articular injection of autologous and allogeneic placentally derived equine mesenchymal stem cells in horses.** *Cytherapy* 2011;13:419–30.
- [15] Guest DJ, Ousey JC, Smith MR. **Defining the expression of marker genes in equine mesenchymal stromal cells.** *Stem Cells and Cloning : Advances and Applications*,2008, 1, 1–9.
- [16] Kol A, Wood JA, Carrade Holt DD, Gillette JA, Bohannon-Worsley LK., Puchalski SM, Walker NJ, Clark KC, Watson JL, Borjesson DL. **Multiple intravenous injections of allogeneic equine mesenchymal stem cells do not**

**induce a systemic inflammatory response but do alter lymphocyte subsets in healthy horses.** Stem Cell Res. Ther. 2015,6, 73.

[17] Alvarenga MA, Carmo MT, Segabinazzi LG, Guastali MD, Maia L, Landim-Alvarenga FC. **Feasibility and safety of endometrial injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in mares.** J Equine Vet S,2016, 42, 12-18.

[18] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, Deans RJ, Keating A, Prockop DJ, Horwitz EM. **Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement.** Cytotherapy, 2006, 8, 315–317.

[19] Taylor SE, Smith RKW, Clegg PD. **Mesenchymal stem cell therapy in equine musculoskeletal disease: scientific fact or clinical fiction?** Equine Vet. J.,2007,39, p.172-180.

[20] Pozor M, Morrissey H, Albanese V, Khouzam N, Deriberprey A, Macpherson ML, Audrey A, Kelleman AA. **Relationship between echotextural and histomorphometric characteristics of stallion testes,** Theriogenology 2017,99,134-145.

[21] Andrade Neto O, Gasperin BG, Rovani MT, Ilha GF, Nobrega JE, Mondadori RG, Gonçalves PBD, Antoniazzi AQ. **Intratesticular hypertonic sodium chloride solution treatment as a method of chemical castration in cattle.**Theriogenology. 2014,15; 82(7): 1007–1011.

[22] De Lima,D. CASTRAÇÃO DE MACHOS BOVINOS EM DIFERENTES IDADES, UTILIZANDO ÁCIDO LÁTICO E PAPAÍNA, Viçosa. 2014.59f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais.

[23] Blanchard TL, Varner DD. **Evaluating breeding soundness in stallions: predicting potential fertility.**Vet. Med. 1997,92:815–818.

[24] Turner RM. **Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Testicular Degeneration in Stallions.** Clin Tech Equine Pract, 2007,6, 278-284.

[25] França LR, Russel LD. **The testis of domestic animals.** In: Regadera, J. e Martinez-Garcia (eds.) Male Reproduction. A multidisciplinary overview. Churchill Livingstone, Madrid, 1998,197-219.

[26] Swiesrstra EE, Gebauer MR, Pickett BW.. **Reproductive physiology of the stallion I.Spermatogenesis and testis composition.** J. Reprod. Fertil. 1974,40,113-123.

[27] Blanchard KT, Allard EK, Boekelheide K. **Fate of germ cells in 2,5-hexanedione-induced testicular injury. I. Apoptosis is the mechanism of germ cell death** Toxicol. Appl. Pharmacol., 1996,137,141-148.



- [5] Blanchard KT, Allard EK, Boekelheide K. **Fate of germ cells in 2,5-hexanedione-induced testicular injury. I. Apoptosis is the mechanism of germ cell death** Toxicol. Appl. Pharmacol., 1996,137,141-148.
- [6] Brito LFC, Barth AD, Wilde RE, Kastelic JP. **Testicular vascular cone development and its association with scrotal temperature, semen quality, and sperm production in beef bulls.** Animal Reproduction Science, 2012,134:135-140.
- [7] Alvarenga MA, Papa FO. **Principais distúrbios reprodutivos observados em ganhos no Brasil.** In: Anais - Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 2019,6,204-209.
- [8] Setchell BP. **The effects of heat on the testes of mammals.** Animal Reproduction, 2006,v.3, n.2, p.81-91.
- [9] Arteaga AA, Barth AD, Brito LFC. **Relationship between semen quality and pixel-intensity of testicular ultrasonograms after scrotal insulation in beef bulls.** Theriogenology, 2005.v. 64, n. 2, p. 408-415.
- [10] Fernandes CE, Dode MAN, Pereira D, Silva AEDF. **Effects of scrotal insulation in Nelore bulls on seminal quality and its relationship with in vitro fertilizing ability.** Theriogenology, 2008, v. 70, n. 9, p. 1560- 1568.
- [11] Souza LWO. **Efeitos da somatotropina recombinante bovina sobre as características espermáticas, concentrações de testosterona e IGF-I no plasma seminal de touros (Bos taurus taurus) submetidos à degeneração testicular.** 2004. 183 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.
- [12] Caplan AI, Dennis JE. **Mesenchymal Stem Cells as Trophic Mediators.** Journal of Cellular Biochemistry, 2006,v.98, p.1076-1084.
- [13] Peng L, Jia Z, Yin X, Zhang X, Liu Y, Ma K, Zhou C. **Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, cartilage, and adipose tissue.** Stem Cells Dev 2008,17: 761-773.
- [14] Watt FM, Driskell R. **The therapeutic potential of stem cells.** Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2010,365: 155-163.

- [15] Monteiro BS. et al. **Terapia celular em reparação óssea - aplicação clínica de células-tronco mesenquimais**. Ciência Veterinária nos Trópicos, 2008,v.11, s2, p. 95-100.
- [16] Caplan A. **Why are MSCs therapeutic? New data: new insight**. J. Pathol.,2009, 217: 318–324.
- [17] Mohamed SM, ElHawary NM, Mohamed SF, Hashim NI, Saleh SY, Bakeer MR, Sawiress FA. **Effect of Stem Cell Therapy on Gentamicin Induced Testicular Dysfunction in Rats**. J Health Med Informat,2017 8: 263.
- [18] De Vita B, Campos LL, Listoni AJ, Maia L, Sudano M.J, Curcio BR, Landim-Alvarenga FC, Prestes NC. **Isolamento, caracterização e diferenciação de células-tronco mesenquimais do líquido amniótico equino obtido em diferentes idades gestacionais**. Pesquisa Veterinária Brasileira, 2013,33(4), 535-542
- [19] Faber NF, Roser JF. **Testicular biopsy in stallions: diagnostic potential and effects on prospective fertility**. Journal of Reproduction Fertility Supply, v. 56, p. 31-42, 2000.
- [20] Leme, D.P. Características seminais, citológicas e histológicas antes e depois do estresse calórico testicular, em garanhões. Botucatu, 1998,dissertação (mestrado), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia.
- [21] Friedman R, Daels PF, Scott M, Roser JF, Mohammed H, Hughes JP. **Endocrine profiles of stallions with impaired testicular function due to increased testicular temperature**. Society for the Study of Reproduction ,1995,1,641-646.
- [22] Aupperle H, Gerlach K, Bartmann CP, Et Al. **Histopathological Findings In The Cryptorchid Testes Of Stallions**. Pferdeheilkunde, V.15, P.515-522, 1999.
- [23] Micklem K, Sanderson J. **Digital imaging in pathology**. Current Diagnostic Patology, v. 7, p. 131- 140, 2001.
- [24] Blanchard TL, Varner DD. **Testicular Degeneration**. In Equine Reproduction. McKinnon AO, Voss JL. Philadelphia: Lea & Febiger; p. 855-60, 1993.
- [25] Entwistle K. **A brief update on male reproductive physiology**. In: HOLROYD, R.G., ed. Bull fertility: proceedings of a workshop. Queensland: Department of Primary Industries, 1993. p.1-6.

- [26] Johnson L, Blanchard TL, Varner DD, Scrutchfield WL. **Factors affecting spermatogenesis in the stallion.** Theriogenology, v. 48, p. 1199-216, 1997.
- [27] Paquet J, Deschepper M, Moya A, Logeart-Avramoglou D, Boisson-Vidal C, Petite H. **Oxygen Tension Regulates Human Mesenchymal Stem Cell Paracrine Functions.** Stem Cells Translational Medicine. 2015;4(7):809-821.
- [28] Weiss DJ, Kolls JK, Ortiz LA, Panoskaltsis-Mortari A, Prockop DJ. **Stem cells and therapies in lung biology and lung diseases.** Proc. Am.Thorac. Soc., 2008, v. 5, p. 637-667,.
- [29] Caplan A.I, Correa D.**The Msc: An Injury Drugstore.** Cell stem cell. 2011;9(1):11-15.
- [30] Monsefi M, Fereydouni B, Rohani L, Talaei T. **Mesenchymal stem cells repair germinal cells of seminiferous tubules of sterile rats.** Iranian Journal of Reproductive Medicine, v.11, n.7, p.537–544, 2013.
- [31] Lassalle B, Mouthon MA, Riou L, Barroca V, Coureuil M, Boussin F, Testart J, Allemand I, Fouchet P. **Bone marrow-derived stem cells do not reconstitute spermatogenesis in vivo.** Stem Cells 2008,26: 1385-1386.
- [32] Hua J, Qiu P, Zhu H, Cao H, Wang F, Li W. **Multipotent mesenchymal stem cells (MSCs) from human umbilical cord: potential differentiation of germ cells.** Afr J Biochem Res 2011,5: 113-123.

## **CONCLUSÕES**

**Artigo 1**

A ausência de alterações clínicas ou sistêmicas após as injeções intratesticulares de CTMs alogênicas da medula óssea mostrou ser um procedimento seguro, pois não provocou alterações locais, podendo ser realizado com segurança para o tratamento em animais com desordens testiculares.

**Artigo 2**

Os resultados do presente estudo mostraram que as células tronco mesenquimais foram eficientes e promoveram a recuperação da histologia após o estresse térmico, provavelmente devido aos fatores regenerativos que essas células possuem, contribuindo assim para tratamento de degeneração testicular das diferentes espécies.