

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/09/2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

ANÁLISE IMUNOENZIMÁTICA SÉRICA DE CÃES ATÓPICOS
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS
– AVALIAÇÃO DO PERFIL INFLAMATÓRIO

BEATRIZ RODRIGUES BERBEL

Botucatu – SP
SETEMBRO, 2018

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

ANÁLISE IMUNOENZIMÁTICA SÉRICA DE CÃES ATÓPICOS
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS
– AVALIAÇÃO DO PERFIL INFLAMATÓRIO

BEATRIZ RODRIGUES BERBEL

Dissertação apresentada junto ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo
Machado

Botucatu – SP
SETEMBRO, 2018

FICHA CATALOGRÁFICA

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Berbel, Beatriz Rodrigues.

Análise imunoenzimática sérica de cães atópicos submetidos ao transplante de células-tronco mesenquimais : avaliação do perfil inflamatório / Beatriz Rodrigues Berbel. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado
Capes: 50501062

1. Cães - Doenças. 2. Dermatite atópica. 3. Imunomodulação. 4. Prurido. 5. Terapia celular.

Palavras-chave: barreira cutânea; imunomodulação; prurido; terapia celular.

Nome: BEATRIZ RODRIGUES BERBEL

Título: Análise imunoenzimática sérica de cães atópicos submetidos ao transplante de células-tronco mesenquimais – avaliação do perfil inflamatório.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Presidente e Orientador

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ-UNESP-Botucatu

Profa. Dr. Thiago Neves Batista

Membro titular

Departamento de Medicina Veterinária

Centro de Ciências da Saúde Furb/Blumenau

Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves

Membro titular

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ-UNESP-Botucatu

DATA DA DEFESA: 28 de setembro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais Sonia e Genildo, que são a minha essência e meus princípios, devo a eles tudo que sou hoje. Obrigada por todo incentivo, apoio e compreensão nesses anos. E toda minha família, meus avós e irmão, por toda ajuda durante esses anos para que fosse possível me dedicar para este projeto.

Ao meu querido professor orientador Luiz Henrique de Araújo Machado que me acompanha desde a graduação, a quem me espelho como profissional e como pessoa, um amigo, e muitas vezes um pai, que levarei para a vida toda.

A faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) Unesp Botucatu, por todo apoio durante minha vida acadêmica, onde me formei, fiz residência e agora concluo o mestrado.

A FAPESP pelo auxílio financeiro processo 2015/23876-4, possibilitando a realização deste trabalho.

A professora Maria Lúcia Gomes Lourenço, que me acompanha desde a graduação, e me incentivou na vida acadêmica.

A minha querida amiga Bianca Mariani Meneghim por todo o auxílio e orientação ao longo deste projeto, e por toda paciência e dedicação em me ajudar.

Ao meu querido amigo José Francisco Antunes Ribeiro, por todo companheirismo não só durante o mestrado, mas em qualquer momento em que precisei e fui amparada.

A todos meus amigos de Sorocaba e colegas de trabalho por entender muitas vezes a minha ausência.

BERBEL, B.R. Análise imunoenzimática sérica de cães atópicos submetidos ao transplante de células-tronco mesenquimais – avaliação do perfil inflamatório. Botucatu, 2018. 59 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

RESUMO

A dermatite atópica canina (DAC) apresenta uma complexa relação entre a inflamação e a barreira cutânea. O envolvimento de resposta imunológica do tipo Th2 e Th1, bem como produção de citocinas pró inflamatórias têm sido relacionadas com o padrão inflamatório, sinais clínicos e a gravidade da doença. As células-tronco mesenquimais (CTM) possuem características imunomoduladoras, sendo altamente sugeridas para reduzir a produção de citocinas inflamatórias e melhorar a qualidade de vida de animais atópicos. Visando comparar o efeito das CTM em cães atópicos, realizamos um estudo randomizado, simples-cego, com período inicial de placebo em seis cães. Foram comparados os perfis séricos inflamatórios por ELISA, além de resposta clínica por CADESI-04 e escala analítica de prurido. Ao final do estudo, os cães melhoraram significativamente o padrão clínico por CADESI-04 ($p < 0,001$) e pela escala de prurido ($p < 0,05$), contudo não houve mudança no perfil inflamatório das citocinas. Foi observado reações adversas em dois animais do estudo. Concluindo, o uso de CTM pode ser eficaz na melhora da sintomatologia relacionada a doença.

Palavras-Chave: terapia celular, imunomodulação, barreira cutânea, prurido

BERBEL, B.R. Serum immunoenzymatic analysis of atopic dogs submitted to mesenchymal stem cell transplantation - evaluation of the inflammatory profile. Botucatu, 2018. 59 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

ABSTRACT

Canine atopic dermatitis (CAD) presents a complex relationship between inflammation and cutaneous barrier. The involvement of Th2 and Th1 type immune responses, as well as the production of proinflammatory cytokines have been related to inflammatory pattern, clinical signs and severity of disease. Mesenchymal stem cells (MTCs) have immunomodulatory characteristics and are highly suggested to reduce the production of inflammatory cytokines and to improve quality of life of atopic animals. In order to compare effects of MTCs on atopic dogs, we performed a randomized, simple-blind, placebo-controlled study in 6 dogs. Inflammatory serum profiles were compared by ELISA, in addition to clinical response by CADESI-04 and analytical pruritus scale. At the end of the experiment, dogs significantly improved the clinical standard for CADESI-04 ($p < 0.001$) and pruritus scale ($p < 0.05$), however, there was no change in the inflammatory cytokine profile. Adverse reactions were observed in two study animals. Concluding that the use of CTM may be effective in improving symptoms related to disease.

Key Words: cellular therapy, immunomodulation, skin barrier, itch

SUMÁRIO

RESUMO.....	VI
ABSTRACT	VII
1. INTRODUÇÃO.....	10
2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.2 PATOGÊNESE.....	12
2.2.1 Funções da Barreira Epidérmica.....	12
2.2.2 Alterações na Barreira Epidérmica.....	14
2.2.3 Filagrina	15
2.3 RESPOSTA IMUNOLÓGICA NA DAC.....	16
2.4 CÉLULAS TRONCO	18
2.5 CTM NA IMUNOMODULAÇÃO E PROCESSOS INFLAMATÓRIOS.....	22
2.6 CÉLULAS TRONCO NA DERMATITE ATÓPICA CANINA	24
3. OBJETIVOS.....	25
3.1 OBJETIVOS GERAIS:	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	25
4. ARTIGO CIENTÍFICO	27
5. CONCLUSÕES PRELIMINARES.....	52
REFERENCIAS.....	53

Capítulo I

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença de pele pruriginosa comumente associada à anticorpos IgE e a alérgenos ambientais, compartilhando muitas características com a dermatite atópica humana, como uma predisposição hereditária, similaridade histopatológica e prurido como sinal clínico predominante (OLIVRY et al., 2010).

Sabe-se que mutações gênicas não justificam o aparecimento dos sinais clínicos, apontando para uma nova perspectiva sobre uma disfunção da barreira lipídica da pele (OLIVRY et al., 2010; CORNEGLIANI et al., 2012), que pode ser responsável pelo aumento da sensibilização por alérgenos externos, estimulando o sistema imune, levando a uma resposta Th2 (INMAN et al., 2001; OLIVRY et al., 2010).

O estrato córneo é composto por lipídios epidérmicos, ceramidas, colesterol, sulfato de colesterol, ésteres de ácidos graxos de colesterol, ácidos graxos livres e esfingosina. Uma alteração na concentração desses lipídeos pode gerar um aumento da perda de água da epiderme (INMAN et al., 2001).

As citocinas Th2, que estão presentes nas lesões agudas da DA, foram relacionadas por regular negativamente a expressão da filagrina (MARSELLA; OLIVRY; CARLOTTI, 2011), outra proteína que compõem a barreira cutânea responsável pela queratinização adequada da pele, evitando a perda de água transepidérmica e dificultando a entrada de alérgenos (JUNGERSTED et al., 2010). Essa regulação da expressão da filagrina causa um impacto adicional sobre a função da barreira da pele (MARSELLA; OLIVRY; CARLOTTI, 2011). A expressão da IL-31, citocina do perfil Th2, é considerada maior em lesões pruriginosas em relação às não pruriginosas (SONKOLY et al., 2006).

As células-tronco mesenquimais (CTM) são células indiferenciadas que compartilham a capacidade de auto renovação e diferenciação (WAGERS; WEISSMAN, 2004) e têm propriedades imunológicas potencialmente únicas, relatando notável capacidade regenerativa e anti-inflamatória (MULLER & KIRK, 2013).

Foi demonstrado que a CTM é capaz de suprimir a ativação de células T *in vivo* e *in vitro*, modulando a função imune das principais populações celulares envolvidas no reconhecimento e na eliminação aloantígeno, incluindo células apresentadoras de antígeno, as células T e células natural killer (RASMUSSEN, 2006). Além disso em condições *in vitro*, essas células alteram o padrão de citocinas pelas células T helper, diminuem a liberação de mediadores inflamatórios e inibem a proliferação de células T (AGGARWAL; PITTENGER, 2005).

As CTM reduzem a produção de citocinas inflamatórias e bloqueiam a ativação de células T, além de poderem estimular as células locais residentes, como queratinócitos e células progenitoras, a proliferar, migrar e reparar lesões de pele e doenças (DAHL, 2012; HARMAN, 2013).

Assim, o uso de CTM em ensaios clínicos aumenta e têm evocado a promessa em estratégias mais avançadas e melhores tratamentos para uma variedade de doenças, dentre elas a dermatite atópica canina (BOBIS; JAROCHA; MAJKA, 2006; SI et al., 2011; WEBSTER et al., 2012).

A perspectiva do uso de CTM em terapias para dermatopatias é promissora, porém são necessários mais estudos para sustentarem uma resposta clínica favorável e estabelecimento de protocolos (HALL et al., 2010).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a utilização da terapia com células tronco mesenquimais na resposta inflamatória de cães diagnosticados com dermatite atópica.

5. CONCLUSÕES

- O uso de CTM conferiu benefícios clínicos aos animais, avaliados pela melhora no score CADESI-04 e também na escala de prurido analítica.
- O uso de CTM não promoveu alterações nos perfis séricos de citocinas pró-inflamatórias.
- Podemos concluir que 3 aplicações com intervalos quinzenais de células tronco mesenquimais foram eficazes em produzir resposta terapêutica benéfica nos cães atópicos, mesmo na ausência de outras terapias.

REFERENCIAS

AGGARWAL, S.; PITTENGER, M. F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. **Blood**, v. 105, n. 4, p. 1815–1822, 2005.

AGRAWAL, R.; WOODFOLK, J. A. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 14, n. 5, p. 433, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11882-014-0433-9>>.

ALVES, E. G. L.; SERAKIDES, R.; ROSADO, I. R.; BOELONI, J. N.; OCARINO, N. M.; REZENDE, C. M. de F. B. M. new paradigma 2006. pd. Isolamento E Cultivo De Células Tronco Mesenquimais Extraídas Do Tecido Adiposo E Da Medula Óssea De Cães. **Ciência Animal Brasileira**, v. 18, n. 0, p. 1–14, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-68912017000100315&lng=pt&tlng=pt>.

ANTUNES, A. A.; SOLÉ, D.; CARVALHO, V. O.; BAU, A. E. K.; KUSCHNIR, F. C.; MALLOZI, M. C.; MARKUS, J. R.; SILVA, M. G. N. E.; PIRES, M. C.; MELLO, M. E. E. A.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; SARINHO, E. S. C.; CHONG-NETO, H. J.; RUBINI, N. P. M.; SILVA, L. R. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170019>>.

BLANPAIN, C.; FUCHS, E. Epidermal homeostasis: A balancing act of stem cells in the skin. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 10, n. 3, p. 207–217, 2009.

BOBIS, S.; JAROCHA, D.; MAJKA, M. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. **Folia histochemica et cytobiologica /**

Polish Academy of Sciences, Polish Histochemical and Cytochemical Society. Bobis, S., Jarocho, D. & Majka, M. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. **Folia Histochem. Cytobiol.** **44**, 215–230, v. 44, n. 4, p. 215–230, 2006.

CARDILI, R. N.; MELO, J. M.; ARRUDA, L. K.; ROSELINO, A. M.; MORENO, A. S.; CASTRO, A. P. M. Dermatite atópica e filagrina : restaurando barreiras para o controle da doença. **Braz J Allergy Immunol**, v. 1, n. 5, p. 239–242, 2013.

CORK, M. J.; ROBINSON, D. A.; VASILOPOULOS, Y.; FERGUSON, A.; MOUSTAFA, M.; MACGOWAN, A.; DUFF, G. W.; WARD, S. J.; TAZI-AHNINI, R. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 1, p. 3–21, 2006.

CORNEGLIANI, L.; VERCELLI, A.; SALA, E.; MARSELLA, R. Transepidermal water loss in healthy and atopic dogs, treated and untreated: A comparative preliminary study. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 1, 2012.

CZARNOWICKI, T.; KRUEGER, J. G.; GUTTMAN-YASSKY, E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: An evolving story with important clinical implications. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 4, p. 371–379, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.03.006>>.

DAHL, M. V. Stem cells and the skin. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 11, n. 4, p. 297–306, 2012. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L366134679;%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1111/jocd.12008;%5Cnhttp://sfx.ub.ru.g.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=14732130&id=doi:10.1111/jocd.12008&atitle=Stem+cells+and+the+skin&stitle=J>.

DE BAKKER, E.; VAN RYSSSEN, B.; DE SCHAUWER, C.; MEYER, E. Canine mesenchymal stem cells: State of the art, perspectives as therapy for dogs and as a model for man. **Veterinary Quarterly**, v. 33, n. 4, p. 225–233,

2013.

DEBOER, D. J.; MARSELLA, R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): The relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 239–249, 2001.

DILLON, S. R.; SPRECHER, C.; HAMMOND, A.; BILSBOROUGH, J.; ROSENFELD-FRANKLIN, M.; PRESNELL, S. R.; HAUGEN, H. S.; MAURER, M.; HARDER, B.; JOHNSTON, J.; BORT, S.; MUDRI, S.; KUIJPER, J. L.; BUKOWSKI, T.; SHEA, P.; DONG, D. L.; DASOVICH, M.; GRANT, F. J.; LOCKWOOD, L.; LEVIN, S. D.; LECIEL, C.; WAGGIE, K.; DAY, H.; TOPOUZIS, S.; KRAMER, J.; KUESTNER, R.; CHEN, Z.; FOSTER, D.; PARRISH-NOVAK, J.; GROSS, J. A. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. **Nature Immunology**, v. 5, n. 7, p. 752–760, 2004.

EYERICH, K.; NOVAK, N. Immunology of atopic eczema: Overcoming the Th1/Th2 paradigm. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 68, n. 8, p. 974–982, 2013.

GERSHWIN, L. J. Immunoglobulin E-mediated hypersensitivity in food-producing animals. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v. 17, n. 3, p. 599–619, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30009-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30009-8)>.

GONZALES, A. J.; HUMPHREY, W. R.; MESSAMORE, J. E.; FLECK, T. J.; FICI, G. J.; SHELLY, J. A.; TEEL, J. F.; BMMERT, G. F.; DUNHAM, S. A.; FULLER, T. E.; MCCALL, R. B. Interleukin-31: Its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 1, 2013.

GREYER-BECK, S.; FELSNER, I.; BRENDEN, H.; KOHNE, Z.; MAJORA, M.; MARINI, A.; JAENICKE, T.; RODRIGUEZ-MARTIN, M.; TRULLAS, C.; HUPE, M.; ELIAS, P. M.; KRUTMANN, J. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, n. 6, p. 1561–

1572, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.42>>.

HALL, M. N.; ROSENKRANTZ, W. S.; HONG, J. H.; GRIFFIN, C. E.; MENDELSON, C. M. Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. **Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine**, v. 11, n. 2, p. E1-14, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20957613>>.

HARMAN, R. J. Stem cell therapy in veterinary dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 1, 2013.

HIGHTOWER, K.; MARSELLA, R.; FLYNN-LURIE, A. Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 88–95, 2010.

HOWELL, M. D.; KIM, B. E.; GAO, P.; GRANT, A. V.; BOGUNIEWICZ, M.; DEBENEDETTO, A.; SCHNEIDER, L.; BECK, L. A.; BARNES, K. C.; LEUNG, D. Y. M. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 120, n. 1, p. 150–155, 2007.

INMAN, A. O.; OLIVRY, T.; DUNSTON, S. M.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; GATTO, H. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. **Veterinary Pathology**, v. 38, n. 6, p. 720–723, 2001.

JAEGER, K.; LINEK, M.; POWER, H. T.; BETTENAY, S. V.; ZABEL, S.; ROSYCHUK, R. A. W.; MUELLER, R. S. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: A comparison of five locations in three continents. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 118–122, 2010.

JEE, M. K.; IM, Y. B.; CHOI, J. I.; KANG, S. K. Compensation of cATSCs-derived TGF β 1 and IL10 expressions was effectively modulated atopic dermatitis. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 2, p. 1–13, 2013.

JUNGERSTED, J. M.; SCHEER, H.; MEMPEL, M.; BAURECHT, H.; CIFUENTES, L.; HØGH, J. K.; HELLGREN, L. I.; JEMEC, G. B. E.; AGNER, T.; WEIDINGER, S. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. **Allergy**, v. 65, n. 7, p. 911–918, 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2010.02326.x>>.

KANG, J. W.; KANG, K.-S.; KOO, H. C.; PARK, J. R.; CHOI, E. W.; PARK, Y. H. Soluble Factors–Mediated Immunomodulatory Effects of Canine Adipose Tissue–Derived Mesenchymal Stem Cells. **Stem Cells and Development**, v. 17, n. 4, p. 681–694, 2008. Disponível em: <<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/scd.2007.0153>>.

KHOSROTEHRANI, K. Mesenchymal stem cell therapy in skin: Why and what for? **Experimental Dermatology**, v. 22, n. 5, p. 307–310, 2013.

KUMAR, S.; SINGH, N. P. Review Article Stem cells : A new paradigm. **Indian Journal of Human Genetics**, v. 12, n. 27, p. 4–10, 2006.

LEUNG, M. B. D. Atopic Dermatitis: A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation. **Immunol Rev**, v. 242, n. 1, p. 233–246, 2011.

M, P.-S. R.; J, R.-E. J.; A., S.; A., A.; E, P.; O., M. Celulas troncales mesenquimales Biologia caracterizacion y futuras aplicaciones en salud y produccion de especies pecuarias Parte I.pdf. 2012.

MARSELLA, R.; OLIVRY, T.; CARLOTTI, D.-N. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 22, n. 3, p. 239–248, 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3164.2011.00967.x>>.

MONTEIRO, BETÂNIA SOUZA; NETO, N. M. A.; CARLO, R. J. Del. Células-tronco mesenquimais. p. 1–8, 2009.

MURPHY, M. B.; MONCIVAIS, K.; CAPLAN, A. I. Mesenchymal stem cells: Environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 45, n. 11, p. e54-16, 2013. Disponível

em: <<http://dx.doi.org/10.1038/emm.2013.94>>.

NEMOTO-HASEBE, I.; AKIYAMA, M.; NOMURA, T.; SANDILANDS, A.; MCLEAN, W. H. I.; SHIMIZU, H. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 129, n. 3, p. 682–689, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.280>>.

NOBBE, S.; DZIUNYCZ, P.; MÜHLEISEN, B.; BILSBOROUGH, J.; DILLON, S. R.; FRENCH, L. E.; HOFBAUER, G. F. L. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. **Acta Dermatovenereologica**, v. 92, n. 1, p. 24–28, 2012.

NUTTALL, T.; URI, M.; HALLIWELL, R. Canine atopic dermatitis - what have we learned? **The Veterinary record**, v. 172, n. 8, p. 201–207, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436599>>.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 233–248, 2010.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12917-015-0514-6>>.

OLIVRY, T.; SOUSA, C. A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): General principles of therapy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 311–316, 2001.

RAAP, U.; WICHMANN, K.; BRUDER, M.; STANDER, S.; WEDI, B.; KAPP, A. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 2, p. 419–421, 2008.

RASMUSSEN, I. Immune modulation by mesenchymal stem cells.

Experimental Cell Research, v. 312, n. 12, p. 2169–2179, 2006.

RIORDAN, N. H.; ICHIM, T. E.; MIN, W.-P.; WANG, H.; SOLANO, F.; LARA, F.; ALFARO, M.; RODRIGUEZ, J.; HARMAN, R. J.; PATEL, A. N.; MURPHY, M. P.; LEE, R. R.; MINEV, B. Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. **Journal of Translational Medicine**, v. 7, n. 1, p. 29, 2009. Disponível em: <<http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-7-29>>.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. **Dermatologia de pequenos animais**. [s.l: s.n.]

SI, Y. L.; ZHAO, Y. L.; HAO, H. J.; FU, X. B.; HAN, W. D. MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns. **Ageing Research Reviews**, v. 10, n. 1, p. 93–103, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.005>>.

SILVESTRE SALVADOR, J. F.; ROMERO-PÉREZ, D.; ENCABO-DURÁN, B. Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 27, n. 2, p. 78–88, 2017.

SONKOLY, E.; MULLER, A.; LAUERMA, A. I.; PIVARCSI, A.; SOTO, H.; KEMENY, L.; ALENIUS, H.; DIEU-NOSJEAN, M. C.; MELLER, S.; RIEKER, J.; STEINHOFF, M.; HOFFMANN, T. K.; RUZICKA, T.; ZLOTNIK, A.; HOMEY, B. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 2, p. 411–417, 2006.

TAKAOKA, A.; ARAI, I.; SUGIMOTO, M.; YAMAGUCHI, A.; TANAKA, M.; NAKAIKE, S. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis. **European Journal of Pharmacology**, v. 516, n. 2, p. 180–181, 2005.

VAN DEN OORD, R. A. H. M.; SHEIKH, A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: Systematic review and meta-analysis. **BMJ (Online)**, v. 339, n. 7712, p. 86–88, 2009.

VESTERGAARD C1, HVID M, JOHANSEN C, KEMP K, DELEURAN B, D. M. Inflammation-Induced Alterations in the Skin Barrier Function: Implications in Atopic Dermatitis. v. 96, p. 77–80, 2012.

WAGERS, A. J.; WEISSMAN, I. L. Plasticity of adult stem cells. **Cell**, v. 116, n. 5, p. 639–648, 2004.

WEBSTER, R. A.; BLABER, S. P.; HERBERT, B. R.; WILKINS, M. R.; VESEY, G. The role of mesenchymal stem cells in veterinary therapeutics - a review. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 60, n. 5, p. 265–272, 2012.

WHITE, P. D. atopia. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. (Ed.). **Manual saunders: clínica de pequenos animais**. são paulo: Roca, 1998. p. 664–675.

ZORZANELLI, R. T.; SPERONI, A. V.; MENEZES, R. A.; LEIBING, A. Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 24, n. 1, p. 129–144, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702017000100129&lng=pt&tlng=pt>.