

USO TERAPÊUTICO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS PODE SER UM MEIO DE TRANSMISSÃO DE LEISHMANIOSE EM CÃES



<https://doi.org/10.56238/arev7n2-302>

Data de submissão: 27/01/2025

Data de publicação: 27/02/2025

Vitor P Bilharinho

Graduando em Medicina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9766-4214>

Malu M S Obata

Doutoramento em Medicina Veterinária

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6849-1702>

Isabel R Rosado

Doutoramento em Medicina Veterinária

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7819-4253>

Joely F F Bittar

Doutoramento em Medicina Veterinária

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1813-9006>

Rogéria Serakides

Doutoramento em Medicina Veterinária

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5374-6242>

Endrigo G L Alves

Doutoramento em Medicina Veterinária

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-3949>

RESUMO

O objetivo deste relato de caso é registrar o achado de parasitas causadores de leishmaniose em células-tronco mesenquimais de cães de uma área não endêmica, que foram negativos quando submetidos aos testes RIFI e ELISA, fato que não havia sido documentado até o momento. Isso demonstra que essa zoonose letal e amplamente distribuída pode escapar aos meios tradicionais de diagnóstico e que a terapia com células-tronco tem o potencial de ser uma fonte de transmissão da doença. Embora a relativa segurança da terapia com células-tronco seja presumida, os possíveis riscos associados ao seu uso, especialmente o risco de transmissão do parasita, não podem ser ignorados. Portanto, é essencial desenvolver protocolos rigorosos de triagem e teste para garantir a segurança da terapia com células-tronco.

Palavras-chave: Leishmaniose. Terapia Celular. Zoonose.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma das doenças tropicais negligenciadas de maior importância médica e veterinária e é um problema de saúde pública em vários países [1,2]. De acordo com dados publicados pela Organização Mundial da Saúde, 94% dos novos casos ocorreram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Esses países compartilham problemas como epidemias frequentes, humanos e animais atuando como reservatórios e a presença de moscas transmissoras [3].

A doença é transmitida através da picada de flebotomíneos dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. Pode se manifestar de forma cutânea ou visceral, dependendo do tipo de célula infectada e, se não tratada, a taxa de mortalidade nos países em desenvolvimento pode chegar a 100% em 2 anos [2,3].

As células-tronco mesenquimais (MSCs) são células multipotentes que podem ser isoladas de diferentes tecidos, como medula óssea [4], cordão umbilical, tecido adiposo [5], sangue periférico, raiz dentária e fígado [6]. A terapia com células-tronco surgiu como uma abordagem promissora para o tratamento de uma ampla gama de doenças e lesões [7,8]. As células-tronco têm a capacidade de se diferenciar em vários tipos de células e podem ser usadas para substituir ou reparar tecidos danificados [9]. No entanto, a segurança da terapia com células-tronco tem sido uma grande preocupação devido aos possíveis riscos associados ao seu uso, incluindo a possibilidade de introdução de parasitas no hospedeiro [10].

Recentemente, as células-tronco demonstraram funcionar como um nicho protetor para patógenos, como *Mycobacterium tuberculosis* [11]. Estudos sugerem que essas células protegem patógenos intracelulares da ação do sistema imunológico e da ação de drogas, pois residem em locais imunoprivilegiados na medula óssea e as células-tronco mesenquimais não desencadeiam funções efectoras de linfócitos T citotóxicos, pois não possuem complexo principal de histocompatibilidade (MHC) II e suas moléculas de MHC I são funcionalmente inativas [12,13,14].

Leishmania spp. desenvolveu mecanismos de sobrevivência como modular as atividades dos fagolisossomos de macrófagos [15], neutrófilos, aumentando sua vida útil nos tecidos e retardando sua apoptose, beneficiando assim a multiplicação de *Leishmania* spp., e até mesmo o mecanismo conhecido como "cavalo de Tróia" [16]. Estudos *in vitro* relataram a infecção de células-tronco mesenquimais por diferentes espécies de *Leishmania*, o que pode sugerir um mecanismo utilizado por *Leishmania* spp. para escapar do sistema imunológico, apresentar pacientes assintomáticos e reativar a doença [17].

Estudos têm demonstrado que os parasitas *Leishmania* spp. são capazes de infectar células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea e alterar seu potencial de diferenciação, levando ao desenvolvimento de um microambiente imunossupressor que suporta a sobrevivência do parasita [18,19]. Outro estudo relatou a presença de parasitas *Leishmania* spp. em MSCs derivadas do cordão umbilical, sugerindo que os parasitas podem estar presentes na própria preparação de células-tronco [20].

O principal objetivo deste relato de caso é documentar o isolamento acidental inédito de formas amastigotas de *Leishmania* spp. em culturas de células-tronco mesenquimais de cães de uma região não endêmica para a doença. Vale ressaltar que este é o primeiro relatório desse tipo no mundo e seu objetivo é aumentar a conscientização sobre a necessidade de estabelecer critérios rígidos de seleção e triagem para doadores de células-tronco.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

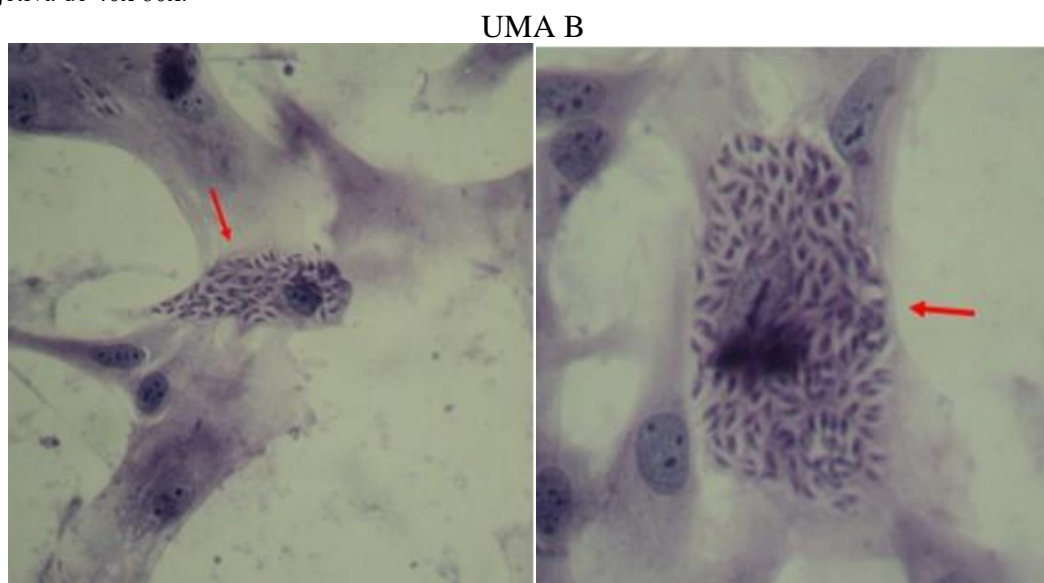
Três cães machos, saudáveis, sem raça definida, com dois anos de idade e massa corporal média de 18 ± 2 kg, foram recebidos no Centro de Experimentação de Pequenos Animais da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os cães não eram de propriedade do cliente; Eles foram disponibilizados pela instituição de pesquisa para serem utilizados em outro estudo de alto nível. Os animais foram submetidos a exame clínico e amostras de sangue foram coletadas para hemograma e sorologia para diagnóstico de leishmaniose pelos métodos Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) e Immunofluorescence Indireta (RIFI). Não foram observadas alterações nos exames clínicos ou no hemograma, e os resultados do ELISA e da RIFI foram negativos para os três animais. Na semana seguinte, os cães foram submetidos a biópsia de tecido adiposo para isolar e cultivar células-tronco mesenquimais. A região glútea direita foi tricotomizada e preparada para cirurgia asséptica. A veia cefálica foi cateterizada e os animais receberam propofol (Fresofol, Fresenius Kabi, Brasil) 3mg/kg, por via venosa (IV) para intubação e manutenção anestésica. Como analgésico e anti-inflamatório, o meloxicam (Maxicam, Ouro Fino, Brasil) 0,2mg/kg, por via intramuscular (IM) foi administrado imediatamente após a indução anestésica.

As amostras de tecido adiposo foram retiradas cirurgicamente da região glútea subcutânea logo acima do trocânter maior. Aproximadamente 1cm³ de tecido adiposo foi retirado de cada animal, totalizando 3cm³ da amostra final. Imediatamente após a coleta, as amostras de tecido adiposo foram enviadas ao Centro de Células-Tronco da Escola de Veterinária da UFMG para isolamento e cultivo de Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) de acordo com o protocolo

estabelecido descrito a seguir [9]. As amostras de tecido adiposo foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato molar (PBS) 0,15 molar e submetidas a um protocolo de digestão usando uma solução de collagenase B a 0,1% massa/volume (M/V) (Roche Applied Science, Alemanha). Após o processamento, a fração estromal foi cultivada em frascos T75 mantidos em estufa a 37 C° e 5% de CO2 com DMEM (Gibco, EUA), enriquecido com gentamicina (60 µg/L), penicilina 100 UI/mL, estreptomicina 100 µg/mL, anfotericina 25 µg/mL (PSA, Sigma-Aldrich, EUA) e 10% de soro fetal bovino (Soral, Brasil). O meio de cultura foi trocado a cada 4 dias e quando a confluência celular atingiu 80 - 90%, as células foram replantadas em outros frascos de T75. Na quarta passagem, as células foram submetidas à caracterização fenotípica por citometria de fluxo para avaliar a expressão de CD90, CD29, CD45 e CD34. Observou-se baixa expressão dos marcadores de células hematopoiéticas CD45 (1,54%) e CD34 (0,88%) e alta expressão dos marcadores de células-tronco CD90 (60,94%) e CD29 (77,08%). Para avaliação morfológica, as células foram plaqueadas a uma densidade de 1x10⁴ células/cm² em placas de seis poços (Techno Plastic Products em Trasadingen, Alemanha) contendo lamínulas estéreis (Coverslips, Sarstedt, EUA). Após sete dias de cultivo a 37o C e 5% de CO2, as lamínulas contendo as CTM foram fixadas com álcool a 70%, coradas com hematoxilina e eosina e avaliadas em microscopia de luz.

3 RESULTADOS

Fig. 1 Fotomicrografia de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo de cães infectados com *Leishmania* spp. Observe o citoplasma das células preenchido com amastigotas. Imagens "A e B" Coloração de hematoxilina-eosina (H&E), objetiva de 40x 60x.

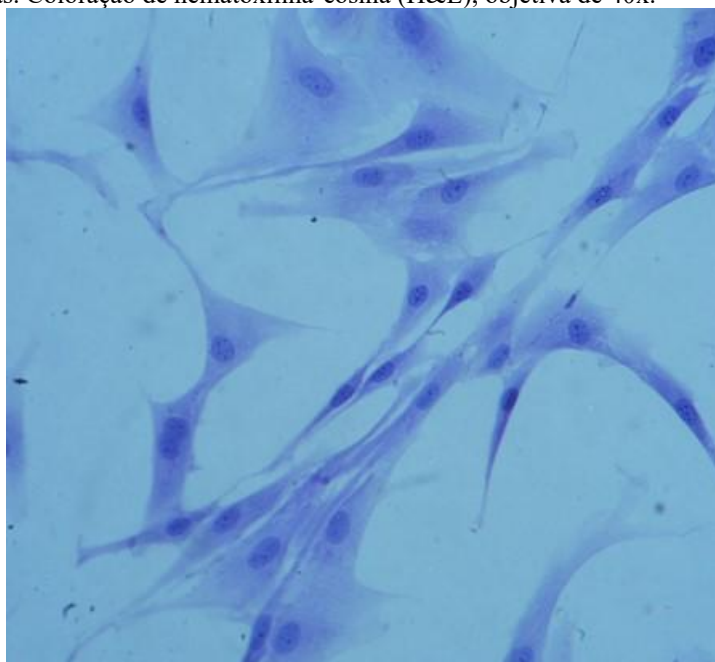


Inesperadamente, formas amastigotas de *Leishmania* spp. foram observadas dentro das células (Fig. 1). Todas as células foram descartadas, e os três cães foram retestados por RIFI e ELISA e desta

vez dois animais foram positivos em ambos os testes, e um foi negativo. Os animais também foram positivos no exame parasitológico da medula óssea. Os dois cães positivos foram eutanasiados com uma overdose de anestésico (tiopental sódico 100 mg/Kg IV) seguida da aplicação de cloreto de potássio (solução de cloreto de potássio 19,1% 20 ml IV).

Essas amostras foram destinadas a um estudo [9] sobre o isolamento e cultura de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo e medula óssea de cães, portanto, o objetivo era obter amostras não contaminadas de MSCs (Fig. 2).

Fig. 2 Fotomicrografia de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo de cães saudáveis. Observe o citoplasma claro das células. Coloração de hematoxilina-eosina (H&E), objetiva de 40x.



4 DISCUSSÃO

Até onde os autores sabem, este é o primeiro relato documentado do isolamento acidental de *Leishmania* em culturas de células-tronco mesenquimais (MSC) de cães. Essa descoberta sem precedentes destaca a necessidade urgente de estabelecer padrões rigorosos na seleção de doadores de MSC. Uma vez inoculada no hospedeiro, *Leishmania* spp. invade qualquer célula do sistema fagocítico mononuclear [21]. No entanto, outras células já foram relatadas como suscetíveis a *Leishmania* spp. Como células epiteliais amnióticas, fibroblastos [22], hepatócitos [23] e células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo [17].

Os achados deste relato destacam as limitações dos exames laboratoriais para detecção de leishmaniose em cães, especialmente infecções recentes. O uso de testes sorológicos como imunofluorescência indireta (IFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA) não foi eficaz na detecção

de *Leishmania* spp. nos animais deste relato. Embora esses testes sejam recomendados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) como testes de triagem, eles provavelmente foram realizados em um momento em que os animais ainda não haviam soroconvertido. Espera-se que durante a leishmaniose visceral canina (LVC), cães sintomáticos e com alto parasitismo estejam associados a um aumento de imunoglobulinas IgG, IgG2, IgM, IgA e IgE, enquanto cães assintomáticos e aqueles com baixo parasitismo estejam associados a um aumento de IgG1 [24]. O curso crônico da doença, o atraso na soroconversão, reações cruzadas nos testes são mecanismos conhecidos que dificultam o diagnóstico e podem resultar na detecção da doença várias semanas após a infecção [24,25].

O método parasitológico é altamente específico e a identificação de apenas uma forma amastigota é suficiente para determinar o teste como positivo. Os métodos diagnósticos sorológicos de ensaio imunoenzimático e reação de imunofluorescência indireta são recomendados pelo MAPA, mas podem ter reação cruzada e não diferenciam entre infecções atuais e passadas. Mesmo assim, os cães do estudo foram capazes de escapar desses métodos de diagnóstico no momento do primeiro teste. Atualmente, as técnicas baseadas em PCR são a principal abordagem diagnóstica devido à sua alta sensibilidade, além de permitir a avaliação da carga parasitária e a identificação da espécie de *Leishmania* [26].

Como alternativa para melhorar as chances de identificação de um cão infectado por *Leishmania* spp., o MAPA destaca o uso de testes de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A PCR é uma técnica molecular capaz de detectar DNA de *Leishmania* spp. em amostras de sangue ou tecido, proporcionando maior especificidade e confirmando a infecção. Além disso, a cultura de *Leishmania* spp. a partir de amostras de tecido, como medula óssea ou pele, também pode ser realizada para validar a presença da infecção. Biópsias de tecidos afetados, como a pele, podem ser feitas para confirmar a presença do parasita. No entanto, há indícios de que, para uma triagem mais eficaz, existem testes que podem detectar a infecção do parasita mais precocemente, como o ELISAp (ELISA com placas revestidas com promastigota) e, principalmente, o Western blotting [25].

Um dos principais desafios da terapia com células-tronco é garantir sua segurança. Embora as células-tronco tenham mostrado notável potencial terapêutico em estudos pré-clínicos, seu uso em humanos permanece amplamente experimental.

As preocupações com a segurança da terapia com células-tronco incluem o risco de tumorigênese, imunogenicidade e a possibilidade de transmissão de doenças infecciosas, incluindo parasitas. Esses riscos são particularmente relevantes no contexto do transplante

alogênico de células-tronco, no qual as células-tronco de um doador são usadas para tratar um paciente [27].

A terapia com células-tronco está ganhando popularidade como um possível tratamento para várias condições em cães, incluindo osteoartrite, doenças autoimunes e lesões na medula espinhal [8,10,28,29]. O uso de células-tronco mesenquimais autólogas (MSCs) demonstrou ser seguro e eficaz na redução da dor e da inflamação, melhorando a mobilidade e a qualidade de vida e promovendo o reparo tecidual em cães [28]. No entanto, a terapia com células-tronco não é isenta de riscos. Um risco potencial é o desenvolvimento de tumores ou outros efeitos adversos resultantes do crescimento descontrolado ou diferenciação de células transplantadas [29]. Outro risco é a possível transmissão de doenças infecciosas, incluindo vírus e bactérias, usando preparações de células-tronco contaminadas [17].

A aplicação de anfotericina não pode ser considerada uma limitação do estudo, pois embora a droga tenha um efeito anti-leishmania conhecido, a dose utilizada é considerada letal para apenas 50% dos parasitas de *Leishmania* spp. [30], não sendo capaz de eliminar todos os parasitas da espécie nas amostras.

Apesar dos riscos, o uso de células-tronco na medicina veterinária se intensificou e em alguns lugares está até disponível ao público. Exemplos incluem o Animal Medical Center na cidade de Nova York, EUA, que oferece terapia com células-tronco para uma variedade de doenças em cães e gatos, incluindo osteoartrite, doença do disco intervertebral e doença renal crônica; o Hospital de Especialidades Veterinárias das Carolinas na Carolina do Norte, EUA e o Centro de Medicina Regenerativa Veterinária em Ontário, Canadá.

Este estudo apresenta limitações como a falta de identificação da espécie de *Leishmania* que foi isolada juntamente com as células-tronco mesenquimais, bem como a ausência de detalhes mais abrangentes sobre o parasito. Em retrospecto, é crucial ressaltar que esse incidente ocorreu inesperadamente durante um estudo anterior. Na época, todo o material foi descartado, pois a descoberta de qualquer parasita o tornou inadequado para o estudo para o qual foi inicialmente adquirido. Só muitos anos depois percebemos a importância do que havia acontecido, quando não foi mais possível realizar testes adicionais para identificar detalhes mais aprofundados sobre o parasita.

5 CONCLUSÃO

A descoberta de formas amastigotas de *Leishmania* spp. nesses cães novamente levanta questões sobre a suposta segurança da terapia com células-tronco. Portanto, há uma necessidade

urgente de desenvolver protocolos padronizados para a caracterização e controle de qualidade das células-tronco utilizadas na prática clínica, bem como estabelecer diretrizes claras para a realização de estudos clínicos que avaliem a segurança e a eficácia da terapia com células-tronco. Esses esforços serão fundamentais para garantir que a terapia com células-tronco possa ser usada com segurança e eficácia para melhorar a vida de pacientes com várias doenças e lesões.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para todas as partes do projeto. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade de Uberaba e ao Centro de Terapia com Células-Tronco e Células Animais, NCT-TCA, Departamento de Clínica e Cirurgia da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, pela estrutura física e recursos para a realização do estudo.

DECLARAÇÕES

- Financiamento: Nenhum financiamento externo recebido.
- Conflito de interesses/Conflitos de interesses: Os autores declaram não ter conflito de interesses, são estudiosos da terapia com células-tronco e são favoráveis ao seu uso clínico se for criterioso e dentro do que a legislação permite.
- Aprovação ética e consentimento para participar: Os achados deste trabalho foram observados durante a realização do estudo: CAMARA, B.O.S.; OLIVEIRA, N.M.; BERTASSOLI, B.M.; MALM, C.; OLIVEIRA, F.R.; OLIVEIRA, A.M.S.; JORGE, E.C.; OLIVEIRA, E.G.L.; SERAKIDES, R. Diferenciação de células-tronco mesenquimais adiposas caninas em células produtoras de insulina: comparação de diferentes composições de meios de cultura. *ENDOCRINOLOGIA DE ANIMAIS DOMÉSTICOS*, v. 74, p. 106572, 2021. Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo comitê de licenciamento/ética das seguintes instituições brasileiras: Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. O estudo também foi triado pelo Núcleo de Células Tronco e Terapia Celular Animal (NCT-TCA) da Escola de Veterinária da

Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade de Uberaba (UNIUBE) e Laboratório de Biologia Oral e do Desenvolvimento, Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os métodos foram realizados de acordo com as diretrizes e regulamentos relevantes e podem ser verificados no estudo mencionado acima.

- Os cães não eram de propriedade do cliente; Eles foram disponibilizados pela instituição de pesquisa para serem utilizados em outro estudo de alto nível.

- Consentimento para publicação: Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

- Declaração de disponibilidade de dados: O compartilhamento de dados não se aplica a este artigo, pois nenhum conjunto de dados foi gerado ou analisado durante o estudo atual. No entanto, é importante notar que o objetivo deste artigo é registrar um achado acidental não documentado que ocorreu durante a realização de outro trabalho. Os achados deste trabalho foram observados durante a realização do estudo: CAMARA, B.O.S.; OLIVEIRA, N.M.; BERTASSOLI, B.M.; MALM, C. ; ARAÚJO, F.R. ; REIS, A.M.S. ; JORGE, E.C. ; ALVES, E.G.L. ; SERAKIDES, R. . Diferenciação de células-tronco mesenquimais adiposas caninas em células produtoras de insulina: comparação de diferentes composições de meios de cultura. ENDOCRINOLOGIA DE ANIMAIS DOMÉSTICOS, v. 74, p. 106572, 2021. Disponível em

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0739724020301399?via%3Dihub>

- Disponibilidade de materiais: Não aplicável

- Disponibilidade do código: Não aplicável

- Contribuição do autor: Todos os autores contribuíram igualmente para todas as partes do projeto.

REFERÊNCIAS

ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; DEN BOER, M.; WHO LEISHMANIASIS CONTROL TEAM. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PloS One*, v. 7, n. 5, e35671, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>. Acesso em: [data de acesso].

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. *Parasites & Vectors*, v. 10, n. 1, 82, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>. Acesso em: [data de acesso].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leishmaniasis surveillance, 2022: assessing trends over the past 10 years. Genebra: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9840-471-487>. Acesso em: [data de acesso].

ALVES, E. G.; SERAKIDES, R.; BOELONI, J. N.; ROSADO, I. R.; OCARINO, N. M.; OLIVEIRA, H. P.; GÓES, A. M.; REZENDE, C. M. Comparison of the osteogenic potential of mesenchymal stem cells from the bone marrow and adipose tissue of young dogs. *BMC Veterinary Research*, v. 10, 190, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0190-y>. Acesso em: [data de acesso].

ALVES, E. G. L.; SERAKIDES, R.; BOELONI, J. N.; ROSADO, I. R.; OCARINO, N. M.; OLIVEIRA, H. P.; GÓES, A. M.; REZENDE, C. M. F. Comparative study of the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue in adult dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 36, p. 21-32, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-736x201600130004>. Acesso em: [data de acesso].

ELAHI, K. C.; KLEIN, G.; AVCI-ADALI, M.; SIEVERT, K. D.; MACNEIL, S.; AICHER, W. K. Human mesenchymal stromal cells from different sources diverge in their expression of cell surface proteins and display distinct differentiation patterns. *Stem Cells International*, 5646384, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/5646384>. Acesso em: [data de acesso].

CAMARA, B. O. S.; OCARINO, N. M.; BERTASSOLI, B. M.; MALM, C.; ARAÚJO, F. R.; REIS, A. M. S.; JORGE, E. C.; ALVES, E. G. L.; SERAKIDES, R. Differentiation of canine adipose mesenchymal stem cells into insulin-producing cells: comparison of different culture medium compositions. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 74, 106572, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106572>. Acesso em: [data de acesso].

ROSADO, I. R.; CARVALHO, P. H.; ALVES, E. G.; TAGUSHI, T. M.; CARVALHO, J. L.; SILVA, J. F.; LAVOR, M. S.; OLIVEIRA, K. M.; SERAKIDES, R.; GOES, A. M.; MELO, E. G. Immunomodulatory and neuroprotective effect of cryopreserved allogeneic mesenchymal stem cells on spinal cord injury in rats. *Genetics and Molecular Research: GMR*, v. 16, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4238/gmr16019555>. Acesso em: [data de acesso].

ALVES, E. G. L.; SERAKIDES, R.; ROSADO, I. R.; et al. Isolation and culture of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow of dogs. *Ciência Animal Brasileira*, v. 18, p. 1-14, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-6891v18e-34050>. Acesso em: [data de acesso].

KØRBLING, M.; ESTROV, Z. Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept? *The New England Journal of Medicine*, v. 349, n. 6, p. 570-582, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra022361>. Acesso em: [data de acesso].

DAS, B.; KASHINO, S. S.; PULU, I.; KALITA, D.; SWAMI, V.; YEGER, H.; FELSHER, D. W.; CAMPOS-NETO, A. CD271(+) bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science Translational Medicine*, v. 5, n. 170, 170ra13, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004912>. Acesso em: [data de acesso].

FUJISAKI, J.; WU, J.; CARLSON, A. L.; SILBERSTEIN, L.; PUTHETI, P.; LAROCCA, R.; GAO, W.; SAITO, T. I.; LO CELSO, C.; TSUYUZAKI, H.; SATO, T.; CÔTÉ, D.; SYKES, M.; STROM, T. B.; SCADDEN, D. T.; LIN, C. P. In vivo imaging of Treg cells providing immune privilege to the haematopoietic stem-cell niche. *Nature*, v. 474, n. 7350, p. 216–219, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature10160>. Acesso em: [data de acesso].

RASMUSSEN, I.; UHLIN, M.; LE BLANC, K.; LEVITSKY, V. Mesenchymal stem cells fail to trigger effector functions of cytotoxic T lymphocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 82, n. 4, p. 887–893, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1189/jlb.0307140>. Acesso em: [data de acesso].

TORMIN, A.; LI, O.; BRUNE, J. C.; WALSH, S.; SCHÜTZ, B.; EHINGER, M.; DITZEL, N.; KASSEM, M.; SCHEDING, S. CD146 expression on primary nonhematopoietic bone marrow stem cells is correlated with in situ localization. *Blood*, v. 117, n. 19, p. 5067–5077, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304287>. Acesso em: [data de acesso].

HANDMAN, E.; BULLEN, D. V. Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. *Trends in Parasitology*, v. 18, n. 8, p. 332–334, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1471-4922\(02\)02352-8](https://doi.org/10.1016/s1471-4922(02)02352-8). Acesso em: [data de acesso].

REGLI, I. B.; PASSELLI, K.; HURRELL, B. P.; TACCHINI-COTTIER, F. Survival mechanisms used by some *Leishmania* species to escape neutrophil killing. *Frontiers in Immunology*, v. 8, 1558, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01558>. Acesso em: [data de acesso].

ALLAHVERDIYEV, A. M.; BAGIROVA, M.; ELCICEK, S.; KOC, R. C.; BAYDAR, S. Y.; FINDIKLI, N.; OZTEL, O. N. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a new host cell in latent leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 85, n. 3, p. 535–539, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0037>. Acesso em: [data de acesso].

FAVALI, C.; TAVARES, N.; CLARÊNCIO, J.; BARRAL, A.; BARRAL-NETTO, M.; BRODSKYN, C. *Leishmania amazonensis* infection impairs differentiation and function of human dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 82, n. 6, p. 1401–1406, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1189/jlb.0307187>. Acesso em: [data de acesso].

MARKIKOU-OUNI, W.; DRINI, S.; BAHI-JABER, N.; CHENIK, M.; MEDDEB-GARNAOUI, A. Immunomodulatory effects of four *Leishmania infantum* potentially excreted/secreted proteins on human dendritic cells differentiation and maturation. *PLoS One*, v. 10, n. 11, e0143063, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143063>. Acesso em: [data de acesso].

DIRKX, L.; HENDRICKX, S.; MERLOT, M.; BULTÉ, D.; STARICK, M.; ELST, J.; BAFICA, A.; EBO, D. G.; MAES, L.; VAN WEYENBERGH, J.; CALJON, G. Long-term hematopoietic stem cells as a parasite niche during treatment failure in visceral leishmaniasis. *Communications Biology*, v. 5, n. 1, 626, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03591-7>. Acesso em: [data de acesso].

OLEKHNOVITCH, R.; BOUSSO, P. Induction, propagation, and activity of host nitric oxide: lessons from *Leishmania* infection. *Trends in Parasitology*, v. 31, n. 12, p. 653–664, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.08.001>. Acesso em: [data de acesso].

BOGDAN, C.; DONHAUSER, N.; DÖRING, R.; RÖLLINGHOFF, M.; DIEFENBACH, A.; RITTIG, M. G. Fibroblasts as host cells in latent leishmaniasis. *Journal of Experimental Medicine*, v. 191, n. 12, p. 2121–2130, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1084/jem.191.12.2121>. Acesso em: [data de acesso].

GANGNEUX, J. P.; LEMENAND, O.; REINHARD, Y.; GUIGUEN, C.; GUGUEN-GUILLOUZO, C.; GRIPON, P. In vitro and ex vivo permissivity of hepatocytes for *Leishmania donovani*. *The Journal of Eukaryotic Microbiology*, v. 52, n. 6, p. 489–491, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2005.00055.x>. Acesso em: [data de acesso].

REIS, A. B.; MARTINS-FILHO, O. A.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; GIUNCHETTI, R. C.; CARNEIRO, C. M.; MAYRINK, W.; TAFURI, W. L.; CORRÊA-OLIVEIRA, R. Systemic and compartmentalized immune response in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 128, n. 1-3, p. 87–95, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.307>. Acesso em: [data de acesso].

OLÍAS-MOLERO, A. I.; CORRAL, M. J.; JIMÉNEZ-ANTÓN, M. D.; et al. Early antibody response and clinical outcome in experimental canine leishmaniasis. *Scientific Reports*, v. 9, 18606, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55087-w>. Acesso em: [data de acesso].

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

GÖTHERSTRÖM, C. Human foetal mesenchymal stem cells. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 31, p. 82–87, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.010>. Acesso em: [data de acesso].

BLACK, L. L.; GAYNOR, J.; GAHRING, D.; ADAMS, C.; ARON, D.; HARMAN, S.; GINGERICH, D. A.; HARMAN, R. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, v. 8, n. 4, p. 272–284, 2007.

RINALDI, F.; PERLINGEIRO, R. C. Stem cells for skeletal muscle regeneration: therapeutic potential and roadblocks. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 163, n. 4, p. 409–417, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.11.006>. Acesso em: [data de acesso].

SOLTANI, S.; et al. Evaluation of antileishmanial activity employing conventional and solid lipid nanoparticles of amphotericin B on *Leishmania major* in vitro and in vivo. *Infectious Disorders - Drug Targets*, v. 20, n. 6, p. 822–827, [s.d.]. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2174/1871526519666191015170627>. Acesso em: [data de acesso].