



Jônatas Bussador do Amaral

**CÉLULAS MCF-7 COMO MODELO
3D NO ESTUDO DE CÂNCER DE
MAMA HUMANO.**



Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências

**São Paulo
2010**

Jônatas Bussador do Amaral

**CÉLULAS MCF-7 COMO MODELO 3D NO ESTUDO
DE CÂNCER DE MAMA HUMANO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual

Orientadora: Prof^a Dr^a Gláucia Maria Machado-Santelli

**São Paulo
2010**

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

reprodução não autorizada pelo autor

Amaral, Jônatas Bussador do.

Células MCF-7 como modelo 3D no estudo de câncer de mama humano / Jônatas Bussador do Amaral. -- São Paulo, 2010.

Orientador: Gláucia Maria Machado Santelli.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento. Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual. Linha de pesquisa: Biologia da célula tumoral

Versão do título para o inglês: MCF-7 cells as a 3D model in the study of human breast cancer.

Descritores: 1. Culturas de células em três-dimensões 2. Mama 3. Neoplasias 4. Apoptose 5. Citoesqueleto 6. Esferóides multicelulares I. Santelli, Gláucia Maria Machado II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual III. Título.

ICB/SBIB0219/2010

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Jônatas Bussador do Amaral.

Título da Tese: Células MCF-7 como modelo 3D no estudo de câncer de mama humano.

Orientador(a): Gláucia Maria Machado Santelli.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Tese de Doutorado, em sessão pública realizada a/...../....., considerou

Aprovado(a)

Reprovado(a)

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Presidente: Assinatura:
Nome:
Instituição:



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 – CEP. 05508-000 São Paulo, SP – Brasil
Telefone : (55) (11) 3091-7733 - telefax : (55) (11) 3091-7438
e-mail: cep@icb.usp.br

Comissão de Ética em Pesquisa

CERTIFICADO DE ISENÇÃO

Certificamos que o Protocolo CEP-ICB N° 314/09, referente ao projeto intitulado: “*Morfologia nuclear e organização citoesqueleto em cultura 3-D de células tumorais*” sob a responsabilidade de **Jônatas Bussador do Amaral**, foi analisado na presente data pela CEEA - COMISSÃO DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL e pela CEPsh - COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS, tendo sido deliberado que o referido projeto não envolve manipulação animal ou humana que justifique uma aprovação quanto aos princípios éticos exigidos por ambas as Comissões.

São Paulo, 16 de junho de 2009.

PROF. DR. WOTHAN TAVARES DE LIMA
Coordenador da CEEA - ICB/USP

PROF. DR. PAOLO M.A ZANOTTO
Vice-Coordenador da CEPsh - ICB/USP

PARA CAROL, COM TODO MEU AMOR, CUIDADO E ENTREGA

AGRADECIMENTOS

Após esses seis anos de doutoramento, tanta coisa aconteceu... tantas pessoas me ajudaram...

Começemos com os mais próximos: família! Mãe, Pai, Bela e Marga...muito obrigado por toda a ajuda, pelas orações, pelas risadas e principalmente por dividirem comigo meus momentos de “choradeira” ao falar de um novo amaleke (momento sempre tratado com muito bom humor pelo meu pai). Agradeço também ao sempre solícito e boa gente Pasc por sua ajuda e pelas conversas. Não posso esquecer meus sobrinhos queridos, Vincent e Oliviá...que também me trazem momentos de paz mesmo estando o tio sempre no laboratório.

À minha grande amiga Keity por SEMPRE tentar arranjar espaços em nossas agendas para a atualização dos fofocolelis...sempre 5 agradáveis minutos de conversa...

Ao Roberto por toda a ajuda com as imagens, pelas horas de confocal, pelas conversas e por ter me ensinado a fazer montagens usando o “padrão helicoidal dos distritos de Paris”.

A Bety, por ser tão gente boa, sempre acreditar em mim e por me ajudar tanto no momento de PÂNICO no Rio de Janeiro.

Aos “coligados” e “gafanhotos” pelos diversos momentos de alegria: Bruno, Ísis, Stefânia, Cris, Humberto, Marisa Ionta, Marisa Rangel, Lu, Marco, Nati (Suzinha), Marcel, Raquel, Tati, Adam, Amalex, Raji e Carla Lambidinha.

Aos amigos do setor de microscopia eletrônica: Edsão e Gaspar por tanta conversa jogada fora!

À minha grande amiga Vanessa, essa merece muitos agradecimentos! Ali, no *front* da bancada, foi a pessoa que me viu mais fragilizado, mais chororô. SEMPRE tinha uma frase de incentivo, nunca deixando a peteca cair...obrigado por não permitir que eu enlouquece na frente das bandas do western.

Aos professores Zago e Bauer por aumentarem a minha fascinação por histologia.

A Diabolim por sempre ajudar na hora do sufoco, pelas risadas e por compartilhar tamanha “maldadade”.

Ao Alê, pelo constante contrabando de “muambas” e por sempre ajudar com os artigos impossíveis.

Aos funcionários da Biblioteca do ICB

Às secretárias do departamento

A Bia, pelas conversas nos momentos difíceis

A Dona Nancy por toda ajuda no lab.

A Mich e Evandro que, além de serem ótimos amigos me ajudaram DEMAIS com a citômetria de fluxo.

A Camis por sempre comprar a minha água mineral.

A Vivian pela sua gentileza e conversas

Ao “puliça” Mingau, por permitir (de forma involuntária) que eu o “arrebentasse” nas lutas de boxe.

Aos meus grandes amigos Fábio Sauveiro e Paula...como minha vida seria sem graça sem vocês trabalhando comigo. Amigos irmãos...

A Amandita!! Por tamanha amizade, por me agüentar. Você é legal demais!

Ao parasita rei, por ser mais um amigo que não deixa de me ligar...amigão que sempre vem contar os “causos”. O Bêra deve ser lembrado...mesmo ele não me considerando amigo...

À Prof^a Dr^a Gláucia Maria Machado-Santelli, ou mais conhecida como Chefa. Muito obrigado por tudo o que você me ensinou. Obrigado pelo companheirismo, pela amizade. Obrigado pela ajuda nos momentos difíceis (principalmente no começo do meu doutorado). Obrigado mesmo!

“O pensamento não é possível sem uma imagem”

(Aristóteles)

“Nós, morfologistas, vivemos em um mundo de cores...”

(Professor Henrique Leonel Lenzi)

RESUMO

Do Amaral JB. Células MCF-7 como modelo 3D no estudo de câncer de mama humano. [tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2010.

A cultura celular é caracterizada por permitir a manutenção de células vivas em laboratório independente do organismo que a originou. A utilização desta técnica possibilitou a melhor compreensão dos mecanismos moleculares da célula permitindo importantes avanços científicos no que se refere, por exemplo, a produção de vacinas e a biologia da célula tumoral. A cultura de células em 3-dimensões (3D) derivou-se inicialmente da cultura de células comumente utilizadas (células em monocamada). O diferencial da cultura 3D é permitir que as células explorem as 3-dimensões do espaço, aumentando assim as interações com o ambiente e entre as células. Quando crescidas neste sistema, as células formam estruturas denominadas de esferóides multicelulares. Estes esferóides apresentam em seu interior uma heterogeneidade celular, formação de microambiente e exposição diferencial a diversos fatores como nutrientes e oxigênio. Pelo fato destas características se mostrarem muito semelhantes a tumores avasculares in vivo, a cultura de células 3D avançou em diversas linhas de pesquisa tornando-se um modelo bastante utilizado em ensaios radiológicos e de quimioterápicos. Em estudos relacionados à biologia do câncer de mama, vem ganhando espaço a utilização de esferóides para estudos que visam à compreensão da morfogênese do espaço luminal. Inserido neste contexto, o objetivo deste trabalho foi de desenvolver um modelo de cultura 3D que possibilitasse avaliar a formação de esferóides com 3 características não descritas na literatura : a não adição de miméticos de membrana basal; o uso de linhagem tumorais e, por fim , a exposição das células por períodos superiores a 30 dias em cultura 3D. Mostramos que as células MCF-7, nas condições acima descritas, reorganizam-se em estruturas tubulares e acinares. Em ambas situações, a formação do lúmen veio acompanhada pelo estabelecimento de uma camada de células polarizadas, arranjo este muito semelhante ao encontrado em glândulas mamárias. Os resultados apresentados apontam para a existência de uma população de células na linhagem MCF-7 que não estão totalmente comprometidas ao fenótipo tumoral. Mantidos diferenciados, os esferóides de células MCF-7 apontam como um novo modelo para estudos relacionados à formação do lúmen, permitindo assim explorar o papel de diferentes vias como as relacionadas a apoptose, autofagia diferenciação e sobrevivência celular.

Palavras-chave: Culturas de células em três-dimensões. Mama. Neoplasias. Apoptose. Citoesqueleto. Esferóides multicelulares.

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

