

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS MODELOS TRIDIMENSIONAIS DE
CULTURA DE CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA: APLICAÇÕES,
VANTAGENS E DESVANTAGENS**

GLÁUCIA LOUZADA SOUSA BOAVENTURA

GOVERNADOR VALADARES-MG

2025

GLÁUCIA LOUZADA SOUSA BOAVENTURA

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS MODELOS TRIDIMENSIONAIS DE
CULTURA DE CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA: APLICAÇÕES,
VANTAGENS E DESVANTAGENS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal de
Juiz de Fora – *Campus* avançado de
Governador Valadares- como requisito parcial
à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr. Michelle Bueno de
Moura P. Antunes.

GOVERNADOR VALADARES-MG

2025

GLÁUCIA LOUZADA SOUSA BOAVENTURA

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS MODELOS TRIDIMENSIONAIS DE
CULTURA DE CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA: APLICAÇÕES,
VANTAGENS E DESVANTAGENS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal de
Juiz de Fora – *Campus* avançado de
Governador Valadares- como requisito parcial
à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Governador Valadares, 19 de dezembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Michelle Bueno de Moura Pereira Antunes

Prof. Dra. Maísa Silva

Prof. Ms. Ana Carolina Menezes Mendonça Valente

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, cuja presença me fortaleceu em todos os momentos desta jornada. Sua luz e graça foram fundamentais para que eu pudesse concluir mais esta etapa da minha vida. A Ele, toda honra e glória. Como diz em Filipenses 4:13: *"Tudo posso naquele que me fortalece."*

Aos meus familiares, meu porto seguro e fonte de motivação constante: ao meu pai, Ronaldo de Sousa Pinto Boaventura, pelo amor incondicional e incentivo; à minha mãe, Euzilúcia Fernandes Louzada Sousa, pela sabedoria e por seu e apoio incansável; à minha irmã, Glauciely Louzada Sousa Boaventura, por suas palavras de encorajamento e carinho.

Com um carinho especial, dedico minha mais profunda gratidão ao meu esposo, Dyogo Alves de Almeida. Obrigada por ser minha fortaleza, por sua paciência, apoio incondicional e por acreditar em mim, mesmo quando eu duvidava. Sua presença iluminou os momentos difíceis, e seu amor foi o combustível que me manteve firme nesta caminhada, pela compreensão e pelo suporte que foram essenciais para que eu pudesse me dedicar plenamente a este trabalho.

À Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares- por oportunidades oferecidas, aos professores que contribuíram para minha formação, transmitindo conhecimento e inspiração ao longo de todo o curso, minha eterna gratidão. Um agradecimento especial à minha orientadora, Michelle Bueno, pelo comprometimento, pela orientação criteriosa e pelo incentivo constante, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, aos amigos que estiveram ao meu lado, compartilhando desafios e conquistas, obrigada por cada palavra de apoio e por acreditarem em mim. A amizade de vocês foi essencial para tornar essa caminhada mais leve e significativa.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

O glioblastoma (GBM) é um dos tipos de neoplasias de maior impacto e letalidade na humanidade. Os estudos desenvolvidos visando testar medicamentos e tratamentos por muitos anos esbarraram nas barreiras *in vivo* e a incapacidade dos modelos de cultivo de bidimensional (2D) representarem com fidelidade as interações. A partir disso, os modelos de cultivo tridimensional (3D) surgem como uma alternativa viável de baixo custo e capaz de ser empregue por permitir simular mais fidedignamente condições fisiológicas. Dentro deste tipo de cultivo diversos modelos foram propostos para o glioblastoma. Desta forma, o objetivo deste estudo é realizar revisão sistemática sobre as informações mais recentes acerca dos modelos tridimensionais de cultura de células de glioblastoma, enfatizando as principais aplicações, vantagens e desvantagens. Para tal foi realizada uma busca em bancos de dados entre os anos de 2020 a 2024 utilizando os seguintes descritores “cultura 3D” e “glioblastoma” e “vantagens da cultura 3D”; ou “glioblastoma” e “desvantagens da cultura 3D”; ou “glioblastoma” e “aplicação da cultura 3D”. A pesquisa bibliográfica com os descritores gerou 2299 artigos. Após a leitura dos títulos e do resumo/abstract, foram excluídos 2269 artigos, as 30 publicações restantes foram lidas na íntegra e 25 foram considerados elegíveis para elaborar esta revisão, já que 5 trabalhos tratavam-se de artigos revisionais. Das 25 publicações foram encontrados diferentes modelos de cultivo 3D, como esferóides (5 artigos), organóides (5 artigos), bioimpressão 3D (4 artigos), microfluidica (4 artigos), tumorosferas (3 artigos), fatias organotípicas (3), tumoróide (2), explantes (1 artigo). Todos os modelos 3D descritos nesta revisão oferecem excelentes ferramentas para compreender melhor a biologia do GBM e prever a resposta aos medicamentos. No entanto, ainda existem limitações para atender plenamente todos os critérios do GBM *in vivo* e reduzir a lacuna que leva ao fracasso dos ensaios clínicos. Esses modelos propõem uma reprodução da citoarquitetura tumoral e da heterogeneidade celular ou do microambiente cerebral saudável circundante. A combinação de ambos pode abrir a possibilidade de criação e elaboração de modelos mais precisos. Os modelos 3D são ferramentas importantes para entender a biologia do GBM e prever respostas a medicamentos, mas ainda apresentam limitações em reproduzir plenamente as condições *in vivo* e superar as falhas em ensaios clínicos. A combinação dessas abordagens pode levar ao desenvolvimento de modelos mais precisos.

Palavras-chave: Cultura 3D; câncer; sistema nervoso central; glioblastoma.

ABSTRACT

Glioblastoma (GBM) is one of the types of neoplasms with the greatest impact and lethality in humanity. The studies developed that tested medicines and treatments for many years faced barriers in vivo and the inability of 2D culture models to faithfully represent interactions. From this, 3D cultivation models emerge as a viable, low-cost alternative capable of being used to simulate physiological conditions more reliably. Within this type of cultivation, several models have been proposed for glioblastoma. Therefore, the objective of this study is to examine different types of 3D culture models used in the treatment of glioblastomas. To this end, a search was carried out in several databases between the years 2020 and 2024 using the following descriptors “3D culture” and “glioblastoma” and “advantages of 3D culture”; or “glioblastoma” and “disadvantages of 3D culture”; or “glioblastoma” and “application of 3D culture”. The bibliographic search with the descriptors generated 2299 articles. After reading the titles and summary/abstract, 2269 articles were excluded, the remaining 30 publications were read in full and 25 were considered eligible to prepare this review, as 5 works were review articles. Of the 25 publications, different 3D culture models were found, such as spheroids (5 articles), organoids (5 articles), 3D bioprinting (4 articles), microfluidics (4 articles), tumorospheres (3 articles), organotypic slices (3), tumoroid (2), explants (1 article). All 3D models described in this review provide excellent tools to better understand GBM biology and predict drug response. However, there are still limitations to fulfill all GBM criteria in vivo and reduce the gap leading to clinical trial failure. These models propose a reproduction of tumor cytoarchitecture and cellular heterogeneity or the surrounding healthy brain microenvironment. The combination of both can open up the possibility of creating and elaborating more accurate models. The 3D models are important tools for understanding GBM biology and predicting drug responses, but they still have limitations in fully reproducing in vivo conditions and overcoming failures in clinical trials. Combining these approaches can lead to the development of more accurate models.

Keywords: Culture 3D; cancer; central nervous system; glioblastoma.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Diagrama de fluxo PRISMA para revisões sistemáticas que incluíram pesquisas em banco de dados e registros.....	24
Quadro 2 - Relação dos resultados obtidos x artigos base.....	25
Quadro 3 - Resumo das informações dos principais artigos analisados como guia desse estudo.....	26
Quadro 4 – Resumo das principais características de cada modelo tridimensional.....	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2D - Modelo bidimensional

3D - Modelo tridimensional

CSLCs – Células cancerosas semelhantes a tronco

EGFR - Receptor do fator de crescimento epidérmico

GBMs - Glioblastomas

GSC - Células-tronco Estaminais de Gliomas

hESCs - Células-tronco embrionárias humana

hiPSCs - Células-tronco pluripotentes induzidas

MEC - Matriz extracelular sintetizada

MEK - Proteína sinalizadora intracelular

mTOR - Proteína reguladora do crescimento celular e síntese de proteínas

OMS - Organização Mundial da Saúde

TMZ - Temozolomida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3. OBJETIVOS	22
4. METODOLOGIA	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÕES	35
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

1 INTRODUÇÃO

Os avanços na busca de novos tratamentos do câncer dependem, principalmente, de modelos *in vivo* fisiologicamente relevantes, a fim de detectar e priorizar novos compostos e estratégias de administração de fármacos. A escolha das condições de cultivo apropriados na pesquisa do câncer pode permitir melhor entendimento da biologia tumoral e, assim, otimizar os tratamentos radio e quimioterápicos disponíveis, além de facilitar a busca por novas estratégias terapêuticas. O tipo de cultivo mais utilizado é o modelo bidimensional (2D) mas, recentemente, os métodos de cultivo tridimensionais (3D) têm ganhado ampla popularidade (Ferreira, 2022).

O sistema de cultura de células *in vitro* 2D é uma aplicação tradicional em suporte plano para crescimento celular em monocamada. Historicamente, este sistema tem sido aplicado em pesquisas desde o início do século XX, especificamente no co-cultivo de heterogeneidade celular, e em pesquisas oncológicas como ferramenta para avaliar o desempenho biológico de moléculas bioativas (Gonçalves *et al.*, 2021).

As vantagens desse modo de cultivo estão relacionadas à simplicidade e ao baixo custo de manutenção da cultura celular, além da performance em testes funcionais (Ferreira, 2022).

Por outro lado, este tipo de cultura tem várias limitações, uma vez que não pode mimetizar as condições fisiológicas e o microambiente natural, como estrutura, fisiologia, sinais biológicos de tecidos vivos e interações célula-matriz. Na verdade, a comunicação das células com a sua MEC, que está ausente em 2D, controla o crescimento, a proliferação e a função celular (Tang *et al.*, 2020). Células cultivadas em 2D apresentaram alterações em várias funções biológicas complexas, incluindo invasão celular, apoptose, regulação transcricional, expressão de receptores e proliferação celular (Gonçalves *et al.*, 2021).

Para superar essas limitações, os pesquisadores estão atualmente fornecendo e desenvolvendo novos sistemas de cultura de células tridimensionais (3D) *in vitro* para impulsionar as pesquisas científicas em várias áreas da saúde, biológicas e outras (Reiss *et al.*, 2021). Métodos de cultivo tridimensionais recentemente descritos recapitulam características do crescimento celular *in vivo*, viabilizando a ocorrência da auto-organização, diferenciação e heterogeneidade dentro do ambiente de cultura (Ferreira, 2022).

Este sistema 3D imita as propriedades e as condições fisiológicas naturais, bem como melhora o desenvolvimento de novos tratamentos na fase pré-clínica. Também pode superar os problemas associados à cultura *in vitro* 2D tradicional, por meio do fornecimento de informações mais valiosas sobre as interações célula-célula e célula-matriz 3D e apresenta uma resposta clinicamente mais representativa aos agentes terapêuticos (Lombardi *et al.*, 2024).

Além disso, esse novo tipo de cultura também evoluiu para objetivos mais amplos, como por exemplo ao avaliar as vias moleculares durante a transformação maligna de células tumorais. O grande diferencial entre a cultura 3D para a cultura 2D é a conexão das células com a MEC (Reiss *et al.*, 2021). A MEC é constituída por proteínas fibrilares, proteínas acessórias, polissacarídeos e moléculas adesivas que fornecem suporte estrutural e bioquímico às células e são essenciais para muitos processos básicos (Gonçalves *et al.*, 2021). Além disso, forma locais de conexão entre as células que podem controlar a adesão e a migração celular (Figuerola, 2021).

Os modelos tridimensionais (3D) de cultura de células *in vitro* podem ser uma abordagem potencial para estudar as características e a biologia do câncer, bem como rastrear agentes anticancerígenos devido ao mimetismo próximo dos microambientes tumorais 3D. Imitar de perto o complexo microambiente tumoral *in vivo* ajuda os pesquisadores a revelar e entender o mecanismo molecular subjacente para tumorigênese, desenvolvimento, proliferação, migração, invasão, angiogênese e resistência a drogas anticancerígenas (Chaicharoenaudomrung *et al.*, 2020).

Glioblastomas (GBMs) são tumores cerebrais letais que são classificados como gliomas grau 4 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por serem altamente proliferativos, infiltrativos, necróticos, neoangiogênicos e estarem associados a um ambiente imunossupressor (Akolawala *et al.*, 2021).

O GBM continua a ter um dos prognósticos mais sombrios de qualquer câncer, com uma taxa média de sobrevivência de cerca de 12 a 15 meses e menos de 5% dos casos sobrevivendo mais de 5 anos após o diagnóstico inicial. O regime de tratamento atual inclui a remoção da maior parte do tumor por cirurgia, seguida de radioterapia guiada por imagem (onde a radiação de raios-X de alta energia destrói as células cancerígenas) e quimioterapia para controlar o crescimento do tumor. No entanto, o GBM tem uma alta propensão à recorrência e, portanto, muitas vezes precisa de múltiplas

cirurgias, que nem sempre são possíveis (por exemplo, quando o GBM está crescendo no núcleo profundo do tecido cerebral) (Akolawala *et al.*, 2022).

A heterogeneidade molecular e celular do GBM foi bem caracterizada e análises unicelulares revelaram heterogeneidade inter e intratumoral subjacente à complexidade do tratamento destes tumores (Decotret *et al.*, 2023). Os tumores são um ecossistema no qual as células tumorais e as células do microambiente interagem intimamente, criando uma dependência bidirecional (Akolawala *et al.*, 2021). Esta entidade complexa e heterogênea forma uma rede que produz um microambiente favorável ao crescimento tumoral, invasão, resistência à terapêutica e escape imunológico (De Almeida, 2021).

Os desenvolvimentos clínicos para o tratamento de glioblastoma são baseados em resultados gerados por protocolos experimentais utilizados em estudos pré-clínicos. Modelos apropriados devem reproduzir as características do GBM estudadas, ser adaptados para quantificação de dados, considerando heterogeneidades celulares e moleculares, diferenças na acessibilidade aos nutrientes, bem como variações de O₂ e pH, se necessário (Decotret *et al.*, 2023). No entanto, a questão científica subjacente ao estudo determina a escolha do modelo a utilizar, cuja precisão e configuração adequada são cruciais para tirar conclusões corretas (Gonçalves *et al.*, 2021).

Os critérios de inclusão deste estudo consideraram, inicialmente, a relevância e a veracidade das informações apresentadas, com base nos resumos e títulos dos materiais avaliados, além do ano de publicação. Foram selecionados artigos científicos experimentais intervencionais, artigos científicos experimentais, capítulos de livros e dados de fontes governamentais. Como critérios de exclusão, foram descartados materiais com informações redundantes, publicações anteriores ao período definido ou sem relação direta com o tema de estudo.

O levantamento bibliográfico e documental foi realizado de 2020 à outubro de 2024. Os artigos científicos foram selecionados nas plataformas: PubMed, *ISI Web of Science* e *High wire*. Foram utilizados os seguintes descritores: “cultura 3D” e “glioblastoma” e “vantagens da cultura 3D”; ou “glioblastoma” e “desvantagens da cultura 3D”; ou “glioblastoma” e “aplicação da cultura 3D”

Este trabalho é de grande importância, pois, na literatura vigente, não há uma revisão sistemática que reúna e analise de forma abrangente as informações sobre os diferentes modelos tridimensionais (3D) aplicados ao estudo do glioblastoma multiforme (GBM). Ao integrar dados dispersos e avaliar as vantagens, limitações e potencial de cada

modelo, esta revisão preenche uma lacuna relevante no conhecimento científico. Assim, contribui para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes e padronizadas, fundamentais para avanços no tratamento e compreensão deste câncer altamente desafiador.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Modelo tridimensional 3D

O desenvolvimento de modelos de cultura de células projetadas em três dimensões sobre as abordagens convencionais bidimensionais de “placa de Petri” apresentara uma rápida expansão durante a última década. A principal razão é que as abordagens 2D levam à formação de monocamadas de células irrealistas, enquanto as primeiras permitem que as células cresçam dentro de uma configuração espacial 3D mais próxima da vida de arquitetura de tecidos. Modelos de cultura de células 3D são frequentemente categorizados em abordagens sem andaimes e baseadas em andaimes. As primeiras incluem uma família de técnicas de automontagem celular que levam à formação de estruturas multicelulares tridimensionais semelhantes a tecidos, chamadas esferoides e organoides, que facilitam interações intensas entre células e se assemelham às condições fisiológicas de tecidos complexos por meio de diferenciação espacialmente definida. A segunda categoria compreende uma série de técnicas de fabricação aditiva, empregado para construir esqueletos artificiais, geralmente feitos de material polimérico ou hidrogel, chamados de “*scaffolds*”, onde as células podem crescer ao longo de estruturas 3D precisas (Akolawala et al., 2021).

A fim de alcançar a composição, organização, restrições físicas, resistência/sensibilidade aos medicamentos e penetração dos medicamentos, existem vários modelos 3D de GBM de origem humana. O primeiro modelo 3D de GBM humano consistia em pequenos pedaços de tumores, denominados explantes, derivados de GBM humano (Shekarian, 2022). Outro modelo 3D foi desenvolvido com a geração dos primeiros esferoides GBM (Sivakummar *et al.*, 2020). Desde então, uma sucessão de modelos foi proposta: tumoroides, que são gerados a partir de um pedaço de tecido GBM ou de células cancerosas semelhantes a tronco (CSLCs); fatias organotípicas, que consiste em enxertar esferoides ou células isoladas em fatias cerebrais; as tumorosferas, baseadas na descoberta de CSLCs; e GBM derivado de organoides cerebrais (Lombardi *et al.*, 2024).

2.2 Esferoides

Os esferoides são os modelos mais utilizados e consistem na cultura de linhagens de células de GBM estabelecidas nas quais as células crescem como esferas em suspensão ou numa matriz especial em meio de cultura apropriada (Sivakumar et al.,2020).

São utilizadas duas técnicas principais para gerar esferoides: os métodos “sem scaffold” (baseiam-se no uso de placas revestidas com matriz ou placas revestidas com polímero hidrofóbico para neutralizar a fixação celular) e os métodos “com scaffold ” (usam hidrogéis, biorreatores ou outras estruturas sintéticas semelhantes a matrizes extracelulares para induzir o crescimento celular como uma cultura 3D). (Sivakumar *et al.*, 2020). Alternativamente, os esferoides podem crescer em uma gota de meio ou em um dispositivo de agitação chamado “biorreator de frasco giratório” (Silvani et al., 2021).

Os esferoides são estruturas organizadas compostas por várias camadas. As camadas externas são acessíveis a nutrientes e oxigênio e contêm células proliferativas, as camadas intermediárias são compostas por células senescentes e o núcleo do esferoide é principalmente necrótico. Portanto, gradientes de proliferação, oxigênio, nutrientes e pH podem ser observados desde a camada externa até a parte interna do esferoide (Silvani et al., 2021).

Os esferoides são ferramentas apropriadas para testes de drogas e triagem de drogas de alto rendimento (Sivakumar et al.,2020). Eles têm sido usados para investigar mecanismos envolvidos na resistência a medicamentos anticâncer e na invasão de células de GBM (Sundar et al., 2024).

Os esferoides apresentam a vantagem de serem fáceis de manter e de usar para manipulação genética. No entanto, representam mal a biologia do tumor primário e compartilham pouca semelhança histológica com ele. Discrepâncias entre o genoma e a expressão gênica de esferoides e tecidos primários foram observadas, como o início de novas aberrações recorrentes em esferoides. Além disso, as linhas celulares GBM imortalizadas de origem humana usadas para gerar esferoides devem ser usadas com cuidado devido à falta de semelhança com as células tumorais GBM reais e devido às suas origens controversas (Sundar, 2022.)

2.3 Tumorsfera

O modelo da tumorsfera depende da capacidade de células com propriedades de células-tronco se auto-renovarem. Células semelhantes a tronco crescem clonalmente

como esferas flutuantes em um meio definido (Breknik et al., 2022). As tumorosferas são formadas pela divisão simétrica ou assimétrica das células semelhantes a tronco para gerar outras células semelhantes a tronco ou células mais diferenciadas em uma via de diferenciação (Lombardi et al., 2024).

O modelo da tumorosfera permite a identificação de células com propriedades de células-tronco em tecidos cerebrais normais e tumorais. É um modelo de cultura 3D baseado no modelo de neuroesfera, derivado de células-tronco neurais não neoplásicas do cérebro de camundongo adulto (Lombardi et al., 2024).

As tumorosferas são derivadas de tecido GBM humano. O tecido é primeiro dissociado mecanicamente e/ou enzimaticamente e filtrado para obter uma suspensão unicelular (Breknik et al., 2022). Uma etapa de classificação de células pode ser incluída para enriquecer a suspensão celular em CSLCs por classificação de células ativadas por fluorescência ou classificação de células ativadas magneticamente (Fanfone et al., 2022). Em seguida, as células são suspensas em meio isento de soro para selecionar apenas as células com propriedades semelhantes às células-tronco. Os outros não-CSLCs da cultura celular são eliminados nas passagens seguintes. As tumorosferas formam esferas primárias e, após uma primeira passagem, crescem como esfera secundária (Lombardi et al., 2024).

Como se sabe que as recidivas de GBM estão associadas a CSLCs de GBM, as tumorosferas são essenciais para estudar propriedades de clonogenicidade, proliferação, diferenciação e migração (De Almeida, 2021). Por exemplo, este modelo é usado para estudar a organização e a diferenciação de CSLCs de acordo com a hipóxia e a resposta ao medicamento. Como os CSLCs são resistentes às terapias convencionais, este modelo é útil para testes de novos medicamentos (Breknik *et al.*, 2022).

Esse modelo apresenta a vantagem de conservar o subtipo molecular do tumor parental e é capaz de ser representativo em relação a organização celular e a genética dos tumores dos pacientes. A estabilidade genética das tumorosferas deve ser verificada ao longo da cultura, embora, de acordo com os dados experimentais, as tumorosferas mostram-se, geneticamente estáveis de uma passagem para outra (Breknik et al., 2022). No entanto, o número de passagens pode afetar os resultados uma vez que as populações celulares iniciais capazes de gerar tumorosferas podem incluir células amplificadoras transitórias. Além disso, a maioria das tumorosferas utilizadas na literatura são derivadas da classificação de uma população celular específica, (Fanfona et al., 2022).

Provavelmente a maior limitação deste modelo é a falta de células do microambiente GBM, o que impede o estudo das interações entre CSLCs e outras células vizinhas *in vivo*. (Lombardi et al., 2024).

2.4 Fatia Organotípica

O modelo de fatia organotípica consiste na cultura de células GBM ou esferoides/tumoroides em uma fatia de cérebro saudável para preservar a citoarquitetura cerebral. Este modelo, inicialmente criado para estudar a invasão de células tumorais gliais com condições que imitam as do cérebro normal, foi inspirado nos trabalhos de Yamamoto e colaboradores (Park; Avera; Kim, 2022)

Para estabelecer este modelo, são necessários cérebros saudáveis, são usados principalmente cérebros de camundongos e ratos para esse fim. Este modelo tem sido altamente utilizado para estudar a migração e a invasão de células GBM (Ravin et al., 2023). À medida que a estrutura dos vasos é mantida, a migração das células do glioma ao longo dos vasos sanguíneos pode ser investigada. Este modelo permite o estudo do efeito de drogas, genes ou proteínas presentes nas células tumorais ou no microambiente, na migração e na invasão de células GBM (Decotret et al., 2023). Além disso, o modelo organotípico permite a investigação de características da resposta imune, como a ativação de células da microglia e seu papel no crescimento do tumor (Park; Avera; Kim, 2022)

O uso de fatias de diferentes áreas do cérebro permite avaliar com mais precisão o impacto do microambiente cerebral no crescimento do tumor, ou seja, cerebelo; zona subependimária; estriado; hipocampo. Análises morfológicas celulares também são possíveis para investigar, por exemplo, a correlação entre as morfologias das células GBM e sua taxa de invasão (Ravin et al., 2023).

As culturas organotípicas permitem a manipulação de células tumorais e do microambiente cerebral, tratando a fatia com inibidores de moléculas pequenas ou usando diferentes modelos de camundongos geneticamente modificados como doadores, proporcionando uma diversidade de aplicações (Decotret et al., 2023).

Ao fornecer acesso *ex vivo* à arquitetura do tecido cerebral e ao seu estroma complexo, este modelo tem a vantagem de imitar as interações entre as células tumorais e o microambiente cerebral não neoplásico adjacente, ao mesmo tempo que permite a observação direta e a manipulação celular na placa de cultura (Ravin et al., 2023). Além de uma citoarquitetura cerebral complexa, traz heterogeneidade celular com presença de

células imunológicas locais, vasos sanguíneos e células neurais. No entanto, este modelo carece de microambiente tumoral específico, uma vez que apenas células tumorais são enxertadas (Park; Avera; Kim, 2022).

2.5 Modelo de explante

O modelo de explante compreende em cultivar pequenos pedaços de tumor (tecidos GBM frescos) em placas. Assim, as células cancerosas e o microambiente tumoral são cultivados juntos, utilizado com o intuito da caracterização intratumoral (Shekarian et al., 2022).

A alcançabilidade de amostras frescas de GBM é o principal problema a ser resolvido para estabelecer a cultura de explantes. Então, o sucesso desta cultura depende da qualidade dos pedaços tumorais recebidos e selecionados para cultura. As amostras tumorais devem ser manipuladas dentro de 24 horas após a ressecção para evitar a degeneração do tumor. Necrose, tecido queimado pela cirurgia, grandes vasos e cérebro peritumoral não neoplásico devem ser removidos antes do plaqueamento do explante (Olubajo et al., 2020). Em vez de um único pedaço de tumor, os resíduos da aspiração cirúrgica também podem ser usados para gerar explantes (Shekarian et al., 2022).

O modelo de explante foi inicialmente usado para compreender padrões de organização histológica e para estudar as propriedades biológicas das células GBM. A migração radial de células do explante torna o modelo particularmente útil para estudar invasão e migração (Olubajo et al., 2020). Os explantes também têm sido usados para analisar o crescimento do tumor, a proliferação celular, a diferenciação, e em menor grau, a sensibilidade aos medicamentos (Shekarian et al., 2022). Como os explantes refletem a heterogeneidade celular do GBM, esse modelo é usado para analisar a composição e a organização celular em diferentes condições e tratamentos (Sidorcena et al., 2020).

A conservação do microambiente tumoral e da arquitetura tumoral é a principal vantagem deste modelo. Isso permite o estudo do impacto do meio ambiente no comportamento celular e na composição celular do microambiente. Além disso, como vários pedaços do tumor são cultivados no mesmo poço, este modelo reflete a heterogeneidade intratumoral dos pacientes (Sidorcena et al., 2020). Essa heterogeneidade representada é uma vantagem para a tradução clínica e os explantes podem, portanto, ser uma ferramenta útil para a medicina personalizada. Por outro lado, experimentos utilizando explantes devem ser cuidadosamente selecionados porque a

padronização e a reprodutibilidade podem ser um desafio (Olubajo et al., 2020). A principal limitação deste modelo é provavelmente a falta de tecido circundante saudável (Shekarian et al., 2022).

2.6 Tumoróide

O modelo tumoróide visa reconstituir um tumor em uma placa para uma cultura de longo prazo, utilizando pequenos pedaços de tumores dissecados ou de células dissociadas. Este modelo pode ser alcançado pela expansão direta de um pequeno pedaço de tumor ou pela cultura de CSLCs dissociados. Os tecidos/células formam um pequeno tumor, retendo muitas características-chave do seu tumor parental correspondente (Chaicharoenaudomrung et al., 2020).

Os tumoróides preservam as características histológicas do tumor primário, abrigam atipias celulares e nucleares semelhantes, taxas mitóticas, fração de células proliferativas, núcleos pleomórficos e organização tecidual (Tatla et al., 2021). Os tumoróides derivados de tecido são descritos como contendo células semelhantes a precursores de oligodendrócitos, semelhantes a astrócitos, semelhantes a oligodendrócitos e semelhantes a neurônios (Chaicharoenaudomrung et al., 2020). Os tumoróides derivados de células dissociadas são uma mistura de áreas celulares compostas por CSLCs e não-CSLCs, e áreas não celulares preenchidas com fluido ou matriz extracelular.

Poucos modelos tumoróides de GBM foram descritos até agora, porém, esses estudos mostraram que esses modelos oferecem diversas vantagens, como a possibilidade de realizar investigações moleculares. Além disso, tumoróides derivados de regiões tumorais distintas foram configurados para avaliar o potencial tumorigênico específico de cada área após xenoinxerto ortotópico (Zhang et al. 2020).

Eles também foram empregados para testar respostas à terapia padrão e tratamentos direcionados, incluindo medicamentos (inibidores de vias de sinalização como EGFR, MEK e mTOR) e irradiação. Portanto, este modelo pode ser útil para entender melhor a patologia de cada indivíduo e ajudar no seu prognóstico. Ademais, esse é o modelo de escolha para culturas de longo prazo e para manter tumores humanos *in vitro* (Tatla et al., 2021).

O modelo tumoróide vascularizado 3D *in vitro*, por meio de células GBM primárias derivadas de pacientes são utilizadas para recapitular os componentes

individuais do complexo microambiente cerebral do GBM, como hipóxia, células estromais relacionadas à vasculatura e fatores de crescimento que suportam a angiogênese. Dessa forma, oferecem a vantagem de crescer rapidamente, permitindo o estabelecimento de ensaios personalizados e a detecção de respostas mistas normalmente descobertas apenas em ensaios clínicos, no entanto, apresentam algumas limitações. Dependendo do método de cultivo e particularmente de tumoroides derivados de CSLCs classificados, ocorre a falta de células do microambiente. Além disso, devido à sua heterogeneidade, os resultados dos tumoroides podem não ser reproduzíveis e podem não ser práticos para ensaios de triagem de alto rendimento (Tatla *et al.*, 2021).

2.7 GBM derivado de organoides cerebrais

O objetivo deste modelo é formar ou reconstituir organoides GBM, seguindo as etapas de seu desenvolvimento. Este sistema de cultura GBM 3D humano foi inspirado nos trabalhos pioneiros de Lancaster e colaboradores em 2013 e 2014 para gerar organoides cerebrais *in vitro* a partir de células-tronco embrionárias humanas (hESCs) saudáveis e células-tronco pluripotentes induzidas (hiPSCs). Esses organoides cerebrais reproduzem aspectos do desenvolvimento cortical humano, e diversas regiões cerebrais podem ser observadas, sendo útil para explorar a história natural do desenvolvimento do câncer *ex vivo*. (Fedorova *et al.*, 2022).

A presença de células neurais não modificadas neste modelo é uma vantagem porque servem como modelos de segurança para testes de drogas. Além disso, este crescimento tumoral *ex vivo* permite a observação microscópica do desenvolvimento do tumor em todas as fases. Este sistema carece, no entanto, de estruturas vasculares e outras células do microambiente, como a microglia, o que é uma limitação importante. Portanto, características histológicas geralmente encontradas em GBMs, como proliferação microvascular e necrose em paliçada, não podem ser observadas (Fedorova *et al.*, 2022).

Diante da ineficácia dos agentes moleculares direcionados testados até agora no tratamento do GBM, torna-se indispensável o desenvolvimento de sistemas personalizados de cultura 3D. Esses modelos devem refletir aspectos chave do tumor, como sua alta densidade celular, a limitada presença de componentes estromais e a presença de células-tronco de glioma (GSC) resistentes à radiação. Essa estratégia é fundamental para aprofundar o entendimento sobre a complexidade do GBM e explorar o potencial de diferentes sistemas tridimensionais em estudos e terapias.

Assim, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática das informações mais recentes sobre os modelos tridimensionais de cultura de células de glioblastoma, destacando suas aplicações, benefícios e limitações. A análise revelou que os diferentes modelos 3D, como esferoides, tumorosferas, fatias organotípicas, explantes, tumoroides e organoides cerebrais derivados de GBM, desempenham papéis únicos na investigação das características biológicas, resistência a terapias e interações tumorais. Cada modelo apresenta vantagens específicas, como a capacidade de simular microambientes tumorais e estudar propriedades celulares, mas também limitações, como baixa representatividade do tumor primário ou dificuldades de padronização. Esses avanços destacam a importância da integração de diferentes abordagens para uma compreensão mais abrangente do GBM e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão sistemática sobre as informações mais recentes acerca dos modelos tridimensionais de cultura de células de glioblastoma, enfatizando as principais aplicações, vantagens e desvantagens.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1) Realizar pesquisa bibliográfica geral nas plataformas Pubmed, *ISI Web of Science* e *High wire* para obter artigos sobre a utilização de culturas 3D para estudos de glioblastoma;

3.2.2) Realizar pesquisa bibliográfica utilizando palavras-chaves, sinônimos e termos relacionados a elas para construir um banco de busca que abrange os tópicos desejados;

3.2.3) Selecionar os artigos científicos mais relevantes encontrados e realizar uma revisão das informações mais recentes acerca dos temas cultura de células 3D e glioblastoma.

3 METODOLOGIA

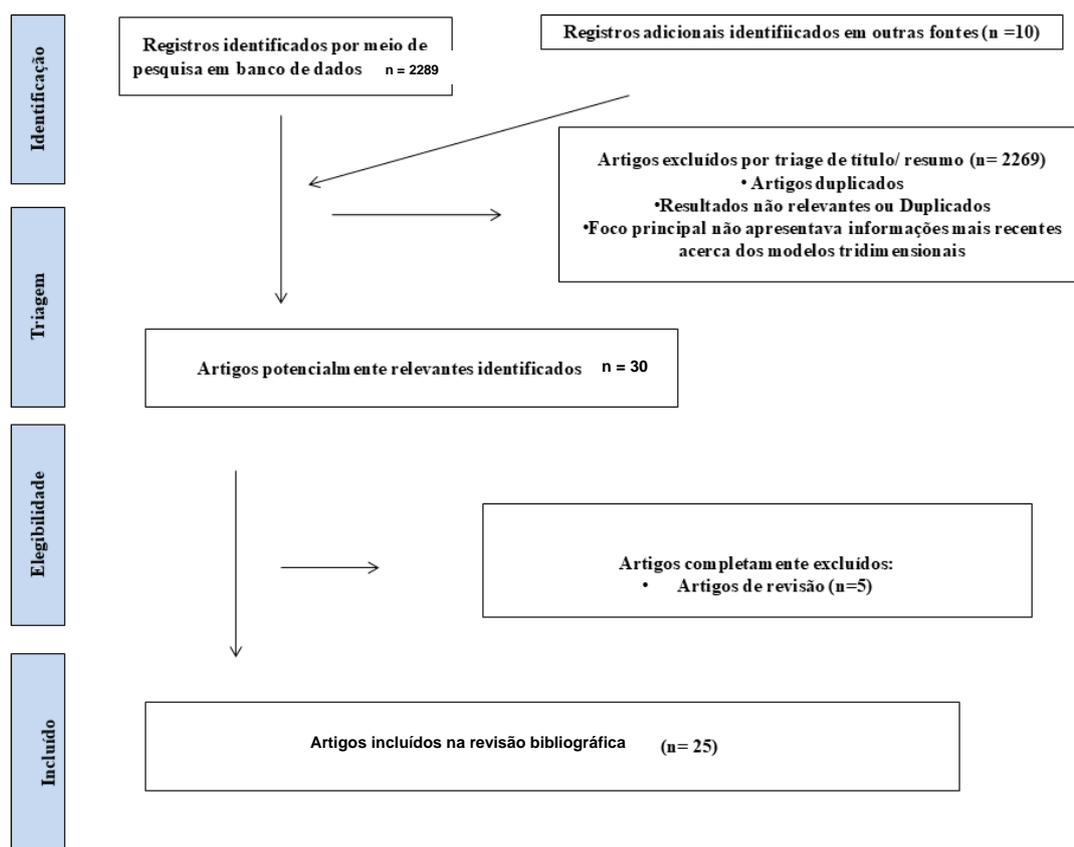
Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, pois a principal fonte de dados foi baseada em levantamento bibliográfico e documental, realizado até outubro de 2024. Os artigos científicos foram selecionados nas plataformas: PubMed, *ISI Web of Science* e *High wire*. Foram utilizados os seguintes descritores: “cultura 3D” e “glioblastoma” e “vantagens da cultura 3D”; ou “glioblastoma” e “desvantagens da cultura 3D”; ou “glioblastoma” e “aplicação da cultura 3D”. As palavras referentes aos descritores foram escritas na língua portuguesa e inglesa. A pesquisa abrangeu os artigos publicados entre 2020 e 2024.

Os critérios de inclusão que foram observados neste estudo baseiam-se em um primeiro momento, na verdade por traz dos fatos, bem como, as informações que são advindas de cada estudo. Além disso, foram avaliadas às informações contidas em seus resumos e também títulos, por fim foi considerado o ano da publicação. Para seleção das informações e dados que foram aplicados neste trabalho foram inclusos todos os artigos, capítulos de livros e *sites* governamentais que continham informações sobre glioblastoma, foram utilizados apenas trabalhos que apresentavam estudos primários. Dois pesquisadores fizeram a avaliação dos trabalhos, a coordenadora do estudo e a discente participante do estudo. Como desfechos primários foram coletados dados referentes ao ano/autor, título, objetivo, conclusão de cada trabalho avaliado. Foram considerados critérios de exclusão artigos que apresentem informações com semelhanças evidentes e também anteriores a data informada, não foram considerados artigos revisionais, bem como, trabalhos que não possuíssem vínculo direto com o tema de estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 01 mostra o diagrama do PRISMA com as pesquisas em bancos de dados e registros que levaram a seleção dos 25 artigos utilizados para esta revisão

Quadro 1 - Diagrama de fluxo PRISMA para revisões sistemáticas que incluíram pesquisas em banco de dados e registros.



Fonte: própria autora (2025)

O quadro 02 mostra os resultados obtidos da pesquisa realizada a partir da base de dados Pubmed, *ISI Web of Science* e *Hight wire*, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Quadro 2 - Relação dos resultados obtidos x artigos base

Base de dados	Resultados	Artigos base
Periódicos CAPES	271	10
Science direct	1639	8
PubMed	283	4
Hight wire	106	3

Fonte: própria autora (2025)

A pesquisa bibliográfica com os descritores gerou 2299 artigos, sendo 10 artigos selecionados na base de dados Periódicos Capes, 8 na Science direct, 4 na PubMed e 3 na Hight wire. Após a leitura dos títulos e do resumo/abstract, foram excluídos 2269 artigos, dentre eles, aqueles que se apresentavam duplicados ou que o foco principal não apresentava informações mais recentes acerca dos modelos tridimensionais de cultura de células de glioblastoma, enfatizando as principais aplicações, vantagens e desvantagens. Assim, as 30 publicações restantes foram lidas na íntegra e 25 foram considerados elegíveis para elaborar esta revisão, já que 5 trabalhos tratavam-se de artigos revisionais, não sendo elegíveis para esta revisão bibliográfica.

A análise dos artigos se deu com base nas informações que foram obtidas a partir de uma seleção prévia e contida dentro do artigo, considerando se as mesmas estão ou não alinhadas com a temática e com a proposta do estudo. Dessa forma, foram selecionados apenas os artigos cujas evidências estavam diretamente alinhadas com a proposta da pesquisa, assegurando que o conteúdo revisado fosse relevante e coerente com a temática investigada.

O quadro 3 mostra os artigos selecionados, tipo de estudo, objetivos, conclusão e modelo 3D abordado

Quadro 3 - Resumo das informações dos principais artigos analisados como guia desse estudo.

Autores/Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Conclusões	Modelo abordado
AKOLAWALA, Qais et al. 2022.	Evaluation of proton-induced DNA damage in 3D-engineered glioblastoma microenvironments.	Estudo experimental intervencional.	Avaliar os danos ao DNA induzidos por prótons em microambientes tridimensionais de glioblastoma.	O estudo demonstrou que o ambiente tridimensional modula a resposta de danos ao DNA induzidos por prótons, contribuindo para terapias mais eficazes.	Modelo tridimensional (tecnologia de bioimpressão 3D)
BREZNIK, Barbara et al. 2022.	Infiltrating natural killer cells bind, lyse and increase chemotherapy efficacy in glioblastoma stem-like tumorospheres.	Estudo experimental intervencional.	Investigar como células NK interagem com esferoides de glioblastoma e aumentam a eficácia da quimioterapia.	As células NK melhoram a eficácia da quimioterapia ao se ligar e lisar esferoides semelhantes a células-tronco.	Tumorosferas.
CHAICHAROEN AUDOMRUNG, Nipha et al. 2020.	Transcriptomic profiling of 3D glioblastoma tumoroids for the identification of mechanisms involved in anticancer drug resistance.	Estudo experimental intervencional.	Identificar mecanismos de resistência a medicamentos anticâncer em tumoroides tridimensionais de glioblastoma.	Foram identificadas vias moleculares que contribuem para a resistência a medicamentos anticâncer.	Tumoroides.
DE ALMEIDA, Mariana Gaspar. 2021.	Evaluating the impact of 2D, 3D static and 3D microfluidic tissue culture conditions on the in vitro response of cancer cells to chemotherapeutic agents.	Estudo experimental (Tese de Doutorado)	Avaliar o impacto de diferentes condições de cultura (2D, 3D estático e 3D microfluídico) na resposta de células cancerosas a quimioterápicos.	As condições tridimensionais, especialmente microfluídicas, influenciam a resposta das células cancerosas aos quimioterápicos.	Modelo tridimensional (Esferoide)
DECOTRET, Lisa R. et al. 2023.	Development and validation of an advanced ex vivo brain slice invasion assay to model glioblastoma cell invasion into the	Estudo experimental intervencional.	Desenvolver e validar um modelo ex vivo para estudar a invasão de células de glioblastoma	O modelo permite uma avaliação precisa da invasão de células de glioblastoma, facilitando	Fatia cerebral.

	complex brain microenvironment.		no microambiente cerebral.	estudos pré-clínicos.	
FANFONE, Deborah et al. 2020.	Profiling anti-apoptotic BCL-xL protein expression in glioblastoma tumorspheres.	Estudo experimental intervencional.	Avaliar a expressão da proteína antiapoptótica BCL-xL em esferoides de glioblastoma.	A expressão da BCL-xL foi correlacionada com a resistência à apoptose em esferoides de glioblastoma.	Tumorosferas.
FEDOROVA, Veronika et al. 2023.	Glioblastoma and cerebral organoids: development and analysis of an in vitro model for glioblastoma migration.	Estudo experimental intervencional.	Desenvolver e analisar um modelo <i>in vitro</i> de migração de glioblastoma utilizando organoides cerebrais.	O modelo de organoide cerebral revelou novos achados sobre a migração de células de glioblastoma.	Organoides cerebrais.
FERREIRA, Rodolfo Sanches. 2022.	Estudo de vírus oncolítico em modelo <i>in vitro</i> de glioblastoma desenvolvido em organoide cerebral.	Estudo experimental (Tese de Doutorado)	Estudar a aplicação de vírus oncolítico em modelo <i>in vitro</i> de glioblastoma desenvolvido em organoide cerebral.	O vírus oncolítico demonstrou potencial promissor no tratamento de glioblastoma em organoides cerebrais.	Organoides cerebrais.
FIGUEROA, Lisseth Yamile Buesaquillo. 2021.	Estudo <i>in vitro</i> da função de CD90 em células-tronco tumorais de glioblastoma.	Estudo experimental (Tese de Mestrado)	Obter linhagens primárias de células de glioblastoma humano com expressão reduzida de CD90 para investigar a função de CD90 no potencial de diferenciação de células de glioblastoma.	A CD90 desempenha um papel crítico na manutenção de propriedades de células-tronco tumorais no glioblastoma.	Esferoide (neurosfera)
GONÇALVES, Bryan Ôrtero Perez et al. 2021.	Phenotypic changes on central nervous system (CNS) tumor cell lines cultured in vitro 2D and 3D models and treated with cisplatin.	Estudo experimental intervencional.	Avaliar as mudanças fenotípicas em células tumorais do sistema nervoso central em modelos 2D e 3D tratados com cisplatina.	O modelo 3D reproduz de forma mais precisa as respostas das células tumorais a tratamentos quimioterápicos.	Esferoide (neurosfera)

LOMBARDI, Francesca et al. 2024.	Involvement of Cyclooxygenase-2 in Establishing an Immunosuppressive Microenvironment in Tumorspheres Derived from TMZ-Resistant Glioblastoma Cell Lines and Primary Cultures.	Estudo experimental intervencional.	Investigar o papel da ciclooxigenase-2 em criar um microambiente imunossupressor em esferoides de glioblastoma resistentes à TMZ.	A ciclooxigenase-2 promove a criação de um microambiente imunossupressor, dificultando a resposta imunológica contra o tumor.	Tumorosferas.
OLUBAJO, Farouk; ACHAWAL, Shailendra; GREENMAN, John. 2020.	Development of a microfluidic culture paradigm for ex vivo maintenance of human glioblastoma tissue: a new glioblastoma model?	Estudo experimental intervencional.	Desenvolver um novo paradigma de cultura microfluídica para manutenção ex vivo de tecido de glioblastoma humano.	O novo modelo microfluídico possibilita a manutenção de tecido de glioblastoma de forma mais eficaz, abrindo caminho para novos estudos.	Modelo tridimensional (microfluidica))
PARK, Seungjo; AVERA, Alexandra D.; KIM, Yonghyun. 2022.	Biomufacturing of glioblastoma organoids exhibiting hierarchical and spatially organized tumor microenvironment via transdifferentiation.	Estudo experimental intervencional.	Desenvolver organoides de glioblastoma que exibam microambiente tumoral hierárquico e organizado espacialmente por transdiferenciação.	O modelo de organoide replicou com sucesso a organização hierárquica e espacial do microambiente tumoral de glioblastoma.	Organoides cerebrais.
RAVIN, Rea et al. 2023.	Perivascular invasion of primary human glioblastoma cells in organotypic human brain slices: human cells migrating in human brain.	Estudo experimental intervencional.	Investigar a invasão perivascular de células primárias de glioblastoma humano em fatias organotípicas de cérebro humano.	A invasão perivascular foi observada, fornecendo achados sobre a progressão do glioblastoma no ambiente cerebral humano.	Fatias organotípicas de cérebro humano.
RIESS, Christin et al. 2021.	Cyclin-dependent kinase inhibitors exert distinct effects on patient-derived 2D and 3D glioblastoma cell culture models.	Estudo experimental intervencional.	Avaliar os efeitos dos inibidores de quinase dependentes de ciclina em modelos de glioblastoma derivados de	Inibidores de quinase apresentaram efeitos diferentes em modelos 2D e 3D, destacando a relevância dos	Esferoide (neurosfera)

			pacientes em 2D e 3D.	modelos tridimensionais.	
SAMIEI, Ehsan et al. 2020.	Investigating programmed cell death and tumor invasion in a three-dimensional (3D) microfluidic model of glioblastoma.	Estudo experimental intervencional.	Investigar a expressão do ligante PD-L1 em glioblastoma multiforme utilizando cultura tridimensional.	A cultura tridimensional revelou uma maior expressão de PD-L1, indicando seu papel na evasão imunológica do glioblastoma.	Modelo tridimensional (microfluidica).
SHEKARIAN, Tala et al. 2022.	Immunotherapy of glioblastoma explants induces interferon- γ responses and spatial immune cell rearrangements in tumor center, but not periphery.	Estudo experimental intervencional.	Avaliar a resposta imune e a reconfiguração das células imunes em explantes de glioblastoma tratados com imunoterapia.	A imunoterapia induziu respostas de interferon- γ no centro do tumor, mas não na periferia, sugerindo que a microambiente tumoral influencia a eficácia do tratamento.	Explantos.
SIDORCENCO, Vasile et al. 2020.	Glioblastoma tissue slice tandem-cultures for quantitative evaluation of inhibitory effects on invasion and growth.	Estudo experimental intervencional.	Desenvolver um modelo de cultura de fatias de tecido para avaliar quantitativamente os efeitos inibitórios em células de glioblastoma.	O modelo de fatia de tecido permitiu uma avaliação precisa da invasão e do crescimento celular, facilitando o estudo de potenciais tratamentos.	Fatias de tecido cerebral.
SILVANI, Giulia et al. 2021.	A 3D-bioprinted vascularized glioblastoma-on-a-chip for studying the impact of simulated microgravity as a novel pre-clinical approach in brain tumor therapy.	Estudo experimental intervencional.	Investigar o impacto da microgravidade em tumores de glioblastoma utilizando um modelo 3D bioimprimido.	O modelo demonstrou que a microgravidade afeta a biologia das células tumorais, podendo levar a novas abordagens terapêuticas.	Modelo tridimensional (tecnologia de bioimpressão 3D)
SIVAKUMAR, Hemamylammal et al. 2020.	Multi-cell type glioblastoma tumor spheroids for evaluating sub-	Estudo experimental intervencional.	Avaliar a resposta a medicamentos em esferoides tumorais de	A heterogeneidade celular influencia as	Modelo tridimensional (Esferoide)

	population-specific drug response.		glioblastoma com múltiplos tipos celulares.	respostas aos tratamentos, sugerindo que abordagens personalizadas podem ser necessárias para o tratamento do glioblastoma.	
SUNDAR, Swetha J. et al. 2022.	Three-dimensional organoid culture unveils resistance to clinical therapies in adult and pediatric glioblastoma.	Estudo experimental intervencional.	Explorar a resistência a terapias clínicas em organoides 3D de glioblastoma em adultos e crianças.	Os organoides 3D revelaram mecanismos de resistência a tratamentos, sugerindo que modelos mais representativos são necessários para a pesquisa de tratamentos eficazes.	Organoides cerebrais.
TANG, Min et al. 2021.	Rapid 3D bioprinting of glioblastoma model mimicking native biophysical heterogeneity.	Estudo experimental intervencional.	Desenvolver um modelo 3D bioimprimido que imita a heterogeneidade biofísica do glioblastoma para avaliar a função dos macrófagos em 3D.	O modelo bioimprimido apresentou características que se assemelham ao tumor nativo, potencializando sua utilidade em estudos de tratamento.	Modelo tridimensional (tecnologia de bioimpressão 3D)
TANG, Min et al. 2020.	Three-dimensional bioprinted glioblastoma microenvironments model cellular dependencies and immune interactions.	Estudo experimental intervencional.	Criar microambientes bioprintados em 3D para modelar as interações celulares e imunes no glioblastoma.	Os microambientes demonstraram dependências celulares e interações imunes que podem impactar as respostas a tratamentos.	Modelo tridimensional (tecnologia de bioimpressão 3D).
TATLA, Agavi Stavropoulou et al. 2021.	A vascularized tumoroid model for human glioblastoma angiogenesis.	Estudo experimental intervencional.	Desenvolver um modelo tumoral vascularizado para estudar a angiogênese em glioblastoma.	O modelo vascularizado permitiu investigar os mecanismos de angiogênese no glioblastoma,	Tumoróides.

				com implicações para novas estratégias terapêuticas.	
ZHANG, Issan et al. 2020.	Nanotherapeutic modulation of human neural cells and glioblastoma in organoids and monocultures.	Estudo experimental intervencional.	Examinar o efeito de nanopartículas nas células neurais humanas e nas células de glioblastoma em organoides e monoculturas.	A modulação com nanopartículas afetou a interação entre células neurais e células de glioblastoma, oferecendo achados para terapias baseadas em nanomedicina.	Organoides cerebrais.

Fonte: própria autora (2025)

O quadro 4 mostra um resumo das principais características de cada modelo tridimensional

Quadro 4 – Resumo das principais características de cada modelo tridimensional

Explantos	Esferoides	Tumoroides	Fatias organotípicas	Tumosferas	GBM derivado de organoides cerebrais
Pequenos pedaços de tumores	Cultura de linhagens de cél. GBM	Pedaço de tecido GBM em cultura de longo prazo	Enxerto de esferoides	Divisão simétrica ou assimétrica das células semelhantes a tronco	Obj.: Formar ou reconstituir organoides GBM .
Derivados de GBM humano	Crescem como esferas em suspensão/matriz especial	Ou cél. semelhante tronco cancerosas (CSLCs)	Ou células isoladas em fatias cerebrais	Identifica células com propriedades de células-tronco em tecidos cerebrais.	Seguindo etapas de seu desenvolvimento.

. Fonte: própria autora (2025)

De acordo com os estudos analisados por essa revisão bibliográfica o modelo bidimensional (2D), amplamente utilizado, enfrenta limitações significativas, pois não consegue replicar as condições fisiológicas e microambientais que as células experimentam em organismos vivos. Isso resulta em interações célula-matriz inadequadas, levando a modificações nas funções biológicas, como proliferação celular e

apoptose (Tang *et al.*, 2020; Gonçalves *et al.*, 2021). Por outro lado, o modelo tridimensional (3D) oferece uma representação mais realista das interações celulares e do microambiente, mas também possui suas desvantagens.

O artigo Riess *et al.* (2021) destaca que o modelo 3D para células de glioblastoma é vantajoso, pois permite uma melhor simulação do microambiente tumoral, resultando em dados mais representativos para o desenvolvimento de novos tratamentos. Esse artigo abordou modelos 3D como esferoides, tumoroides e fatias organotípicas, que oferecem uma arquitetura celular mais próxima da realidade, favorecendo interações célula-célula e célula-matriz que são cruciais para a biologia tumoral.

Embora os esferoides e tumoroides 3D sejam mais representativos da biologia tumoral, eles podem carecer de células do microambiente e apresentar limitações em sua homogeneidade e reprodutibilidade (Lombardi *et al.*, 2024).

Os tumoroides emergem como uma alternativa valiosa para a reconstituição de tumores e a investigação de suas características histológicas. Chaicharoenaudomrung *et al.* (2020) mencionam que esses modelos são eficazes para estudar a biologia tumoral, preservando muitas características do tumor parental. Zhang *et al.* (2021) destaca a aplicabilidade dos tumoroides em investigações moleculares e na avaliação de terapias direcionadas, enquanto Tatla *et al.* (2021) ressaltam seu potencial para entender o comportamento tumoral e a resposta a tratamentos, tornando-os uma ferramenta importante para a pesquisa em oncologia personalizada.

Dessa forma, enquanto os modelos 3D, como os esferoides e tumoroides, são amplamente reconhecidos por suas vantagens em imitar a fisiologia tumoral e melhorar a eficácia dos testes de drogas, as desvantagens apontadas nos artigos indicam a necessidade de um equilíbrio e uma combinação de diferentes abordagens para capturar a complexidade do GBM. A literatura sugere que a integração de múltiplos modelos pode ser a chave para uma compreensão mais profunda e uma abordagem terapêutica mais eficaz.

Segundo Sivakumar *et al.* (2020) os esferoides se destacam como o modelo 3D padrão para estudar o crescimento tumoral e terapias, sendo úteis em testes de drogas. O artigo “A 3D bioprinted vascularized glioblastoma on a chip for studying the impact of simulated microgravity as a novel pre-clinical approach in brain tumor therapy” conforme Silvani *et al.* (2021) enfatizou a aplicabilidade dos esferoides em modelos de cultura 3D, ressaltando seu papel em estudos de invasão celular e terapias experimentais.

Por outro lado, os artigos de Olubajo *et al.* (2020), Breknik *et al.* (2022) e Fanfona *et al.* (2022) apontam desvantagens nos modelos tridimensionais (tumorsferas e organoides), incluindo a dificuldade de replicar a heterogeneidade completa presente nos tumores *in vivo* e a falta de alguns componentes do microambiente, como células imunes e estruturas vasculares. Esses artigos discutiram limitações específicas de modelos como tumorsferas e organoides, que, embora úteis, não conseguem reproduzir todas as características do GBM, como a necrose em paliçada e a proliferação microvascular.

O modelo de tumorsfera é amplamente reconhecido por sua capacidade de simular as propriedades das células-tronco em glioblastomas. Lombardi *et al.* (2024) defendem seu uso para investigar a resistência a terapias convencionais, sublinhando a importância da identificação de células-tronco em tecidos tumorais. Breknik *et al.* (2022) destacam como as tumorsferas possibilitam o estudo de clonogenicidade e migração celular, enquanto De Almeida (2021) enfatiza sua relevância para entender a organização celular e a resposta a medicamentos, contribuindo para a pesquisa de tratamentos mais eficazes.

O modelo de fatia organotípica é valorizado por sua capacidade de preservar a citoarquitetura cerebral, permitindo investigações detalhadas das interações entre células tumorais e o microambiente saudável. Park, Avera e Kim (2022) preferem esse modelo por sua utilidade em estudos de migração e invasão de células GBM, mantendo a estrutura vascular do cérebro. Ravin *et al.* (2023) corroboram essa visão, destacando a importância do modelo para a análise das características da resposta imune no crescimento tumoral. Além disso, Decotret *et al.* (2023) discutem como as fatias organotípicas permitem manipulações experimentais que auxiliam na compreensão da dinâmica celular no contexto tumoral.

O modelo de explante é amplamente apreciado por sua capacidade de preservar a heterogeneidade intratumoral e a arquitetura do microambiente, o que é crucial para uma análise representativa do glioblastoma. Olubajo *et al.* (2020) enfatizam suas vantagens em estudos de migração celular e na compreensão da diversidade histológica dos tumores. Shekarian *et al.* (2022) abordam como o modelo tem sido utilizado para investigar as propriedades biológicas das células GBM, enquanto Sidorcena *et al.* (2020) ressaltam sua utilidade na análise da composição celular em diferentes condições microambientais, refletindo a complexidade do câncer.

Os organoides cerebrais têm se mostrado uma ferramenta inovadora para o estudo do glioblastoma, permitindo uma exploração aprofundada da história natural do desenvolvimento do câncer. Fedorova et al. (2022) ressaltam a capacidade dos organoides de reproduzir interações entre células tumorais e não neoplásicas, facilitando a investigação de mutações envolvidas na gliomagenese. Hwang et al. (2020) investigaram suas aplicações em terapias direcionadas e análise de proliferação tumoral, enquanto Fanfona et al. (2022) discutem as vantagens dos organoides em fornecer um modelo funcional que imita o microambiente tumoral, apesar de suas limitações em termos de estruturas vasculares e células imunes. Portanto, a escolha do modelo deve ser cuidadosamente considerada, levando em conta as nuances das interações celulares e a relevância clínica dos resultados.

Os estudos analisados nesta revisão destacam as limitações dos modelos bidimensionais (2D), que não conseguem reproduzir adequadamente as condições fisiológicas e microambientais observadas *in vivo*. Em contraste, os modelos tridimensionais (3D) apresentam vantagens significativas, como a melhor simulação do microambiente tumoral e a representação mais fiel das interações celulares. No entanto, também enfrentam desafios, como a falta de componentes do microambiente, heterogeneidade limitada e reprodutibilidade variável. Esferoides, tumoroides, fatias organotípicas, explantes e organoides oferecem abordagens complementares para estudar o glioblastoma, permitindo avanços no entendimento de sua biologia complexa e no desenvolvimento de terapias mais eficazes. Assim, a escolha criteriosa e a integração estratégica desses modelos se mostram essenciais para superar as limitações individuais, proporcionando uma base sólida para o avanço das pesquisas pré-clínicas e para a descoberta de tratamentos mais personalizados e eficientes contra o glioblastoma.

6 CONCLUSÕES

Todos os modelos 3D descritos nesta revisão oferecem excelentes ferramentas para compreender melhor a biologia do GBM e prever a resposta aos medicamentos. No entanto, ainda existem limitações para atender critérios que refletem o comportamento do GBM in vivo e reduzir a lacuna que contribui para o fracasso dos ensaios clínicos. Esses modelos propõem uma reprodução da citoarquitetura tumoral e da heterogeneidade celular ou do microambiente cerebral circundante, preservando suas características funcionais. O modelo 3D surge como uma abordagem promissora e inovadora, com grande potencial para superar as limitações do modelo 2D, mas ainda demanda estudos adicionais para sua padronização e aplicação. A validação dessas tecnologias e a demonstração de sua superioridade em termos de eficácia representam passos cruciais. Uma estratégia viável seria a combinação de diferentes abordagens 3D, maximizando suas vantagens para oferecer uma plataforma mais precisa e representativa para estudos pré-clínicos e terapias personalizadas contra o GBM.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKOLAWALA, Qais et al. **Evaluation of proton-induced DNA damage in 3D-engineered glioblastoma microenvironments.** ACS applied materials & interfaces, v. 14, n. 18, p. 20778-20789, 2022.Link: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.2c03706>. Acesso em 20 de maio de 2024.

BREZNIK, Barbara et al. **Infiltrating natural killer cells bind, lyse and increase chemotherapy efficacy in glioblastoma stem-like tumorspheres.** Communications Biology, v. 5, n. 1, p. 436, 2022.Link: <https://www.nature.com/articles/s42003-022-03402-z>. Acesso em 23 de maio de 2024.

CHAICHAROENAUDOMRUNG, Nipha et al. **Transcriptomic profiling of 3D glioblastoma tumoroids for the identification of mechanisms involved in anticancer drug resistance.** in vivo, v. 34, n. 1, p. 199-211, 2020. Link: <https://iv.iiarjournals.org/content/34/1/199.short>. Acesso em 21 de maio de 2024.

DE ALMEIDA, Mariana Gaspar. **Evaluating the impact of 2D, 3D static and 3D microfluidic tissue culture conditions on the in vitro response of cancer cells to chemotherapeutic agents.** 2021. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa (Portugal).Link: <https://search.proquest.com/openview/5de4d90f6ddc5b7afb099332423dd111/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>. Acesso em 20 de maio de 2024.

DECOTRET, Lisa R. et al. **Development and validation of an advanced ex vivo brain slice invasion assay to model glioblastoma cell invasion into the complex brain microenvironment.** Frontiers in Oncology, v. 13, p. 976945, 2023.Link: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.976945/full>. Acesso em 22 de maio de 2024.

FANFONE, Deborah et al. **Profiling anti-apoptotic BCL-xL protein expression in glioblastoma tumorspheres.** Cancers, v. 12, n. 10, p. 2853, 2020. Link: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/2853>. Acesso em 21 de maio de 2024.

FEDOROVA, Veronika et al. **Glioblastoma and cerebral organoids: development and analysis of an in vitro model for glioblastoma migration**. *Molecular Oncology*, v. 17, n. 4, p. 647-663, 2023.Link: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1878-0261.13389>. Acesso em 21 de maio de 2024.

FERREIRA, Rodolfo Sanches. **Estudo de vírus oncolítico em modelo in vitro de glioblastoma desenvolvido em organoide cerebral**. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.Link: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-22032023-180529/?gathStatIcon=true>. Acesso em 19 de maio de 2024.

FIGUEROA, Lisseth Yamile Buesaquillo. **Estudo in vitro da função de CD90 em células-tronco tumorais de glioblastoma**. 2021.Link: <http://www.rlbea.unb.br/jspui/handle/10482/41997>. Acesso em 19 de maio de 2024.

GONÇALVES, Bryan Ôrtero Perez et al. **Phenotypic changes on central nervous system (CNS) tumor cell lines cultured in vitro 2D and 3D models and treated with cisplatin**. *Acta Histochemica*, v. 123, n. 6, p. 151768, 2021.Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065128121000908>. Acesso em 20 de maio de 2024.

LOMBARDI, Francesca et al. **Involvement of Cyclooxygenase-2 in Establishing an Immunosuppressive Microenvironment in Tumorspheres Derived from TMZ-Resistant Glioblastoma Cell Lines and Primary Cultures**. *Cells*, v. 13, n. 3, p. 258, 2024.Link: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/3/258>. Acesso em 19 de maio de 2024.

OLUBAJO, Farouk; ACHAWAL, Shailendra; GREENMAN, John. **Development of a microfluidic culture paradigm for ex vivo maintenance of human glioblastoma tissue: a new glioblastoma model?**. *Translational oncology*, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2020.Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523319303560>. Acesso em 21 de maio de 2024.

PARK, Seungjo; AVERA, Alexandra D.; KIM, Yonghyun. **Biomanufacturing of glioblastoma organoids exhibiting hierarchical and spatially organized tumor microenvironment via transdifferentiation**. *Biotechnology and Bioengineering*, v. 119, n. 11, p. 3252-3274, 2022. Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bit.28191>. Acesso em 22 de maio de 2024.

RAVIN, Rea et al. **Perivascular invasion of primary human glioblastoma cells in organotypic human brain slices: human cells migrating in human brain**. *Journal of neuro-oncology*, v. 164, n. 1, p. 43-54, 2023. Link: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-023-04349-9>. Acesso em 21 de maio de 2024.

RIESS, Christin et al. **Cyclin-dependent kinase inhibitors exert distinct effects on patient-derived 2D and 3D glioblastoma cell culture models**. *Cell Death Discovery*, v. 7, n. 1, p. 54, 2021. Link: <https://www.nature.com/articles/s41420-021-00423-1>. Acesso em 22 de maio de 2024.

SAMIEI, Ehsan et al. **Investigating programmed cell death and tumor invasion in a three-dimensional (3D) microfluidic model of glioblastoma**. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 9, p. 3162, 2020. Link: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3162>. Acesso em 21 de maio de 2024.

SHEKARIAN, Tala et al. **Immunotherapy of glioblastoma explants induces interferon- γ responses and spatial immune cell rearrangements in tumor center, but not periphery**. *Science Advances*, v. 8, n. 26, p. eabn9440, 2022. Link: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/sciadv.abn9440>. 22 de maio de 2024.

SIDORCENCO, Vasile et al. **Glioblastoma tissue slice tandem-cultures for quantitative evaluation of inhibitory effects on invasion and growth**. *Cancers*, v. 12,

n. 9, p. 2707, 2020.Link: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2707>. Acesso em 21 de maio de 2024.

SILVANI, Giulia et al. **A 3D-bioprinted vascularized glioblastoma-on-a-chip for studying the impact of simulated microgravity as a novel pre-clinical approach in brain tumor therapy.** *Advanced Therapeutics*, v. 4, n. 11, p. 2100106, 2021.Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adtp.202100106>. Acesso em 19 de maio de 2024.

SIVAKUMAR, Hemamylammal et al. **Multi-cell type glioblastoma tumor spheroids for evaluating sub-population-specific drug response.** *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 8, p. 538663, 2020.Link: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.538663/full>. Acesso em 21 de maio de 2024.

SUNDAR, Swetha J. et al. **Three-dimensional organoid culture unveils resistance to clinical therapies in adult and pediatric glioblastoma.** *Translational oncology*, v. 15, n. 1, p. 101251, 2022. Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523321002436>. Acesso em 22 de maio de 2024.

TANG, Min et al. **Rapid 3D bioprinting of glioblastoma model mimicking native biophysical heterogeneity.** *Small*, v. 17, n. 15, p. 2006050, 2021.Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sml.202006050>. Acesso em 22 de maio de 2024.

TANG, Min et al. **Three-dimensional bioprinted glioblastoma microenvironments model cellular dependencies and immune interactions.** *Cell research*, v. 30, n. 10, p. 833-853, 2020.Link: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0338-1>. Acesso em 22 de maio de 2024.

TATLA, Agavi Stavropoulou et al. **A vascularized tumoroid model for human glioblastoma angiogenesis**. Scientific reports, v. 11, n. 1, p. 19550, 2021.Link: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98911-y>. Acesso em 20 de maio de 2024.

ZHANG, Issan et al. **Nanotherapeutic modulation of human neural cells and glioblastoma in organoids and monocultures**. Cells, v. 9, n. 11, p. 2434, 2020.Link: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/11/2434>. Acesso em 22 de maio de 2024.