

SILVA, D R S. **Desenvolvimento de Matriz Extracelular Hepática Funcionalizada Utilizando Células Progenitoras do Broto Hepático Murino.** 2022. 200 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

RESUMO

As doenças hepáticas estão entre as 20 principais causas de mortalidade e redução da qualidade de vida em todo mundo, onde a falência hepática terminal geralmente requer a necessidade de um transplante, entretanto, a demanda supera a oferta de órgãos disponíveis. Nesse contexto, a utilização de uma matriz extracelular hepática descelularizada e funcionalizada como *scaffold* biológico para repopulação celular, vem sendo amplamente investigada no contexto da bioengenharia tecidual. Diante disso, inicialmente realizamos uma vasta discussão sobre as principais características do fígado que devem ser consideradas quando o objetivo é desenvolver, reparar ou regenerar o órgão frente à bioengenharia tecidual e futuros xenotransplantes. Buscamos também compilar estudos que utilizaram as metodologias de descelularização e recelularização hepática, apresentando uma visão geral dos principais avanços e contribuições que foram realizadas até o momento. Além disso, desenvolvemos um método rápido e fácil para descelularização *in situ* em camundongos em aproximadamente 6 horas, obtendo uma MEC funcionalizada que quando co-cultivada com hepatócitos primários em passagens tardias foi capaz de melhorar a função celular e as taxas de proliferação. Posteriormente, para obter células derivadas do broto hepático de embriões e fetos aos 12.5, 14.5 e 16.5, realizamos acasalamentos cronometrados em ratos e camundongos a partir da avaliação das fases do ciclo estral. Por fim, caracterizamos e investigamos o potencial das células derivadas do broto hepático de ratos em associação com células-tronco mesenquimais, para formação de esferóides por cultivo 3D e repopulação de *scaffolds* hepáticos parciais após descelularização utilizando um sistema de cultura 3D microgravitacional *Rotary Cell Culture System* (RCCS). Em suma, desenvolvemos aqui uma MEC hepática descelularizada e funcionalizada, que foi compatível para recelularização em um sistema de cultivo em microgravidade 3D, utilizando como fonte células derivadas do broto hepático aos 12.5 dias de desenvolvimento hepático em ratos associadas com CTMs-AD. Além disso, a associação dessas fontes celulares também foi capaz de gerar esferóides funcionais quando cocultivados. Ambas metodologias são promissoras para Medicina Regenerativa e Bioengenharia Tecidual, tanto para testes *in vitro* quanto para aplicações na terapia celular e como uma alternativa ao transplante hepático.

Palavras-chave: Engenharia tecidual hepática. Medicina regenerativa. Matriz extracelular. Fígado fetal. Células-tronco mesenquimais/estromais.